

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЧАГА ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко, Г.И. Губина-Вакулик

Харьковский государственный медицинский университет

На модели острого инфекционного воспаления у крыс иммуногистохимически изучена экспрессия ряда CD⁺-клеток очага. Показано, что экспрессия CD54⁺-клеток выражена с 6-го часа по 3-и сутки с максимумом на 6-й час. Динамика CD44⁺-клеток является сходной. Экспрессия CD11c⁺-клеток также выражена по 3-и сутки с пиками на 6-й час и 2-е сутки. Экспрессия CD31⁺-клеток также повышается фазно, с пиками на 2-е, 7-е и 14-е сутки, CD61⁺-клеток – выражена с первых до 10-х суток с максимумом на 7-е.

Ключевые слова: *очаг воспаления, иммуногистохимия, внутримышечная ткань, гиподерма.*

В настоящее время в связи с появлением и развитием иммуноморфологических методов исследования актуальной является иммуногистохимическая характеристика физиологических и патологических процессов с целью получения более глубокого представления об их структурно-функциональных механизмах. В патологии это прежде всего относится к воспалению – основному типовому патологическому процессу, лежащему в основе большинства существующих болезней и прогресс в исследовании которого определяет разрешение большей части практических вопросов медицины.

Проводимые нами на протяжении последних лет исследования иммунологических и гематологических механизмов хронизации воспаления предполагают выяснение особенностей этих механизмов при разном по течению и этиологии воспалении – остром, первично и вторично хроническом, иммунном, неиммунном. Принципиальная разница в клеточном составе таких очагов воспаления известна, однако специальная сравнительная иммуногистохимическая характеристика клеточной динамики очагов не производилась.

Кроме того, для развития экспериментальной патологии имеет значение иммуноморфологическая характеристика различных моделей воспаления как таковых, сопоставление общеморфологической и иммуногистохимической характеристик.

Ранее нами с помощью иммуногистохимических методов были охарактеризованы клеточно-тканевые реакции в очаге подкожного карагиненового воспаления у крыс, обоснованного нами как модель хронизирующегося (вторично хронического) воспаления [1].

Целью настоящего исследования было изучение иммуногистохимических особенностей очага острого инфекционного воспаления.

Материал и методы. Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали введением в область бедра 2 млрд микробных тел *Staphylococcus aureus*, штамм АТСС-25923, в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [2].

Методы исследования очага воспаления приведены в работе [1].

Полученные результаты статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Через 6 часов после введения микробной взвеси очаг воспаления представляет собой густое скопление лейкоцитов с доминированием нейтрофилов, присутствуют макрофаги, заметно присутствие эозинофилов. Отмечается обилие гематоксифильных осколков ядер – результат вторичной альтерации нейтрофилов. В расположенном рядом лимфоидном узелке отмечена гиперплазия лимфоцитов, а гиподерма вокруг него обогащена эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами (рис. 1).

При окраске среза по методике ШИК + альциановый синий очаг является ШИК-по-

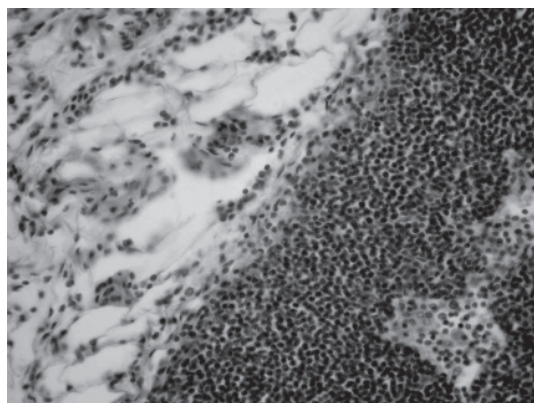


Рис. 1. Внутридермальный лимфоидный узелок с признаками активации; обогащение прилежащей гиподермы макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами через 6 часов после введения культуры стафилококка. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$

ложительным. В окружающих тканях, особенно при внутримышечном расположении очага воспаления, в большом количестве присутствуют тканевые базофилы. Прилежащие миоциты в состоянии глубокой дистрофии, содержание РНК и гликогена в саркоплазме резко уменьшено. Стромальные прослойки расширены, отечны, особенно вблизи очага с нейтрофильным инфильтратом, что свидетельствует о происходящем распространении инфекции. Окружающая очаг воспаления строма поперечно-полосатой мышцы и гиподерма в зависимости от локализации очага воспаления обогащены кислыми гликозаминогликанами.

По прошествии суток очаг гнойного воспаления несколько увеличен в размерах относительно предыдущего срока, но клеточный состав остается прежним. Отмечается распространение гнойного экссудата не только по стромальным прослойкам, но и перивазально и периневрально. Окружающие миоциты – в состоянии колликвационного некроза, то есть набухшие, лишены РНК, гомогенно ШИК-положительны, с кариолизисом. О происходящей интенсивной миграции тканевых базофилов из околоочаговых сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) – капилляров и венул – свидетельствует увеличенное количество этих клеток, обнаруживаемых перивазально. Строма поперечно-полосатой мышцы вокруг очага гнойного воспаления или гиподерма имеют кислую реакцию из-за накопления кислых гликозаминогликанов. Еще далее кнаружи от очага в строме отмечается отек, она обогащена активными фибробластами и макрофагами. Имеет место гиперемия сосудов МЦР.

Через 2 суток после воспроизведения гнойного воспаления у одной части живот-

ных происходит его интенсивное прогрессирующее с образованием флегмоны, то есть с распространением гнойного экссудата в гиподерме и по межмышечным прослойкам, а у другой, меньшей, части животных – быстрое ограничение участка воспаления, то есть формируется гнойный очаг по типу абсцесса. Именно во втором варианте прослеживается изменение клеточного состава экссудата: увеличивается относительное и абсолютное количество макрофагов, уменьшается – нейтрофилов, появляются лимфоциты. В строме ткани, непосредственно прилегающей к очагу воспаления, увеличено количество активных фибробластов. Морфофункциональное состояние поперечно-полосатой мышцы и гиподермы такое же, как и в предыдущий срок: дистрофия и колликвационный некроз миоцитов, накопление кислых гликозаминогликанов в строме и гиподерме. Лимфатический капилляр, попавший в срез, содержит большое количество лимфоцитов. Сосуды МЦР полнокровны. Артериола, близко лежащая возле гнойного очага, имеет признаки токсического повреждения: гидрорическая дистрофия эндотелия и гладкомышечных клеток с очевидным нарушением прочности контактов клеток приводит к развитию плазматического пропитывания соответственно внутренней и средней оболочек сосуда.

Очаг стафилококкового воспаления через 3 суток в местах первичного возникновения, а не прогрессирования имеет микроскопические признаки начала формирования грануляционной ткани по периферии. Не по всему периметру очага появляется слой ткани, состоящей из большого количества широких капилляров и фибробластов между ними с добавлением макрофагов кнаружи, нейтрофилов кнутри. В участках, окружающих первичный очаг и отделенных от гнойного экссудата формирующейся грануляционной тканью, снижается интенсивность токсического повреждения с активацией ядер дистрофизированных миоцитов, пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток мелких сосудов. Но в участках вокруг стромальных, периневральных и перивазальных затеков признаков формирования грануляционной ткани не отмечено. Окружающие ткани находятся в состоянии выраженного токсического повреждения со снижением содержания РНК, отсутствием гликогена в саркоплазме, накоплением кислых гликозаминогликанов в отечной строме, обогащением стромы, особенно периваскулярно, тканевыми базофилами, макрофагами, фибробластами.

На 5-е сутки стафилококкового воспаления в месте введения флогогена очаг воспа-

ления полностью замещается грануляционной тканью с созреванием наружных слоев, обогащением их толстыми коллагеновыми волокнами, определяемыми при окраске пикрофуксином по ван Гизон. В центральных слоях грануляционная ткань инфильтрирована макрофагами, лимфоцитами, плазмочитами, изредка эозинофилами и нейтрофилами; коллагеновые волокна – в малом количестве, тонкие и короткие. В участках стромального распространения инфекции и обусловленного ею гнойного воспаления начинает формироваться тонкий слой молодой грануляционной ткани, отграничивающей очаг повреждения от окружающей ткани.

На 7-е сутки усиливаются пролиферативные явления, то есть прогрессируют развитие грануляционной ткани и ее созревание в наружных слоях. Однако при сравнении гиподермального и внутримышечного очагов обращает на себя внимание более медленное протекание воспалительного процесса в гиподермальном очаге, что, возможно, обусловлено меньшей исходной васкуляризацией гиподермы по сравнению со скелетной мускулатурой.

В последующие сроки (10, 14, 21, 28-е сутки) процесс гнойного воспаления продолжает стихать. Очаг воспаления по форме напоминает медузу, имеющую тело и щупальца: основной (первичный) очаг и вторично образовавшиеся затеки, чаще всего межмышечные. В разных участках этого сложного по конфигурации воспалительного образования обнаруживается грануляционная ткань разной степени созревания: местами – с исчезновением признаков гнойного воспаления и полным замещением грануляционной тканью, местами – с сохранением локусов гнойного воспаления, окруженных молодой грануляционной тканью, густо инфильтриро-

ванной макрофагами (рис. 2), при этом ее наружные слои на 28-е сутки наблюдения выглядят как зрелая соединительная ткань с хорошо представленным интерстициальным коллагеном и малоактивными фиброцитами.

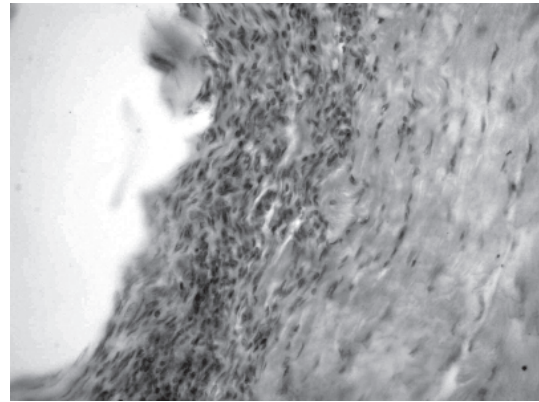


Рис. 2. Формирование тяжа молодой соединительной ткани на месте бывшего гнойного затека на 21-е сутки после введения культуры стафилококка. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$

При иммуногистохимическом исследовании очага воспаления установлено, что экспрессия CD54⁺-клеток выражена с 6-го часа по 3-и сутки с максимумом на 6-й час (89,5%), резко снижается к 5-м суткам и особенно к 10-м, вновь несколько возрастает к 14-м (7,22%) и практически отсутствует на 21-е и 28-е сутки, что во многом совпадает с изменениями общего количества лейкоцитов в очаге воспаления, главным образом, нейтрофилов, на что указывает сходная динамика экспрессии CD44⁺-антигенов (таблица).

Экспрессия CD11c⁺-клеток увеличивалась фазно с максимумами на 6-й час (10,8%) и особенно на 2-е сутки (61,8%), затем снижалась на 3-и сутки, резко – на 5-е и была слабо выражена на 10-е – 28-е сутки. Она,

Экспрессия CD⁺-клеток очага остро инфекционного воспаления у крыс в динамике, (M \pm m) % (n=6)

Срок исследования	CD54	CD44	CD11c	CD31	CD61
6 ч	89,50 \pm 2,13	78,20 \pm 1,74	10,8 \pm 2,2	3,500 \pm 0,428	5,0 \pm 1,9
1-е сутки	68,50 \pm 4,86	53,20 \pm 3,36	6,05 \pm 1,56	8,33 \pm 1,38	23,20 \pm 4,67
2-е сутки	62,30 \pm 9,23	54,0 \pm 10,4	61,8 \pm 13,0	10,30 \pm 2,94	25,80 \pm 5,25
3-е сутки	49,1 \pm 13,5	35,40 \pm 5,44	46,0 \pm 10,2	5,090 \pm 0,822	30,5 \pm 9,1
5-е сутки	15,00 \pm 4,57	10,8 \pm 4,3	10,10 \pm 5,22	4,67 \pm 1,54	39,10 \pm 8,53
7-е сутки	7,22 \pm 4,61	1,960 \pm 0,451	6,06 \pm 4,24	14,20 \pm 1,66	75,4 \pm 11,3
10-е сутки	0,687 \pm 0,325	0,685 \pm 0,331	0,311 \pm 0,157	6,27 \pm 1,80	73,1 \pm 11,6
14-е сутки	7,21 \pm 6,57	6,44 \pm 5,73	0,1550 \pm 0,0791	9,110 \pm 0,787	11,40 \pm 1,32
21-е сутки	0,601 \pm 0,417	0,546 \pm 0,372	0,1230 \pm 0,0865	0,626 \pm 0,178	2,190 \pm 0,299
28-е сутки	0,513 \pm 0,130	0,527 \pm 0,120	0,00250 \pm 0,00171	0,589 \pm 0,316	2,360 \pm 0,323

видимо, совпадає з притоком в очаг менше зрілих миелоїдних кліток, особливо вираженим на 2-е і 3-і сутки в зв'язі з активацією гемопоєза [3, 4].

Експресія CD31⁺-кліток також підвищувалась фазно з піками на 2-е (10,3 %), 7-е (14,2 %) і 14-е сутки (9,11 %), що, як видно з наших даних загальноморфологічного дослідження очага, відповідає таким ключовим подіям гострого інфекційного запалення, як адгезія лейкоцитів до ендотелію і еміграція (перші дві доби), максимум макрофагальної (3-і сутки) і фібробластическої реакції з утворенням грануляційної тканини і ангиогенезом (7-е сутки), продовжується фібробластическа реакція і дозрівання грануляційної тканини (14-е сутки).

Експресія CD61⁺-кліток була виражена на 1-е сутки, досягала максимуму на 7-е (75,4 %) і знизилась на 14-е і 21-е сутки, що в цілому відповідає описаній моноцитарно-макрофагальної реакції очага гострого інфекційного запалення.

В цілому експресія CD54-, CD44-, CD11c-, CD31- і CD61-антигенів в очагу відповідає

особливостям клітинно-тканевої динаміки гострого інфекційного запалення і відображає, видимо, переважно кількісні зміни відповідних кліток, приток їх з кісткового мозку в кров і з крові в очаг, активацію гемопоєза, проліферацію, фіброз і ангиогенез, ремоделювання. Разом з тим не спостерігається повного збігу експресії вказаних CD-антигенів з динамікою кількості відповідних кліток, що свідчить також про зміни функціональної активності кліток.

Таким чином, при стафілококковому запаленні на 6-й годині відзначається наявність гнійного ексудату. Прогресування гнійної інфекції відбувається в вигляді затеку перивазально і периневрально. Формування грануляційної тканини спостерігається на 3-і сутки. В останній термін спостереження (28-е сутки) виявляється переважно заживлення з різною ступенем дозрівання грануляційної тканини, місцями ще зустрічаються локуси гнійного запалення, оточені грануляційною і на периферії вже зрілою зв'язувальною тканиною.

Література

1. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления. *Эксперим. і клініч. медицина* 2007; 2: 24–28.
2. Чернух А.М. Инфекционный очаг воспаления. М.: Медицина, 1965. 323 с.
3. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
4. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВОГНИЩА ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, С.В. Татарко, О.М. Шевченко, Г.І. Губина-Вакулик

На моделі гострого інфекційного запалення у щурів імуногістохімічно вивчена експресія низки CD⁺-клітин у вогнищі. Показано, що експресія CD54⁺-клітин виражена з 6-ї години до 3-ї доби з максимумом на 6-ту годину. Динаміка CD44⁺-клітин є схожою. Експресія CD11c⁺-клітин також виражена по 3-тій добу з піками на 6-ту годину та 2-гу добу. Експресія CD31⁺-клітин також підвищується фазно, з піками на 2-гу, 7-му і 14-ту добу, CD61⁺-клітин – виражена з 1-ї до 10-ї доби з максимумом на 7-му.

Ключові слова: вогнище запалення, імуногістохімія, внутрішньом'язова тканина, гіподерма.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATORY FOCUS

N.A. Klimenko, S.V. Tatarko, A.N. Shevchenko, G.I. Gubina-Vakulik

On a model of acute infectious inflammation in rats expression of several CD⁺-cells has been investigated by immunohistochemically. It was shown that CD54⁺-cell expression is increased from 6th hour to 3rd day of inflammation with maximum on 6th hour. The dynamics of CD44⁺-cell expression is similar to indicated above. Expression of CD11c⁺-cells is also increased up to 3rd day with peaks on 6th hour and 2nd day. Expression of CD31⁺-cells is also increased in phase manner with peaks on 2nd, 7th and 14th days, CD61⁺-cell expression is increased from 1st to 10th days with maximum on 7th day.

Key words: inflammatory focus, immunohistochemistry, intramuscular tissue, hypoderm.

Поступила 15.02.07

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕМБРАН НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНОСИТОМ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н.Н. Попов, Е.В. Огнивенко

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Изучали активность липидного состава, физико-химические и биологические свойства мембран нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. Выявлено, что у больных в мембранах клеток происходит увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот и нарушение равновесия насыщенные/ненасыщенные жирные кислоты, отмечается снижение аффинности рецепторов клеток, дисбаланс в системе перекисного окисления липидов и полигиповитаминоз.

Ключевые слова: *нейтрофильные гранулоциты, перестройка мембран, аффинность рецепторов.*

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к росту числа хронических бактериальных и грибковых заболеваний ЛОР-органов, среди которых значительный удельный вес занимают синуситы [1]. У лиц с сахарным диабетом (СД) заболевание протекает особенно тяжело, имеет рецидивирующий характер [2].

Несмотря на появление на фармацевтическом рынке высокоэффективных антимикробных препаратов, существенных успехов в лечении хронического гнойного верхнечелюстного синусита не достигнуто.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что заболевание протекает на фоне сниженной общей иммунореактивности организма, низкой активности фагоцитарных клеток, которые, как известно, играют одну из ведущих ролей в элиминации инфекционных агентов [3].

В хемотаксисе и фагоцитозе микробов важная роль принадлежит клеточным мембранам, их липидному составу и физико-химическим свойствам. Мембраны клеток в иммунных реакциях несут на себе основную функциональную нагрузку, от их состояния зависят качество функционирования рецепторного аппарата, эффективность трансдукции сигнала внутрь клетки, процессы активации, межклеточного взаимодействия, выделение липидных медиаторов и работа белков-афферекторов [4].

С учетом изложенного целью настоящей работы явилось изучение активности липидного состава, физико-химических и биологических свойств мембран нейтрофильных

гранулоцитов у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих СД.

Материал и методы. Объектом исследования служили нейтрофильные гранулоциты больных ($n=33$) хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом в стадии обострения, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Возраст больных 18–50 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц того же возраста. Программа исследования включала изучение Fc- и C3-рецепторов нейтрофилов, физико-химических свойств мембран клеток с помощью флюоресцентных зондов, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных систем (АОС) клеток, характера изменения в фосфолипидном составе мембран. Нейтрофилы (Нф) из периферической крови выделяли на градиенте двойной плотности 1,093 : 1,077. О состоянии Fc- и C3-рецепторов нейтрофилов судили по их способности к FcIgG-роеткообразованию (FcIgG-РОНф), C3b-роеткообразованию (C3b-РОНф) [5] и морфофункциональному показателю аффинности (МПА) рецепторов [6]. Фосфолипидный состав мембран нейтрофилов изучали хроматографически. Экстракцию липидов из нейтрофилов проводили по методу Folch et al. (1957). Полученный осадок плазматических мембран клеток ресуспензировали в центрифужных пробирках, содержащих не менее 20 объемов хлороформ-метаноловой смеси (2 : 1 по объему) и выдерживали на холоде в течение 1 ч. После центрифугирования супернатант сли-

вали в пробирки. Для полноты экстракции к осадку вновь приливали хлороформ-метаноловую смесь и после центрифугирования супернатанты объединяли. Для удаления водорастворимых примесей к экстракту добавляли раствор 0,05M CaCl₂ из расчета 1 : 5 по объему и тщательно перемешивали. Для разделения на две фазы эмульсию оставляли на ночь на холоде. Из нижней хлороформной фазы получали препарат суммарных липидов.

Тонкослойную хроматографию фосфолипидов проводили на активированных силикогелевых пластинах. Наносили пробу фосфолипидной фракции, подсушивали и ставили в хроматографическую камеру. Фосфолипиды разделяли на фракции с помощью системы хлороформ – метанол – ледяная уксусная кислота – вода (60 : 50 : 1 : 4). После подъема фронта растворителя до края пластинки хроматографию останавливали и опрыскивали смеси раствором йода для выявления пятен. Количественное определение липидов проводили непосредственно на хроматограммах, обработанных парами йода, с помощью денситометра, с соответствующим программным обеспечением.

Процессы ПОЛ и состояние АОС нейтрофилов оценивали по содержанию в них первичных и вторичных продуктов ПОЛ – диеновых (ДК), триеновых (ТК), оксидиеновых (ОДК) и тетраеновых (ТЕК) конъюгат [7, 8], малонового диальдегида (МДА) [9], содержанию витамина А, каротина, витамина Е и его метаболитов: димеров токоферола и токоферилхинона [8]. Содержание исследуемых веществ пересчитывали по коэффициентам молярной экстинкции: для ДК – 27000 M⁻¹cm⁻¹; ТК – 43000 M⁻¹ cm⁻¹, ОДК – 22000 M⁻¹ cm⁻¹, токоферола – 3170 M⁻¹ cm⁻¹.

Общую антиокислительную активность (АОА) определяли в модели термического автоокисления метилолеата в присутствии изучаемых образцов [10]. Состояние белковых и липидных компонентов мембран нейтрофилов исследовали спектрофлуоримет-

рически с помощью флюоресцентных зондов [11]. Использовали зонд АНС (анилинонафталинсульфокислоту), который флюоресцирует только при абсорбации его белками; МНКС (2-метил-5-нитроизокарбостирил), который флюоресцирует при растворении в молярных липидах; ГБАК (7-гидрокси-6-гексил-3 (2-бензимидазолин)-аминокумарин), который обладает липофильными свойствами и благодаря боковой цепи может проникать в липидный слой мембраны, где переходит в флюоресцирующую таутомерную форму.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изучение нейтрофильных гранулоцитов больных показало, что фосфолипидный состав их мембран характеризуется снижением содержания фосфатидилхолина, сфингомиелина и фосфатидилсерина соответственно на 27,7; 39,1 и 24,2 % по отношению к контролю и относительным повышением содержания фракций фосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилинозитола соответственно на 22,9; 28,1 и 20,6 % (табл. 1).

Сфингомиелин содержит в основном остатки насыщенных жирных кислот; фосфатидилэтаноламин, напротив, большое количество ненасыщенных жирных кислот. Накопление фосфатидилэтаноламина, по-видимому, можно рассматривать как приспособительно-компенсаторную реакцию, направленную на поддержание структурной целостности и функциональной активности биомембран.

Эти данные свидетельствуют о том, что в мембранах клеток происходит увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот и нарушение равновесия насыщенные/ненасыщенные жирные кислоты. Значительное увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах свидетельствует о повышении жидкостных свойств мембран клеток. В свою очередь повышение жид-

Таблица 1. Фосфолипидный состав мембран нейтрофилов больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих СД, (M±δ) у. е.

Фракция	Контроль	Больные
Фосфатидилэтаноламины	0,279±0,002	0,343±0,003
Фосфатидилхолины	0,293±0,003	0,214±0,006
Фосфатидилсерины.	0,141±0,003	0,107±0,006
Фосфатидилинозитоламы.	0,121±0,004	0,146±0,007
Сфингомиелины	0,110±0,040	0,067±0,007
Лизофосфатидилхолины	0,083±0,040	0,098±0,070

Примечание. p<0,05.

костных свойств липидного бислоя способствует погружению рецепторов в мембрану и понижению эффективности их взаимодействия с лигандом.

Повышенное содержание лизофосфатидилхолина в мембранах нейтрофилов способно индуцировать процессы ПОЛ. В свою очередь усиление процессов ПОЛ приводит к деструкции липидного бислоя мембран, нарушению мембранной проницаемости, нарушению функционального состояния мембранно-рецепторного комплекса.

Изучение процессов ПОЛ мембран нейтрофилов больных выявило достоверное повышение уровня ДК, ОДК, ТК и ТЕК на фоне незначительного снижения содержания МДА по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2. Состояние ПОЛ в нейтрофилах больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих СД (M±δ)

Показатель	Контроль	Больные
ДК, нмоль/л	19,84±2,01	32,16±3,69*
ТК, нмоль/л	14,67±1,34	19,83±2,41*
ОДК, нмоль/л	29,02±2,67	40,52±4,83*
ТЕК, Д/л	0,61±0,06	0,89±0,09*
МДА, нмоль/л	4,59±0,94	3,61±0,93

*p<0,05.

Увеличение первичных и вторичных продуктов ПОЛ на фоне снижения конечного продукта ПОЛ в нейтрофилах больных может свидетельствовать об избыточном образовании высокоактивных гуморальных производных арахидоновой и липолиевой кислот (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов) и срыве адаптационных механизмов гомеостаза клетки.

Исследование АОС показало, что в нейтрофилах больных наблюдается достоверное снижение содержания жирорастворимых витаминов А и Е (табл. 3). Также в клетках больных уровень каротина был несколько

Таблица 3. Содержание антиоксидантов в нейтрофилах больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих СД (M±δ)

Показатель	Контроль	Больные
Димеры токоферола, нмоль/л	71,61±6,85	17,53±2,63
Токоферилхинон, Д/л	0,58±0,05	0,15±0,09
Токоферол, Д/л	0,17±0,02	0,043±0,005
Ретинол, нмоль/л	11,01±1,12	2,34±0,21
Каротин, нмоль/л	82,54±7,82	61,11±3,56
Общая АОА, у.е.	1,24±0,27	4,02±0,96

Примечание. p<0,05.

ниже значений, характерных для здоровых лиц. Функционирование редокс-системы токоферола заторможено, на что указывает пониженное содержание в клетках хинона и димеров токоферола.

В то же время в нейтрофилах больных наблюдается активация общей антиоксидантной активности – (3,8±0,91) у.е. против (0,81±0,31) у.е. в контрольной группе.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в нейтрофилах больных наблюдаются полигиповитаминоз и дисбаланс в системе ПОЛ-АОС.

Усиление общей АОА нейтрофилов на фоне полигиповитаминоза и угнетения редокс-системы, по-видимому, объясняется мобилизацией ферментативных компонентов, несущих основную нагрузку в антиоксидантной защите клетки. Подобное переключение функциональной активности может быть компенсаторным механизмом в ответ на усиление процессов ПОЛ. Ингибирование конечных стадий перекисного окисления можно рассматривать как результат мобилизации АОС, работающей с перенапряжением. Длительное перенапряжение антиоксидантных механизмов может привести к истощению резервов АОС, смещению про- и антиоксидантного равновесия и развитию антиоксидантного стресса.

Спектрофлуориметрическое изучение мембран клеток показало, что нейтрофилы больных, обработанные зондом АНС, который связывается с белковыми компонентами мембран, выявляют на 63,5 % меньшую степень флуоресценции, чем клетки лиц контрольной группы. При добавлении зонда МНКС, растворимого в полярных липидах, напротив, наблюдается усиление флуоресценции клеток на 180,9 %, что указывает на увеличение полярности липидов мембран нейтрофилов. При обработке зондом ГБАК, обладающим липофильными свойствами, интенсивность флуоресценции клеток больных снижается на 56,7 % по сравнению с контролем.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих ИЗСД, имеют место нарушение белок-липидных взаимодействий, повышение полярности липидов мембран клеток, уменьшение в них доли нейтральных липидов, что приводит к изменению их микровязкости и структурно-функциональных свойств.

Изучение рецепторов, участвующих в фагоцитозе опсонизированных микробов, показало, что у больных количество нейтрофилов, экспрессирующих Fc- и C3-рецепторы, достоверно выше, чем у лиц контрольной группы, однако степень их аффинности существенно ниже (табл. 4).

Повышение числа C3b⁺- и FcIgG⁺-нейтрофилов у больных, по-видимому, связано с активацией клеток в фазе обострения заболевания.

Выводы

Наблюдаемые у больных расстройства в системе фагоцитарных клеток (снижение фагоцитарной и биоцидной активности) тесно ассоциированы со структурно-функциональ-

Литература

1. *Бесшапочный С.Б., Лобурець В.В.* Зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи при хронічному синуситі: Тез. докл. X з'їзду оториноларингологів України (Судак, 11–15 травня 2005 р.) К., 2005: 449–450.
2. *Балаболкин М.И.* Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом. Пробл. эндокринолог. 1997; 43, 6: 3–9.
3. *Хмельницкая Н.М., Рязанцев С.В., Кокряков В.Н. и др.* Оценка иммунного статуса слизистых оболочек при хроническом риносинусите. Вестн. оториноларингол. 1998; 4: 47–50.
4. *Попов М.М., Циганенко А.Я., Мінухін В.В.* Основы иммунологии: Підручник. Харків: Основа, 2005. 276 с.
5. *Абрамова Т.В.* Количество катионных белков в гранулах нейтрофилов и экспрессия на их мембране эритроцитарных, комплементарных и Fcγ-рецепторов при определенных формах хронического гломерулонефрита у человека. Мед. иммунология 2003; 5, 1–2: 137–142.
6. *Шаблин В.Н., Иваненко Т.В., Скокова Т.А., Ольшанский А.Я.* Иммунологические и физико-биологические эффекты действия лазера на биологические объекты. Иммунология 1990; 6: 30–32.
7. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.Ш.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
8. *Паранич Л.Ч., Паранич В.А., Василенко Н.М., Бугай Е.В.* Действие нитробензола и его хлорпроизводных на некоторые показатели антиокислительного гомеостаза в тканях крыс. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 10: 402–405.
9. *Стеричев В.Б., Матусис И.И., Бронштейн Л.М.* Витамин Е. Экспериментальная витаминология. Минск: Наука и техника, 1999: 5–18.
10. *Древаль В.И., Гирник С.А.* Влияние фотовозбуждения электронных оболочек атомов кальция и магния на АТФ-азную активность. Биофизика 1990; 35, 4: 552–554.
11. *Владимиров Ю.А., Добрецов Т.Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕМБРАН НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ГНІЙНИМ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ СИНУСИТОМ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ М.М. Попов, О.В. Огнівенко

Вивчали активність ліпідного складу, фізико-хімічні та біологічні властивості мембран нейтрофільних гранулоцитів у хворих хронічним гнійним верхньощелепним синуситом на фоні цукрового діабету. Виявлено, що у хворих в мембранах клітин відбувається збільшення вмісту ненасичених жирних кислот і порушення рівноваги насичені/ненасичені жирні кислоти, відмічається зниження аффінності рецепторів клітин, дисбаланс у системі перекисного окиснення ліпідів і полігіповітаміноз.

Ключові слова: нейтрофільні гранулоцити, перебудова мембран, афінність рецепторів.

Таблица 4. Количество нейтрофилов периферической крови больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих СД, экспрессирующих C3b- и FcIgG-рецепторы, (M±δ)

Показатель	Здоровые люди	Больные
C3b-РОНф		
%	20,30±1,80	29,60±3,50
МПА	2,26±0,21	1,30±0,22
FcIgG -РОНф		
%	29,50±3,40	36,90±4,10
МПА	2,31±0,21	1,27±0,21

Примечания: 1. МПА – морфофункциональный показатель аффинности.

2. p<0,05.

ной перестройкой их мембран и снижением аффинности рецепторов клеток. Выявленный нами дисбаланс в системе ПОЛ–АОС и полигиповитаминоз, вероятно, являются одним из факторов, способствующих изменению физико-химических и биоцидных свойств мембран нейтрофилов.

PHYSICAL, CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF MEMBRANES THE NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AT PATIENTS WITH MAXILLARY SINUSITIS SUFFERING FROM DIABETES***N.N. Popov, E.V. Ognivenko***

The activity lipidic structure, physical and chemical and biological properties of membranes the neutrophilic granulocytes at patients with maxillary sinusitis suffering from diabetes have been investigated. It is revealed, that patients in membranes of cells have increase in the contents of nonsaturated fat acids and infringement of balance the saturated/nonsaturated fat acids, decrease in affinity of receptors of cells, disbalance in system of lipid peroxidation and hypovitaminosis is marked.

Key words: *neutrophilic granulocytes, displacement of membranes, affinity of receptors.*

Поступила 16.04.07

ВИДОВАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ КРЫС И МЫШЕЙ К ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ПЕРЕВЯЗКОЙ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

В.С. Штрыголь, С.Ю. Штрыголь

*Национальный фармацевтический университет
Харьковская государственная зооветеринарная академия*

В опытах на крысах и мышах с двусторонней каротидной окклюзией установлено, что выживаемость крыс статистически значимо выше, чем мышей (соответственно 29 и 0 %). У мышей более выражен отек головного мозга.

Ключевые слова: *билатеральная каротидная окклюзия, выживаемость, отек головного мозга.*

Частота нарушений мозгового кровообращения (НМК) возрастает, особенно в развитых странах, где они занимают третье место среди причин смертности и являются одним из наиболее распространенных видов патологии лиц пожилого возраста. Поэтому профилактика и лечение НМК является важной медицинской и социальной проблемой. Для совершенствования путей ее решения необходимо использовать экспериментальные модели НМК у животных.

В структуре цереброваскулярных расстройств ведущая роль принадлежит ишемическим поражениям головного мозга. Для их моделирования наиболее часто применяется перевязка обеих общих сонных артерий, которая воспроизводит неполную передне-мозговую ишемию [1]. В качестве экспериментальных животных обычно используют крыс, но имеются также сведения о моделировании НМК путем билатеральной каротидной окклюзии у мышей [2]. Однако полную ишемию головного мозга у большинства видов животных данная модель не воспроизводит в связи с хорошим развитием виллизиева круга. Кровоснабжение головного мозга в этих условиях осуществляется из вертебрального бассейна, и только у монгольских песчанок вследствие особенностей кровоснабжения головного мозга формируется полная ишемия [3]. Более того, даже при полной окклюзии общих сонных и позвоночных артерий, что значительно повышает трудоемкость и травматичность вмешательства, у животных может сохраняться до 30 % мозгового кровотока за счет анастомозов между внутри- и внечерепными сосудами [4]. Но, несмотря на указанные видовые особенности мозгового кровообращения у грызунов, благодаря технической простоте и достижению достаточно выраженной цереб-

ральной ишемии, обычно приводящей к гибели около 70 % крыс, модель двусторонней перевязки обеих общих сонных артерий вполне пригодна для серийных исследований. Особенно это касается тех случаев, когда необходимо установить интегральный защитный эффект лечебных или профилактических воздействий по критерию выживаемости животных, а также оценить цереброваскулярные эффекты, их влияние на развитие отека головного мозга, на состояние церебрального метаболизма.

В связи с этим представляет интерес сравнить влияние полной перевязки общих сонных артерий на интегральный показатель – выживаемость крыс и мышей, которые являются наиболее доступными и распространенными в экспериментальной практике видами грызунов. Выяснение видовых особенностей переносимости необратимой билатеральной каротидной окклюзии крысами и мышами и составило цель настоящего исследования.

Материал и методы. Опыты выполнены на 30 беспородных белых крысах массой 180–220 г и 32 мышах массой 15–20 г. Количество самцов и самок животных каждого вида было примерно одинаковым. Под нембуталовым наркозом (35–40 мг/кг) 24 крысам и 19 мышам лигировали шелковыми нитями обе общие сонные артерии после препарирования нервов, проходящих с ними в одном пучке. Рану на шее ушивали. Наблюдение за животными вели в течение последующих двух недель. У погибших крыс и мышей с моделью НМК извлекали головной мозг, взвешивали его и определяли массовый коэффициент органа. Контролем служил головной мозг intactных животных каждого вида – 6 крыс и 13 мышей (эвтаназия – летальная доза нембутала). Статистический анализ различий

выживаемости крыс и мышей выполняли с использованием углового преобразования Фишера, массы головного мозга – с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты. У крыс после выхода из наркоза в течение первых суток наблюдались разнообразные неврологические симптомы – атаксия, миатония, птоз, пароксизмы маневжных движений на фоне акинезии, серийные клонические судороги, запрокидывание головы назад, ригидность затылочных мышц. Большинство крыс погибло в течение первых суток после воспроизведения НМК. Начиная с четвертых суток гибели животных не отмечалось, и окончательная выживаемость составила 29 % (табл. 1).

Таблица 1. Выживаемость крыс и мышей после перевязки обеих общих сонных артерий

Вид животных	n	Выжило на период, сут							
		1-е		2-е		3-и		4-е и далее	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Крысы	24	10	42	9	38	8	33	7	29
Мыши	19	0	0 [#]	0	0*	0	0*	0	0*

Примечание. * p<0,001; # p<0,01.

Мыши оказались значительно менее устойчивыми к билатеральной каротидной окклюзии. Две мыши из 19 (10,5 %) погибли в ближайшие несколько минут после перевязки сосудов. Остальные 17 мышей (89,5 %), выйдя из наркоза, жили от 1,5 до 24 часов. Среднее время жизни составило 6,5 часа. После короткого латентного периода, в течение которого отмечались вялость, атаксия, начинались клонико-тонические судороги. На высоте судорожного синдрома у части мышей наступали тоническая экстензия и смертельный исход. Другая часть животных впадала в коматозное состояние (боковое положение, брадипноз, отсутствие роговичного рефлекса) с редкими пароксизмами хаотической двигательной активности; смерть наступала в результате остановки дыхания. Таким образом, в течение первых суток после билатеральной каротидной окклюзии погибло 100 % мышей. Более высокая летальность этого вида грызунов по сравнению с крысами статистически достоверна (табл. 1).

Таблица 2. Масса головного мозга у интактных животных и в условиях билатеральной каротидной окклюзии ($M \pm t$)

Вид животных	Каротидная окклюзия		Интактные		Прирост массы мозга, %
	n	масса мозга, г/кг	n	масса мозга, г/кг	
Крысы	15	11,60±0,70*	6	10,00±0,40	16,0
Мыши	6	28,40±0,13 [#]	13	22,20±0,11	27,9

Примечание. * p<0,05; # p<0,02.

Расчет массового коэффициента головного мозга выполнен относительно исходной массы тела животных. Это позволило получить наиболее точные результаты, поскольку в послеоперационном периоде масса тела уменьшалась на 3–8 %. Увеличение массового коэффициента головного мозга у крыс с моделью НМК составило в среднем 16 %, тогда как у мышей – 27,9 % (табл. 2).

Обсуждение результатов. Показатель выживаемости крыс с билатеральной каротидной окклюзией соответствует данным, полученным другими авторами. Так, в исследовании авторов [4] выживаемость составила 20 %, [5] – 20–30 %, [6, 7] – 25–30 %, [8] – 30 %, [9] – 27 %.

Как показано в работе [10], пусковым механизмом метаболических нарушений, вызываемых ишемией головного мозга, является повышение концентрации лактата с развитием внутриклеточного ацидоза, что препятствует функционированию антиоксидантных ферментов, способствует накоплению перекиси водорода и свободных радикалов. Важная особенность ишемизированного головного мозга по сравнению с другими органами заключается в быстром истощении системы антиоксидантной защиты [10, 11]. Симптоматика, наблюдаемая в послеоперационном периоде, указывает на быстрое развитие ишемического отека головного мозга и субарахноидальных кровоизлияний. Эти изменения верифицированы в наших предыдущих исследованиях на крысах по критериям увеличения массы и объема головного мозга и результатам его гистологического исследования, в том числе по расширению зоны перикапиллярной диффузии [12].

Стопроцентная летальность мышей после перевязки обеих общих сонных артерий,

судя по выходу большинства животных из наркоза и особенностям клинической картины (судорожный синдром, коматозное состояние), очевидно, обусловлена постепенным развитием фатального отека головного мозга. Это подтверждается значительным увеличением массового коэффициента мозга, причем оно выражено почти вдвое больше, чем у крыс (табл. 2). Нарастание отека головного мозга подтверждается положительной корреляционной связью между временем гибели мышей и массовым коэффициентом головного мозга ($r=0,70$).

Таким образом, установлены межвидовые различия устойчивости экспериментальных животных к необратимой двусторонней

каротидной окклюзии. Перевязка обеих общих сонных артерий у мышей является более жестким экспериментальным тестом, чем у крыс, поскольку приводит к быстрому развитию тяжелого отека головного мозга и 100% -ной летальности.

Выводы

1. Мыши, в отличие от крыс, не выживают в условиях экспериментальной модели нарушения мозгового кровообращения, вызванного необратимой билатеральной каротидной окклюзией.

2. У мышей перевязка обеих общих сонных артерий приводит к развитию более выраженного отека головного мозга, чем у крыс.

Литература

1. Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А. и др. Малоинвазивная модель фокальной ишемии головного мозга у крыс. Эксперим. и клин. фармакология 2001; 4: 63–67.
2. Столярова В.В. Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга. Эксперим. и клин. фармакология 2001; 6: 31–33.
3. Мирзоян Р.С., Саратиков А.С., Плотноков М.Б. и др. Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000: 159–161.
4. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга. Эксперим. и клин. фармакология 2006; 6: 24–26.
5. Аджиенко Л.М. Роль антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в коррекции нарушений мозгового кровообращения: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Купавна, 2000. 45 с.
6. Гаевый М.Д., Озеров А.А., Аджиенко Л.М. Поиск и изучение корректоров нарушений мозгового кровообращения среди производных возбуждающих аминокислот и антагонистов ренин-ангиотензиновой системы. Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств. Тез. докл. I съезда Рос. научн. общества фармакологов, г. Волгоград, 9–13 октября 1995 г. Волгоград, 1995: 94.
7. Гаевый М.Д., Погорелый В.Е., Аджиенко Л.М., Приходько А.К. Фармакологическая коррекция постинсультных цереброваскулярных нарушений: Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. Под ред. П.А. Галенко-Ярошевского. М.: Изд-во РАМН, 1999: 451–509.
8. Садин А.В. Модуляция солевым режимом цереброваскулярных и ренальных эффектов средств, применяемых при нарушении мозгового кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2003. 23 с.
9. Мищенко О.Я., Штриголь С.Ю., Яковлева Л.В. та ін. Вивчення цереброваскулярної дії засобу «Поллендар». Мед. хімія 2003; 3: 14–17.
10. Opie L.N. The heart. Physiology from cell to circulation. Philadelphia, N. Y., 1997: 115–120.
11. Demeropoulos H.B., Flamm E.S., Pietronigro D.D. et al. Regulation of microcirculation in the brain. Acta Physiol. Scand. Suppl. 1980; 492: 91–119.
12. Штриголь С.Ю. Исследование модуляции фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 37 с.

ВИДОВА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ЩУРІВ І МИШЕЙ ДО ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ, ЩО ВИКЛИКАНА ДВОБІЧНОЮ ПЕРЕВ'ЯЗКОЮ ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ

В.С. Штриголь, С.Ю. Штриголь

В дослідіах на щурах і мишах з двобічною каротидною оклюзією встановлено, що виживаність щурів статистично значущо вища, ніж мишей (відповідно 29 і 0 %). У мишей більш виражений набряк головного мозку.

Ключові слова: билатеральна каротидна оклюзія, виживаність, набряк головного мозку.

SPECIES TOLERANCE OF RATS AND MICE TO CEREBRAL ISCHEMIA CAUSED BY BILATERAL COMMON CAROTID ARTERY OCCLUSION

V.S. Shtrygol, S.Yu. Shtrygol

It has been established in experiments with rats and mice with bilateral carotid occlusion that quantity of survivor rats is significant more than mice (29 and 0 % accordingly). The brain edema in mice is more expressed.

Key words: bilateral carotid occlusion, survivality, brain edema.

Поступила 19.02.07

РЕГУЛЯЦІЯ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЗМІНИ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ

Л.П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Досліджено зміни показників агрегатного стану крові у хворих на есенціальну гіпертензію, вплив лікування та взаємозв'язок із поліморфізмом A1166C в гені ангіотензину II рецептора першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази. Встановлено зростання зсідної здатності крові, агрегаційної активності та адгезивних властивостей тромбоцитів, котрі тісно корелювали з тяжкістю захворювання та появою ускладнень ($+0,45 < r < +0,70$).

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, поліморфізм генів, гемостаз, лікування.

В Україні підвищення артеріального тиску (АТ) виявлено майже у 40 % дорослого населення, причому ефективно лікування отримують тільки 20,5 % міських і 6,2 % сільських мешканців [1]. Важливим є факт, що за умов неефективного лікування чи його відсутності у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕГ) у 7 разів вища частота появи інсультів, у 6 разів – серцевої недостатності, у 4 рази – ішемічної хвороби серця. Тромбоемболічні стани розвиваються у 56 % хворих на ЕГ і є безпосередньою причиною смерті 49 %, а геморагії – 27–35 % пацієнтів [2]. При цьому залишається низка питань, пов'язаних із досягненням цільового тиску в таких пацієнтів, зокрема, чому особи майже з однаковими факторами ризику та порівнюваними стадіями важкості ЕГ по-різному відповідають на одну й ту ж саму антигіпертензивну терапію? Реакція на лікарські засоби деякою мірою визначається генетичними факторами, котрі і впливають на варіабельність відповіді на препарат [3–6]. Однак дискусійним все ще залишається вплив спадкових факторів на фенотипові прояви і пенетрантність у пробандів із ЕГ і сибсів, зміни метаболізму вуглеводів і ліпідів, ураження ендотелію судин у них тощо. Незважаючи на те, що геном людини був розшифрований уже в 2003 р., досі не зрозуміло, чи є ЕГ наслідком однакових генних дефектів із різною експресією, чи це результат комбінації дефектів декількох генів. Дослідження трьох генів у шести європейських популяціях (2553 особи) довели синергічність деяких з них у реалізації метаболічного синдрому у хворих на ЕГ [7]. Однак досі не отримано доказів аддитивного, сине-

ргічного чи плейотропного ефекту генних мутацій полігенної ЕГ та її можливих ускладнень, у тому числі і тромбогеморагічних. Таким чином, в даній проблемі поки що більше питань, аніж відповідей.

Мета дослідження – встановити зміни деяких показників регуляції агрегатного стану крові у хворих на ЕГ під впливом лікування та взаємозв'язок із поліморфізмом A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені ядерного PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази.

Матеріал і методи. Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень і формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Об'єктом дослідження стали 100 хворих на ЕГ I–III стадій важкості відповідно до класифікації ВОЗ (1999) [8], середній вік ($51,43 \pm 9,62$) роки, при умові, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня, у положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт. ст., та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$).

Організація досліджень включала наступні періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів, визначення відповідних параметрів гемостазу; призначення низькодозових комбінацій раміприлу/гідрохлортиазиду (ГДХТ) («Egis», Угорщина), метопрололу тартрату («Egis», Угорщина) чи небівололу («Berlin Chemie», Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз на добу. Одинадцятьом хворим на ЕГ-III, ускладнену серцевою недостатністю II (СН II, NYHA) додатково призначали еубіотик біфіформ («Ferrosan», Данія) по 2 дози 2 рази на день і пробіотик біоспорин («Дніпрофарм», Україна) по 2 капсули 3 рази на день, два тижні у квартал. Період спостереження склав 6 місяців.

Методи дослідження. Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. Двадцятичотиригодинне моніторування АТ виконували на апараті «АВРМ» («Meditech», Угорщина) за стандартним протоколом. Також усі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, ЕхоКГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценозу кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, активованого проліфератором пероксисом, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази вивчали шляхом виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Amplify» (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Регуляцію агрегатного стану крові визначали за активністю антитромбіну III (АТ III), відсотком адгезивних тромбоцитів (ВАТ), індексом їх спонтанної агрегації та рівнем фібриногену плазми крові («Simko Ltd», Україна) [9, 10].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм. Вірогідність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента та рангової кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення. Вірогідної залежності змін параметрів коагуляційного гемостазу крові у хворих на ЕГ від поліморфізму A1166C гена AGTR1, Arg389Gly гена β_1 -АР, Pro12Ala гена PPAR- γ 2 рецептора, T894G гена eNOS нами не встановлено ($p > 0,05$). Однак у хворих із наявністю I алеля гена АПФ (дистрибуція I/D поліморфізму: II – у 25 % хворих, ID – у 46 %, DD – у 29 % ($p < 0,001$), I алель – у 48 % пацієнтів, D-алель – у 52 % ($p < 0,001$), що знаходилось у відповідності до шкали Харді-Вайнберга) рівень фібриногену був дещо вищим ($4,22 \pm 0,07$; $p < 0,05$), ніж у хворих із DD генотипом ($3,82 \pm 0,11$). Це свідчить, що параметри гемостазу кодуються іншими генами із наявністю взаємозв'язку за вмістом лише фібриногену із I алелем гена АПФ. У зв'язку з цим сформовано групи дослідження в залежності від тяжкості ЕГ: 1-ша група – 15 хворих на ЕГ I стадії; 2-га група – 30 хворих на ЕГ II стадії; 3-тя група – 22 хворих на ЕГ-III та з хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) – гіпертензивна енцефалопатія II ст.; 4-та група – 33 хворих на ЕГ-III, СН II. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

У всіх хворих на ЕГ-III (33 особи), у 83,3 % хворих на ЕГ-II (25 осіб) і в 13,3 % (2 особи) хворих на ЕГ-I виявили різні зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки. Отримані дані вказують на те, що кишечник стає також органом-мішенню у хворих на ЕГ II та III стадій, що може суттєво погіршити перебіг основного захворювання. Отримані результати стали причиною призначення в комплексному лікуванні бактерійних препаратів.

Визначення активності АТ III (табл. 1) засвідчує незначні, хоча достовірні, зміни протизисної здатності крові у хворих на ЕГ-I, тоді як у пацієнтів із ЕГ-II активність АТ III була суттєво меншою за контроль на 13,3 % ($p = 0,001$), а в пацієнтів із ЕГ-III – на 19,7 % ($p < 0,001$) та 23,9 % ($p < 0,001$) відповідно. Отримані дані свідчать про залежність змін АТ III від ступеня тяжкості ЕГ та появи її ускладнень, особливо серцевої недостатності. Привертає увагу висока функціональна активність тромбоцитів: індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ) вже при ЕГ-I перевищував контрольні величини на 90,3 % ($p < 0,001$), при ЕГ-II цей показник зростав у 2,6 рази ($p < 0,001$), а при ЕГ-III, ХПМК II і СН II, – у 3,0 та 3,6 рази ($p < 0,001$) відповідно. Причому відмінності між хворими на ЕГ-III 3-ї та 4-ї груп теж були вірогідними ($p = 0,002$). ВАТ зазнавав менш значних, хоча вірогідних змін: спостерігали зростання показника відносно контролю на

Таблиця 1. Активність антитромбіну III (АТ III), індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ), відсоток адгезивних тромбоцитів (ВАТ), концентрація фібриногену (ФГ) у хворих на есенціальну гіпертензію різних стадій ($M \pm m$)

Група хворих (n)	Показники коагуляційного гемостазу			
	АТ III, %	ІСАТ, %	ВАТ, %	ФГ, г/л
Контроль, практично здорові (20)	94,72±1,66	1,55±0,17	39,07±1,26	3,64±0,07
1-ша, ЕГ-I (15)	90,35±2,61 p<0,05	2,95±0,36 p<0,001	44,53±2,42 p<0,001	3,79±0,09
2-га, ЕГ-II (30)	81,78±2,80 p=0,001; p ₁ =0,001	4,00±0,18 p<0,001; p ₁ <0,001	52,57±3,04 p<0,001; p ₁ =0,001	3,93±0,08 p<0,001
3-тя, ЕГ-III, ХПМК II (22)	76,06±2,56 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	4,66±0,23 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	57,96±1,56 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	4,05±0,07 p<0,001; p ₁ =0,001
4-та, ЕГ-III, СН II (33)	72,01±4,28 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	5,64±0,32 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ <0,001; p ₃ =0,002	61,89±3,64 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ =0,002	4,16±0,06 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітки: 1. n – число спостережень.

2. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ – відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p₂ – відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p₃ – відносно таких у пацієнтів 3-ї групи.

13,9 % (p<0,001) у хворих на ЕГ-I, на 43,5, 48,3 та 58,4 % (p<0,001) у хворих на ЕГ-II і III відповідно. Отже, агрегаційна здатність тромбоцитів у хворих на ЕГ підвищується, що супроводжується зростанням і адгезивних властивостей цих клітин. Концентрація фібриногену в плазмі крові також зазнавала односпрямованих змін із тенденцією до збільшення при зростанні тяжкості захворювання: на 7,9 % (p<0,01) у хворих на ЕГ-II, на 11,3 та 14,3 % (p<0,001) у хворих на ЕГ-III відповідно. Вагомим відхиленням фібриногену у хворих на ЕГ-I не спостерігали (p>0,05).

Оцінюючи загальний прокоагуляційний потенціал крові, варто зазначити, що особливістю його змін у хворих на ЕГ є скорочення періоду тромбіно- і фібриногенезу. При ЕГ-II та III, особливо ускладненої СН II, спостерігається підвищення зсідної здатності крові, що супроводжується зростанням вмісту фібриногену. Для всіх обстежуваних хворих на ЕГ характерною є висока агрегаційна здатність тромбоцитів, котра поєднується зі зростанням адгезивних властивостей цих клітинних компонентів крові, що також тісно корелювало із тяжкістю захворювання та появою ускладнень (+0,45<r<+0,70).

Стандартне лікування обстежуваних хворих на ЕГ включало рекомендації з модифікації способу життя, дієту з обмеженням вживання солі, рідини та жирів тваринного походження і комбіновану медикаментозну терапію, починаючи з II стадії захворювання в індивідуально підібраних дозах 1 раз на добу: стандартну – ГДХТ/раміприл і мето-

пролол (30 пацієнтам із ЕГ-II – 1-ша група, 22 хворим на ЕГ-III, ХПМК II – 2-га група та 11 хворим на ЕГ-III, СН II – 3-тя група), з використанням ГДХТ/раміприлу і небівололу (11 хворим на ЕГ-III, СН II – 4-та група) та ГДХТ/раміприлу, небівололу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспорину) (11 хворим на ЕГ-III, СН II – 5-та група).

Стандартна терапія хворих на ЕГ терміном 1 місяць (табл. 2) призвела до вірогідного зниження таких показників регуляції агрегатного стану крові, як ІСАТ, ВАТ, та вмісту фібриногену відносно таких до початку лікування на 23,0 % (p<0,01), 10,1 % (p<0,05) і 5,3 % (p<0,05) відповідно, не змінюючи суттєво активність АТ III (p>0,05). Концентрація фібриногену після лікування вагомо не відрізнялася від такої у контролі (p>0,05), на відміну від активності АТ III, ІСАТ та ВАТ, котрі все ще відрізнялися від даних контролю відповідно на 9,9 % (p<0,001), майже вдвічі (p<0,001) та на 20,9 % (p<0,001). Після використання стандартної терапії у хворих на ЕГ-III (2-га і 3-тя групи) активність АТ III залишалась на 14,6 % (p<0,001) та 18,5 % (p<0,001) меншою за контрольні показники із достовірною різницею показника при ускладненні ЕГ-III серцевою недостатністю по відношенню до хворих на ЕГ-II (p<0,01). Вміст фібриногену мав тенденцію до зниження у хворих на ЕГ-III, ускладнену ХПМК II (p<0,05), не змінюючись суттєво у хворих на ЕГ-III, СН II (p>0,05). Аналогічну тенденцію спостерігали за відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом спонтанної

Таблиця 2. Вплив комплексного лікування тривалістю 1 місяць на активність антитромбіну III (АТ III), індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ), відсоток адгезивних тромбоцитів (ВАТ), концентрацію фібриногену (ФГ) у хворих на есенціальну гіпертензію різних стадій ($M \pm m$)

Група хворих (n)	Показники коагуляційного гемостазу			
	АТ III, %	ІСАТ, %	ВАТ, %	ФГ, г/л
Контроль, практично здорові (20)	94,72±1,66	1,55±0,17	39,07±1,26	3,64±0,07
1-ша, ЕГ-II (30)	85,32±2,28 p<0,001	3,08±0,21 p<0,001; p ₅ <0,01	47,26±1,72 p<0,001; p ₅ <0,05	3,72±0,11 p ₅ <0,05
2-га, ЕГ-III, ХПМК II (22)	80,85±2,04 p<0,001 p ₅ <0,05	3,95±0,20 p<0,001; p ₁ <0,01 p ₅ <0,01	51,34±2,23 p<0,001; p ₁ <0,05 p ₅ <0,01	3,88±0,09 p<0,05 p ₅ <0,05
3-тя, ЕГ-III, СН II (11) після стандартного лікування	77,23±3,12 p<0,001 p ₁ <0,01	4,48±0,19 p<0,001; p ₁ <0,001 p ₂ <0,05; p ₅ <0,001	56,48±1,75 p<0,001 p ₁ <0,005; p ₅ =0,04	4,10±0,06 p<0,01; p ₁ <0,01 p ₂ <0,05
4-та, ЕГ-III, СН II (11) після лікування з використанням небіволулу	80,94±2,15 p<0,001 p ₅ <0,01	3,82±0,21 p<0,001; p ₁ <0,01 p ₃ <0,05; p ₅ <0,001	52,21±1,32 p<0,001; p ₁ <0,05 p ₃ <0,05; p ₅ <0,01	4,01±0,09 p<0,01; p ₁ <0,01 p ₅ <0,05
5-та, ЕГ-III, СН II (11) після лікування з використанням небіволулу і бактерійних препаратів	82,58±3,64 p<0,001 p ₅ <0,01	3,54±0,17 p<0,001; p ₁ <0,05 p ₂ =0,05; p ₃ <0,001 p ₅ <0,001	50,18±2,41 p<0,001; p ₃ <0,01 p ₅ <0,001	3,94±0,10 p<0,01; p ₁ =0,05 p ₃ =0,05 p ₅ <0,001

Примітки: 1. n – число спостережень.

2. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ – відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p₂ – відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p₃ – відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; p₄ – відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; p₅ – відносно таких у пацієнтів того ж ступеня важкості до лікування.

агрегації тромбоцитів: ВАТ і ІСАТ зменшувались по відношенню до таких до лікування відповідно на 11,4 % (p<0,01) і 15,2 % (p<0,01) у хворих 2-ї групи і на 8,7 % (p=0,04) і 20,6 % (p<0,001) у хворих 3-ї групи. Включення небіволулу в програму комплексної терапії терміном 1 місяць (4-та група) із додатковим призначенням бактерійних препаратів (5-та група) призводило до підвищення активності АТ III (p<0,01), зниження показників ІСАТ, ВАТ і вмісту фібриногену по відношенню до таких до лікування (p<0,001), однак не нормалізувало останні.

Привертає увагу вагомніше зниження рівня фібриногену після лікування терміном 1 місяць у гомозигот по I алелю гена АПФ по відношенню до такого до лікування на 6,6 % (p<0,01), ніж у хворих-носіїв D-алелю (p=0,05).

Після проведення комплексної терапії терміном 6 місяців (табл. 3) у хворих на ЕГ-II активність АТ III, ІСАТ, ВАТ та рівень фібриногену плазми крові не відрізнялися від таких у осіб контрольної групи (p>0,05) із суттєвою різницею по відношенню до таких до лікування та після нього терміном 1 місяць (від p<0,05 до p<0,001), окрім фібриногену,

вміст якого вже після одномісячного терміну терапії нормалізувався та вагомо не змінювався і у пацієнтів решти груп.

Активність АТ III у хворих на ЕГ-III виявлялася меншою за контроль після проведення стандартного лікування терміном 6 місяців на 8,2 % (p<0,001) у 2-й групі, на 12,4 % (p<0,001) у 3-й, на 7,3 % (p=0,005) у 4-й групі із додатковим використанням небіволулу в комплексній терапії та не відрізнялась від контрольних даних у 5-й групі, де додатково використовували бактерійні препарати. ІСАТ та ВАТ все ще перевищували контрольні показники відповідно в 1,7 раза (p<0,001) та на 13,9 % (p=0,001) у 2-й групі; в 1,8 раза і на 19,5 % (p=0,002) у 3-й групі; в 1,5 раза (p<0,001) та на 11,6 % (p=0,001) 4-й групі; на 27,1 % (p<0,01) і 8,9 % (p=0,004) у 5-й групі.

Таким чином, застосування ГДХТ/раміприлу і метопрололу як стандартної терапії терміном 6 місяців сприяє нормалізації протизсідного потенціалу крові у хворих на ЕГ-II, зменшує функціональну активність тромбоцитів і відновлює концентрацію фібриногену плазми крові до контрольного рівня. Аналогічне лікування хворих на ЕГ-III, ХПМК II, ЕГ-III, СН II та із додатковим застосуванням

Таблиця 3. Вплив комплексного лікування тривалістю 6 місяців на активність антитромбіну III (АТ III), індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ), відсоток адгезивних тромбоцитів (ВАТ), концентрацію фібриногену (ФГ) у хворих на есенціальну гіпертензію різних стадій ($M \pm t$)

Група хворих (n)	Показники коагуляційного гемостазу			
	АТ III, %	ІСАТ, %	ВАТ, %	ФГ, г/л
Контроль, практично здорові (20)	94,72±1,66	1,55±0,17	39,07±1,26	3,64±0,07
1-ша, ЕГ-II (30)	90,48±2,26 $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,05$	1,85±0,13 $p_5 < 0,001$; $p_6 < 0,001$	41,23±2,05 $p_5 = 0,007$ $p_6 < 0,05$	3,51±0,14 $p_5 < 0,05$
2-га, ЕГ-III, ХПМК II (22)	86,92±2,90 $p < 0,001$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,03$	2,70±0,16 $p < 0,001$; $p_1 = 0,008$ $p_5 < 0,001$; $p_6 < 0,001$	44,50±2,57 $p = 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,05$	3,75±0,11 $p_5 = 0,005$
3-тя, ЕГ-III, СН II (11) після стандартного лікування	82,99±4,06 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_5 < 0,01$	2,84±0,15 $p < 0,001$; $p_1 = 0,003$ $p_5 < 0,001$; $p_6 < 0,001$	46,69±2,60 $p = 0,002$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,01$	3,93±0,11 $p = 0,001$ $p_1 = 0,001$ $p_5 < 0,001$; $p_6 = 0,05$
4-та, ЕГ-III, СН II (11) після лікування з використанням небівололу	87,84±2,21 $p = 0,005$ $p_5 < 0,005$ $p_6 < 0,01$	2,34±0,16 $p < 0,001$; $p_3 < 0,05$ $p_5 < 0,001$; $p_6 < 0,001$	43,62±1,19 $p = 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	3,80±0,12 $p = 0,05$; $p_1 < 0,05$ $p_5 < 0,001$; $p_6 = 0,05$
5-та, ЕГ-III, СН II (11) після лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів	90,33±3,97 $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,05$	1,97±0,12 $p < 0,01$; $p_2 = 0,005$ $p_3 < 0,001$; $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	42,58±2,00 $p = 0,004$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,01$	3,76±0,11 $p_1 = 0,05$; $p_5 < 0,001$

Примітки: n – число спостережень.

2. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p_2 – відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p_3 – відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; p_4 – відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; p_5 – відносно таких у пацієнтів того ж ступеню важкості до лікування; p_6 – відносно таких у пацієнтів того ж ступеня важкості після лікування терміном 1 місяць.

небівололу помітно не впливає на активність АТ III та адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів, хоча вірогідно покращує їх при порівнянні показників, отриманих до та після лікування терміном 1 місяць. Використання ГДХТ/раміприлу, небівололу терміном 6 місяців і бактерійних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ЕГ-III, СН II, призводить до нормалізації протизсідного потенціалу, концентрації фібриногену, однак не впливає вагомо на адгезивні й агрегаційні властивості тромбоцитів. Отже, незважаючи на тривалу терапію, агрегаційна здатність тромбоцитів, котра поєднується зі зростанням адгезивних властивостей цих клітинних компонентів крові, все ще залишалася високою і тісно корелювала із тяжкістю захворювання та появою ускладнень ($+0,45 < r < +0,70$).

Висновки

1. Не встановлено чіткого взаємозв'язку між параметрами коагуляційного гемостазу крові хворих на ЕГ і поліморфізмом A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецеп-

тора, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, T894G в гені eNOS. Наявність I алеля гена АПФ у хворих на ЕГ супроводжується підвищенням вмістом фібриногену в плазмі крові.

2. У хворих на ЕГ-II і ЕГ-III, особливо ускладненої СН, зростають зсідна здатність крові, агрегаційна активність і адгезивні властивості тромбоцитів.

3. Застосування в комплексному лікуванні ГДХТ/раміприлу і метопрололу впродовж 6 місяців сприяє нормалізації протизсідного потенціалу крові у хворих на ЕГ-II, зменшує функціональну активність тромбоцитів і відновлює концентрацію фібриногену.

4. Стандартна терапія ГДХТ/раміприлом і метопрололом хворих на ЕГ-III, ХПМК II, ЕГ-III, СН II та терапія ГДХТ/раміприлом і небівололом хворих на ЕГ-III, СН II терміном 6 місяців не призводить до нормалізації активності антитромбіну III й адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, хоча вірогідно покращує їх при порівнянні показників, отриманих до та після лікування терміном 1 місяць.

5. Терапія ГДХТ/раміприлом і небівололом (6 місяців) та біфіформом і біоспорином (2 тижні у квартал) хворих на ЕГ-III, СН II призводить до нормалізації протизсідного потенціалу, концентрації фібриногену, однак не впливає вагомо на адгезивні й агрегаційні властивості тромбоцитів.

6. Наявність у хворих на ЕГ-II гена АПФ супроводжується вагомим зниженням

вмісту фібриногену під впливом комплексного лікування, ніж у носіїв D-алеля.

Перспектива даного дослідження полягає в розробці та аналізі ефективності патогенетично обґрунтованого лікування змін рівнів месенджерних посередників регуляції коагуляційного гемостазу, фібринолізу і протеолізу у хворих на ЕГ в залежності від поліморфізму обраних генів.

Література

1. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. Укр. кардіол. журн. 2006; 1: 9–13.
2. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: Метод. посібник. К.: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, 2002. 101 с.
3. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии. Укр. терапевт. журн. 2006; 2: 92–99.
4. Кайдашев І.П., Рацин М.С., Нерух І.А. та ін. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу. Лікарська справа 2006; 7 (1088): 62–66.
5. Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T. et al. Alpha adducing, AGT, ACE and AGTR1 Gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in Hypertensive males. J. Hypertension 2006; 24 (suppl. 4). 4.286: 86.
6. Hlubocka Z., Jachymova M., Horky K. et al. Association of selected candidate genes polymorphisms with essential hypertension and resistance to therapy. J. Hypertension 2006; 24 (suppl. 4). 16.95: 333.
7. Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K et al. The metabolic syndrome in relation to three candidate Genes in 6 European populations. J. Hypertension 2006; 24 (suppl. 4): 145.
8. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertension 1999; 17: 151–183.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенный гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 280 с.
10. Магальяс В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.С. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Метод. посібник. Чернівці: БДМА, 2001. 42 с.

РЕГУЛЯЦИЯ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ

Л.П. Сидорчук

Изучены изменения показателей агрегатного состояния крови у больных с эссенциальной гипертензией, влияние лечения и взаимосвязь с полиморфизмом A1166C в гене ангиотензина II рецептора 1-го типа, Arg389Gly в гене β_1 -адренорецептора, I/D в гене АПФ, Pro12Ala в гене PPAR- γ 2 рецептора, T894G в гене эндотелиальной NO-синтазы. Выявлено увеличение свертывающей способности крови, агрегационной активности и адгезивных свойств тромбоцитов, которые тесно коррелировали с тяжестью заболевания и появлением осложнений ($+0,45 < r < +0,70$).

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, полиморфизм генов, гемостаз, лечение.

AGGREGATION BLOOD ACTIVITY REGULATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION, CHANGES UNDER TREATMENT AND CONNECTION WITH GENES POLYMORPHISMS

L.P. Sydorчук

Changes of aggregation blood activity regulation in hypertensive patients, influence of treatment and connection with polymorphism of A1166C AGTR1 in gene of angiotensin II type 1 receptor, Arg389Gly in β_1 -adrenergic receptor gene, I/D in gene of ACE, Pro12Ala in gene of PPAR- γ 2 receptor, T894G in gene of endothelial NO-synthase were investigated. An increase of coagulation blood ability, aggregation activity and adhesion abilities of platelets, which closely correlated with the severity of the disease and the onset of complications ($+0,45 < r < +0,70$) were established.

Key words: essential hypertension, genes polymorphism, hemostasis, treatment.

Поступила 30.01.07

ВЛИЯНИЕ ТРЕХДНЕВНОЙ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ДИХЛОРИДА РТУТИ

В.С. Шпак

Одесский государственный медицинский университет

Изучены особенности функциональной деятельности почек крыс после трехдневного воздействия дихлорида ртути на фоне стандартного и гипернатриевого рациона питания. Показано, что гипернатриевая нагрузка у крыс, подвергшихся воздействию сулемы, приводит к двукратному снижению диуреза и повышению уровня креатинина в моче, не оказывая существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации, увеличивается осмоляльность мочи, происходит рост почечных потерь белка.

Ключевые слова: функция почек, дихлорид ртути, крысы.

Изменения функциональных и структурных параметров почек экспериментальных животных в условиях почечной недостаточности токсического генеза являются надежными маркерами повреждения почечной паренхимы ксенобиотиками различного химического состава, а выраженность изменения гомеостатических функций почки является адекватным критерием силы неблагоприятного воздействия факторов внешней среды на организм [1]. Ряд исследователей подчеркивают актуальность анализа нефротоксических эффектов различных минеральных соединений [2], металлосодержащих органических комплексов [3]. Проблема патогенеза почечной недостаточности, индуцированной солями тяжелых металлов и, в частности, катионами двухвалентной ртути, имеет важное практическое значение. Поэтому целью нашего исследования было изучение особенностей функциональной деятельности почек белых крыс после трехдневного воздействия дихлорида ртути на фоне стандартного и гипернатриевого рациона питания.

Материал и методы. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах с массой тела 100–290 г. 124-м подопытным животным подкожно ввели HgCl_2 на изотоническом растворе NaCl в дозе 0,4 мг на 100 г массы тела, 120 животных служили контролем. Подопытных животных произвольно разделили на две подгруппы: первую (66 крыс) содержали на стандартном рационе, вторую (68 крыс) – на гипернатриевом. Аналогично разделили и контрольных животных: они образовали третью (69 крыс) и четвертую (71 крыса) подгруппы. Эксперимент продолжался в течение трех дней. Функциональное состояние почек изучали в условиях индуцированного диуреза согласно общепринятой методике [4].

В полученных образцах мочи и плазмы крови фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 определяли концентрацию креатинина, а также белка в моче в реакции с сульфосалициловой кислотой [5]. В образцах плазмы крови криоскопическим методом определяли осмоляльность общего кальция, фосфатов, нитритов и нитратов [6, 7]. Расчетные показатели функции почек вычисляли согласно методам [8]. Статистический анализ выполнили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У экспериментальных животных, содержащихся в условиях стандартного рациона, при поступлении в организм сулемы достоверно возросла концентрация креатинина в моче на фоне отсутствия значимых изменений в показателях объема диуреза. Кроме того, однократное введение крысам дихлорида ртути вызвало уменьшение в 2,5 раза клиренса креатинина и трехкратное увеличение концентрации креатинина в плазме крови (табл. 1).

У животных, содержащихся на гипернатриевом рационе, снизился диурез и увеличилась концентрация креатинина в моче, хотя экскреция креатинина была несколько ниже, чем у контрольных животных. Вместе с тем на данном временном отрезке эксперимента гипернатриевая диета заметно не влияла на клиренс и уровень креатинина в плазме крови.

С нашей точки зрения, представляет интерес прямое сопоставление параметров функционального состояния почек крыс, получивших сулему и содержащихся на стандартном и на гипернатриевом рационе. Полученные данные указывают, что повышенное поступление хлорида натрия в организм крыс с сулемовой нефропатией приводит

Таблиця 1. Показатели деятельности почек, состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов крыс, содержащихся на стандартном и на гипернатриевом рационе, через трое суток после введения дихлорида ртути ($M \pm t$)

Показатель	Стандартный рацион		Гипернатриевый рацион	
	контроль	введение сулемы	контроль	введение сулемы
Объем диуреза, мл/ч	1,88±0,15	1,70±0,15	2,84±0,23	1,11±0,09*
Концентрация креатинина в моче, мкмоль/л	1101±89	1534±129*	1236±102	2326±198*
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,07±0,15	2,61±0,22	3,51±0,27	2,65±0,23 [#]
Концентрация креатинина в плазме, мкмоль/л	64±5	201±7*	61±4	205±6*
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	543±41	216±19*	962±83	208±17*
Концентрация NO ₂ в моче, мкмоль/л	1,16±0,09	1,37±0,12	4,87±0,39	2,21±0,16*
Экскреция NO ₂ , мкмоль/ч	(2,23±0,17)×10 ⁻³	(2,35±0,19)×10 ⁻³	(13,6±1,13)×10 ⁻³	(2,43±0,18) 10 ^{-3*}
Экскреция NO ₂ , мкмоль/1 мл КФ	(0,68±0,05)×10 ⁻⁴	(1,78±0,15)×10 ^{-4*}	(2,36±0,18)×10 ⁻⁴	(1,92±0,16)×10 ⁻⁴
Концентрация NO ₂ в плазме, мкмоль/л	4,59±0,38	3,45±0,32 [#]	5,88±0,49	2,36±0,19*
Концентрация NO ₃ в моче, мкмоль/л	12,31±1,08	20,15±1,97*	14,68±1,39	35,72±3,15*
Экскреция NO ₃ , мкмоль/ч	(2,31±0,19)×10 ⁻²	(3,44±0,26)×10 ^{-2*}	(4,15±0,32)×10 ⁻²	(3,97±0,27)×10 ⁻²
Экскреция NO ₃ , мкмоль/1 мл КФ	(0,71±0,06)×10 ⁻³	(2,63±0,19)×10 ^{-3*}	(0,71±0,05)×10 ⁻³	(3,12±0,22)×10 ^{-3*}
Концентрация NO ₃ в плазме, мкмоль/л	8,59±0,71	5,36±0,48*	2,17±0,18	4,12±0,37*

Примечание. Здесь и в табл. 2. * p<0,01; # p<0,05.

к двукратному снижению диуреза и отчетливому повышению уровня креатинина в моче. В то же время гипернатриевая диета существенно не влияет на скорость клубочковой фильтрации. Также не найдено достоверных изменений уровня креатинина в плазме крови у крыс, содержащихся на гипернатриевом рационе.

Ранее было показано, что снижение значений скорости клубочковой фильтрации у крыс в острый и подострый периоды сулемовой нефропатии во многом обусловлено активацией внутриорганной ренин-ангиотензиновой системы почек [1]. Вместе с тем дальнейшие исследования свидетельствуют, что течение экспериментальной почечной недостаточности токсического генеза сопровождается нарушениями ренальных механизмов регуляции цикла оксида и что гипернатриевая диета оказывает стимулирующее влияние на темпы выведения эндогенных нитритов и нитратов почками интактных животных и крыс с экспериментальной нефропатией [9]. В указанных работах подчеркивается актуальность изучения состояния по-

чечного транспорта химически стабильных метаболитов молекулы оксида азота при течении сулемовой нефропатии, а также сочетанного воздействия сулемы и гипернатриевой диеты на функцию почек. Анализ почечного транспорта метаболитов оксида азота у крыс, содержащихся на стандартном рационе, которым ввели сулему, свидетельствуют о повышении стандартизированной экскреции нитритов в расчете на 1 мл клубочкового фильтрата (табл. 1). Кроме того, уровень нитритов в плазме крови этих крыс несколько ниже, чем у контрольных крыс. Введение крысам сулемы сопровождается увеличением концентрации нитратов в моче, а также их экскреции. Экскреция нитратов, рассчитанная на единицу клубочкового фильтрата, значительно выше таковой в контрольной группе. В плазме крови уровень нитратов достоверно снижается по сравнению с контролем.

В условиях гипернатриевого рациона у крыс, получивших сулему, отмечается достоверное снижение концентрации нитритов в моче, а величина экскреции нитритов па-

дает в несколько раз. Также снижается уровень нитритов в плазме крови. Напротив, в ходе изучения почечного транспорта нитратов выявлено существенное повышение концентрации данных соединений в моче, при этом отсутствуют значительные изменения экскреции нитратов по сравнению с контролем. У экспериментальных животных также возрастает величина экскреции, рассчитанной на 1 мл клубочкового фильтрата. В плазме уровень нитратов достоверно увеличивается по сравнению с показателями контрольной группы.

При повышенном потреблении крысами хлорида натрия наблюдается прирост концентрации нитритов в моче по сравнению с животными, получавшими стандартный рацион питания. При этом не выявлены значимые межгрупповые отличия показателей экскреции нитритов и стандартизированной экскреции, рассчитанной на 1 мл клубочкового фильтрата. В плазме крови содержание нитритов достоверно снижается. Кроме того, возрастает уровень нитратов в моче по сравнению с таковым у крыс, находящихся на стандартном рационе питания.

Ионы натрия и хлора являются основными осмотически активными веществами внеклеточной жидкости организма, а почечные механизмы осморегуляции выполняют основную работу по поддержанию осмотического гомеостаза. В условиях токсического поражения нефрона и повышения темпов пищевого поступления хлорида натрия в организм животных актуален анализ осморегулирующей функции почек крыс исследуемых групп (табл. 2). Установлено, что через трое суток после введения сулемы в условиях стандартного рациона питания регистрируется двукратное возрастание осмоляльности мочи, а также экскреции почками осмотически активных веществ. При этом показатель стандартизированной экскреции осмотически активных веществ увеличивается в пять раз.

Некоторые особенности осморегулирующей функции почек у крыс с сулемовой нефропатией, обнаруженные на данном временном отрезке исследований, характерны и для животных, содержащихся на гипернатриевой диете. В частности, в условиях гипернатриевого рациона у крыс, получивших сулему, регистрируется отчетливое повышение

Таблица 2. Состояние осморегулирующей функции почек, почечного транспорта кальция и неорганических фосфатов, экскреция белка крыс, содержащихся на стандартном и на гипернатриевом рационе питания, через трое суток после введения дихлорида ртути ($M \pm m$)

Показатель	Стандартный рацион		Гипернатриевый рацион	
	контроль	введение сулемы	контроль	введение сулемы
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H_2O	125±11	269±24*	191±15	518±47*
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч	0,23±0,03	0,46±0,05*	0,54±0,06	0,57±0,06
Экскреция ОАВ, мосмоль/1 мл КФ	(0,71±0,06)×10 ⁻²	(3,56±0,25)×10 ^{-2*}	(0,94±0,08)×10 ⁻²	(4,56±0,32)×10 ^{-2*}
Осмоляльность плазмы, мосмоль/ кг H_2O	303±4	301±3	300±3	307±4
Концентрация белка в моче, мг/л	11±2	79±8*	15±3	156±14*
Экскреция белка, мг/ч	0,022±0,003	0,134±0,011*	0,044±0,005	0,171±0,014*
Экскреция белка, мг/1 мл КФ	(0,68±0,06)×10 ⁻³	(10,38±0,87)×10 ^{-3*}	(0,76±0,06)×10 ⁻³	(13,68±0,96)×10 ^{-3*}
Концентрация кальция в моче, ммоль/л	64,0±7,1	378±34*	74,8±6,8	1987±175*
Экскреция кальция, мкмоль/ч	0,12±0,01	0,65±0,07*	0,21±0,03	2,18±0,17*
Экскреция кальция, мкмоль/1 мл КФ	(0,37±0,03)×10 ⁻²	(5,04±0,39)×10 ⁻²	(0,36±0,04)×10 ⁻²	(17,42±1,41)×10 ^{-2*}
Концентрация фосфатов в моче, ммоль/л	5,85±0,53	9,43±0,89*	6,61±0,59	8,65±0,81 [#]
Экскреция фосфатов, мкмоль/ч	10,9±1,2	16,05±1,57*	18,7±2,1	9,54±0,92*
Экскреция фосфатов, мкмоль/1 мл КФ	0,33±0,02	1,24±0,09*	0,32±0,02	0,76±0,05*

осмоляльности мочи и стандартизированного показателя экскреции осмотически активных веществ. Вместе с тем особенностью данной серии исследований является отсутствие статистически значимых отличий величины абсолютной экскреции осмотически активных веществ от таковой в контроле. Действительно, изучение параметров осморегулирующей функции почек крыс с сулемовой нефропатией показывает, что при повышенном содержании натрия в рационе достоверно повышается осмоляльность мочи, однако достоверные межгрупповые отличия в показателях экскреции осмотически активных веществ и экскреции, рассчитанной на 1 мл клубочкового фильтрата, отсутствуют.

По данным [10], количественные показатели экскреции почками белка являются важным критерием при оценке степени поражения нефрона как на сосудисто-клубочковом, так и на канальцевом уровне, а патогенетические механизмы, обуславливающие значительное увеличение почечных потерь белка (протеинурию), могут быть связаны с повышением проницаемости базальной мембраны нефрона для белков плазмы крови или со снижением эффективности проксимальной реабсорбции пептидов. Согласно нашим наблюдениям, через трое суток после введения сулемы животным, содержащимся в условиях стандартного рациона, регистрируется резкое усиление признаков протеинурии – увеличение концентрации белка в моче, уровней экскреции белка, а также экскреции белка в расчете на 1 мл клубочкового фильтрата. Между тем содержание крыс на гипернатриевом рационе приводит к еще более существенному по сравнению с контролем увеличению уровня белка в моче. В несколько раз повышаются уровни экскреции белка, при этом наиболее резкие межгрупповые отличия выявлены для экскреции белка в расчете на 1 мл клубочкового фильтрата.

Анализ динамики протеинурии у крыс, получивших сулему, под влиянием разных количеств пищевого поступления хлорида натрия показывает, что применение гипернатриевого рациона оказывает стимулирующее воздействие на рост почечных потерь белка. Причем регистрируется возрастание всех показателей, характеризующих данный процесс, а именно повышается концентрация белка в моче, увеличивается его экскреция, а также достоверно растет уровень экскреции в расчете на единицу клубочкового фильтрата.

Изучение состояния почечного транспорта кальция и неорганических фосфатов в условиях стандартного рациона у крыс, которым ввели сулему, показало, что концентрация общего кальция в моче значительно повысилась

по сравнению с контролем. Кроме того, под влиянием сулемы в несколько раз возрос уровень экскреции кальция. При этом зафиксирован наиболее стремительный рост экскреции катиона, стандартизированной на 1 мл клубочкового фильтрата. Вместе с тем введение крысам сулемы сопровождается возрастанием уровня фосфатов в моче по сравнению с таковым у контрольных животных, также увеличивается экскреция фосфатов и экскреция в расчете на 1 мл клубочкового фильтрата.

При гипернатриевом рационе наблюдается еще более значительное возрастание почечных потерь кальция – более чем на порядок, увеличивается концентрация кальция в моче, растет экскреция общего кальция и экскреция, рассчитанная на единицу клубочкового фильтрата. Повышается выделение почками фосфатов, однако экскреция кальция несколько снижается, при этом в расчете на 1 мл клубочкового фильтрата она выше, чем у животных контрольной группы.

Установлено, что при гипернатриевом рационе после введения сулемы наблюдается значительное повышение концентрации кальция в моче животных и его экскреции как в абсолютных показателях, так и стандартизированного на 1 мл фильтрата показателя экскреции катиона. Происходит также умеренное повышение уровня фосфатов в моче, однако значения экскреции фосфатов почками достоверно уменьшаются, как и показатель экскреции, рассчитанной на 1 мл клубочкового фильтрата.

Согласно данным [1], основной мишенью для ионов ртути является проксимальный отдел канальца нефрона, характеризующийся наиболее высокими по сравнению с дистально расположенными сегментами показателями транспорта веществ и обеспечивающий обратное всасывание во внеклеточное пространство около 70 % профильтрованной воды и растворенных в ней минеральных и органических компонентов. Использование гипернатриевого баланса способствует ускорению восстановления функции почек на ранних этапах течения сулемовой нефропатии. Угнетение ренин-ангиотензиновой системы избыточным пищевым потреблением хлорида натрия [11], наряду со снижением функциональной нагрузки на проксимальный отдел нефрона, очевидно, может обеспечивать минимизацию влияний вторичных неблагоприятных факторов на течение и прогноз сулемовой нефропатии.

Выводы

1. Гипернатриевая нагрузка у крыс, подвергшихся воздействию сулемы, приводит к двукратному снижению объема диуреза и по-

вышению уровня креатинина в моче, не оказывая существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации.

2. При повышенном содержании натрия в рационе питания у крыс с сулемовой нефропатией достоверно увеличивается осмо-

ляльность мочи, однако отличия в показателях экскреции осмотически активных веществ отсутствуют.

3. На фоне гипернатриевого рациона питания происходит рост почечных потерь белка у крыс с сулемовой нефропатией.

Литература

1. *Гоженко А.И.* Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1987. 38 с.
2. *Wilhelm M., Ewers U., Schulz C.* Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2004; 207, 1: 69–73.
3. *Marzano C., Bettio F., Baccichetti F. et al.* Antitumor activity of a new platinum (II) complex with low nephrotoxicity and genotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2004; 30, 148 (1–2): 37–48.
4. *Берхин Е.Б., Иванов Ю.И.* Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул.: Алтайск. кн. изд-во, 1972: 199 с.
5. *Михеева А.И., Богодарова И.А.* К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56. Лаб. дело 1969; 7: 441–442.
6. *Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В.* Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин. лаб. диагностика* 1994; 6: 19–20.
7. *Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б.* Диагностика болезней почек. Л.: Медицина, 1979. 256 с.
8. *Шюк О.* Функциональное исследование почек. Прага: Авиценум, 1981. 463 с.
9. *Гоженко А.И.* Роль оксиду азоту в молекулярно-клеточных механизмах функции почек. *Укр. біохім. журн.* 2002; 74, 4а: 96.
10. *Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А.* Ренальные дисфункции. М.: Медицина, 1977. 296 с.
11. *Bie P., Sandgaard N.C.* Determinants of the natriuresis after acute, slow sodium loading in conscious dogs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278, 1: R1–R10.

ВПЛИВ ТРИДЕННОЇ ГІПЕРНАТРИЄВОЇ ДІЄТИ НА ДІЯЛЬНІСТЬ НИРОК ЩУРІВ, ЩО ПІДДАЛИСЯ ДІЇ ДИХЛОРИДУ РТУТІ

В.С. Шпак

Вивчено особливості функціональної діяльності нирок щурів після триденної дії дихлориду ртуті на тлі стандартного і гіпернатрієвого раціону харчування. Показано, що гіпернатрієве навантаження у щурів, що піддалися дії сулеми, призводить до двократного зниження діурезу і підвищення рівня креатиніну в сечі, істотно не впливаючи на швидкість клубочкової фільтрації, збільшується осмоляльність сечі, відбувається зростання ниркових втрат білка.

Ключові слова: функція нирок, дихлорид ртуті, щури.

INFLUENCE OF THREE-DAY HYPERSODIUM DIET ON ACTIVITY OF KIDNEYS OF RATS, EXPOSED TO INFLUENCE OF DICHLORIDE MERCUROUS

V.S. Shpak

The features of functional activity of kidneys of white rats are studied after three-day influence of dichloride mercury on a background the standard and hypersodium ration of diet. It is shown that over the hypersodium loading for rats, exposed to influence of dichloride mercurous, brings to the double decline of volume of diuresis and increase of level of creatinine in urine, not rendering substantial influence on speed of glomerular filtration, increased there is growth of kidney losses of albumen.

Key words: function of kidneys, dichloride mercurous, rats.

Поступила 13.03.07

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В МИТОХОНДРИЯХ МОЗГА КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

*Хаддад Айхам Али, В.В. Давыдов**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

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

Показано, что интенсивная физическая нагрузка сопровождается возникновением проявлений оксидативного стресса в митохондриях мозга, в большей мере выраженным у взрослых крыс, чем у животных пубертатного возраста. Различия в проявлении оксидативного стресса предопределяются возрастными особенностями изменения чувствительности липидов и белков митохондрий мозга к действию прооксидантных факторов.

Ключевые слова: *мозг, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление белков, физическая нагрузка, пубертат.*

Согласно современным представлениям, в организме человека и животных при физической нагрузке возникает оксидативный стресс [1, 2], который выступает в качестве неспецифического звена повреждения тканей внутренних органов [3, 4]. Устойчивость к оксидативному стрессу в процессе жизни изменяется [5, 6], что способствует возникновению в позднем онтогенезе возрастной патологии [7]. Вместе с тем все еще отсутствуют четкие представления об устойчивости организма к оксидативному стрессу в ранние периоды развития. Всестороннее изучение этого вопроса открывает новые перспективы в выяснении патогенеза ряда заболеваний, характерных для детского и подросткового возраста. Принимая во внимание особую роль митохондрий в формировании оксидативного стресса, а также значение центральной нервной системы в регуляции и интеграции метаболизма в организме животных и человека, в настоящей работе изучали возрастные особенности проявления оксидативного стресса в митохондриях головного мозга крыс, подвергнутых интенсивной физической нагрузке.

Материал и методы. Работа выполнена на 72 крысах-самцах линии Вистар, пубертатного (1,5 месяца) и взрослого (12 месяцев) возраста. Животных разделили на две подопытные группы по 36 шт. в каждой: 1-я – интактные и 2-я – крысы, которых подвергали плаванию «до отказа» в пластиковой емкости диаметром 40 см, глубиной 19 см с температурой воды 20 °С. Через час после окончания плавания животных декапитировали, извлекали головной мозг, который немедленно помещали в охлажденный до 4 °С 0,9%-ный раствор хлористого натрия. Вы-

деляли полушария головного мозга, отмывали от крови и использовали для приготовления 10%-ных гомогенатов на 0,32 М сахарозе (рН 7,4). Гомогенаты центрифугировали в течение 10 мин при 1000 g. Надосадочную жидкость вновь центрифугировали при 10 000 g в течение 20 мин. Осадок суспензировали с 5 мл 0,32 М сахарозы (рН 7,4) и повторно центрифугировали 20 мин при 10 000 g. Отмытый осадок суспензировали с 2 мл изотонического раствора хлористого натрия и использовали в качестве грубой митохондриальной фракции. В пробах митохондриальной фракции полушарий головного мозга определяли содержание карбонилированных белков [8], флуоресцирующих соединений типа оснований Шиффа [9], диеновых конъюгат [10], а также измеряли скорость индуцированного свободнорадикального окисления белков и липидов [11]. Скорость индуцированного свободнорадикального окисления липидов оценивали по интенсивности накопления в реакционной смеси веществ, дающих положительную реакцию с 2-тиобарбитуровой кислотой [12]. Параллельно измеряли активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты – каталазы [13] и супероксиддисмутазы (СОД) [14]. Содержание белка в пробах определяли по методу О. Lowry.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. После интенсивной физической нагрузки в митохондриях полушарий головного мозга взрослых крыс увеличилось содержание диеновых конъюгат и шиффовых оснований, а также карбонилированных белков, фенилгидразоны которых имеют

максимум светопоглощения при 370 нм, на 125, 98 и 157 % соответственно по сравнению с исходным уровнем (таблица).

новременно повысилась скорость индуцированного накопления карбонилированных белков с максимумом поглощения их фенил-

Содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков, активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты в митохондриях мозга крыс разного возраста, подвергнутых интенсивной физической нагрузке (M±t)

Показатель	1,5-месячные крысы		12-месячные крысы	
	интактные	ИФН	интактные	ИФН
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг белка	0,31±0,03	0,39±0,09	0,12±0,01 [#]	0,27±0,01*
Шиффовы основания, мкмоль/мг белка	0,84±0,06	0,72±0,07	0,42±0,04 [#]	0,83±0,04*
КБ ₃₆₃ , нмоль/мг белка	4,6±0,5	10,2±0,7*	5,8±0,9	7,6±1,0
КБ ₃₇₀ , нмоль/мг белка	5,9±0,8	7,5±1,0	4,6±0,5	11,8±1,1*
Каталаза, мкмоль/мг белка в мин	20,6±2,7	26,2±4,4	7,0±0,7 [#]	15,4±1,3*
СОД, ЕД/мг белка	8,4±0,8	9,7±1,9	3,3±0,8 [#]	6,2±0,8*
Каталаза/СОД	2,4±0,4	2,6±0,5	2,4±0,5	2,4±0,3

Примечания: 1. КБ₃₆₃₍₃₇₀₎ – карбонилированные белки с указанным максимумом поглощения их фенилгидразонов; СОД – супероксиддисмутаза.

2. В экспериментах использовано по 6 крыс.

3. p<0,05; * по отношению к интактным крысам; # к интактным 1,5-месячным.

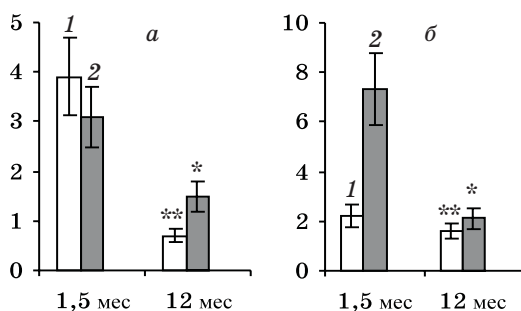
Параллельно с накоплением продуктов свободнорадикального окисления липидов и карбонилированных белков в митохондриях полушарий головного мозга взрослых крыс после интенсивной физической нагрузки возросла скорость индуцированного ПОЛ и скорость индуцированного накопления карбонилированных белков на 111 и 30 % соответственно по сравнению с исходной величиной (рисунок). Одновременно повысилась активность каталазы и СОД митохондрий на 120 и 88 % соответственно по сравнению с исходным уровнем, хотя величина соотношения активности этих ферментов (каталаза/СОД) осталась неизменной (таблица).

У крыс пубертатного возраста после интенсивной физической нагрузки увеличилось содержание карбонилированных белков в митохондриях мозга на 122 % по сравнению с их исходным уровнем (таблица). Од-

новременно повысилась скорость индуцированного ПОЛ и скорость индуцированного накопления карбонилированных белков на 111 и 30 % соответственно по сравнению с исходной величиной (рисунок). Одновременно повысилась активность каталазы и СОД митохондрий на 120 и 88 % соответственно по сравнению с исходным уровнем, хотя величина соотношения активности этих ферментов (каталаза/СОД) осталась неизменной (таблица).

Обсуждение результатов. Полученные результаты свидетельствуют, что в митохондриях мозга крыс, подвергнутых интенсивной физической нагрузке, возникает состояние оксидативного стресса, проявлением которого служит накопление в них продуктов свободнорадикального окисления. Его выраженность имеет зависимый от возраста характер. В большей мере оксидативный стресс проявляется у взрослых крыс, у которых в митохондриях мозга происходит выраженное накопление продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и шиффовых оснований) и карбонилированных белков с максимумом поглощения фенилгидразонов, соответствующим 370 нм. У животных пубертатного возраста при интенсивной физической нагрузке проявление оксидативного стресса в митохондриях полушарий головного мозга выражено в меньшей степени, чем у взрослых крыс, о чем свидетельствует лишь повышение концентрации карбонилированных белков с максимумом поглощения фенилгидразонов, соответствующим 363 нм. Накопление продуктов ПОЛ в митохондриях у них вообще не регистрируется. Возникающий сдвиг отражает большую лабильность белков, чем липидов, к свободнорадикальному окислению, что соответствует данным литературы [15].

Для выяснения причин формирования оксидативного стресса в митохондриях моз-



Скорость индуцированного ПОЛ (а) и индуцированного накопления карбонилированных белков (КБ₃₆₃) (б) в митохондриях мозга крыс разного возраста в норме и после ИФН (в нмоль /мг белка мин):

1 – интактные крысы; 2 – ИФН. p<0,05;

* к интактным; # к интактным 1,5-месячным

га крыс при интенсивной физической нагрузке изучали активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты. Исследования показали, что в митохондриях мозга взрослых крыс при интенсивной физической нагрузке происходит активация каталазы и СОД. Однако возникающая активация не сопровождается изменением величины соотношения активности данных энзимов в митохондриях. Основываясь на данных литературы о значении величины соотношения активности этих ферментов в поддержании эффективности функционирования ферментативной системы первой линии антиоксидантной защиты [16, 17], можно высказать предположение о том, что возникновение оксидативного стресса при интенсивной физической нагрузке у взрослых крыс не связано с изменением состояния данной системы антиоксидантной защиты. Аналогичным образом ферменты первой линии антиоксидантной защиты не имеют отношения к формированию оксидативного стресса при интенсивной физической нагрузке и у крыс пубертатного возраста.

Анализ полученных результатов позволяет считать, что возникновение оксидативного стресса в митохондриях мозга крыс, подвергнутых физической нагрузке, может быть связано либо со стимуляцией в них процессов радикалообразования, либо с повышением чувствительности митохондрий к действию прооксидантов. Последнее предположение в полной мере подтверждается результатами экспериментов, связанных с изучением скорости индуцированного ПОЛ и накопления карбонилированных белков.

В то же время, согласно нашим исследованиям, у взрослых животных при физической нагрузке происходит повышение интенсивности индуцированного накопления липидов и карбонилированных белков, тогда как у животных пубертатного возраста увеличивается только скорость индуцированного накопления карбонилированных белков. Полученные результаты отражают сравнительно более высокую устойчивость липидов митохондрий мозга животных пубертатного возраста, подвергнутых интенсивной физической нагрузке, к свободнорадикальному окислению по сравнению с таковой у взрослых крыс. Одним из возможных последствий этих различий и может быть неодинаковая эффективность проявления оксидативного стресса в митохондриях мозга крыс исследованных возрастных групп при физической нагрузке.

Определенное значение в возрастном повышении чувствительности митохондрий к действию прооксидантных факторов приобретают различия в базальном содержании в

них продуктов свободнорадикального окисления липидов. Можно предположить, что исходно более высокая концентрация диеновых конъюгат и шиффовых оснований в митохондриях мозга интактных крыс пубертатного возраста делает их менее чувствительными к свободнорадикальному окислению. Тому же способствует и возрастное изменение спектра митохондриальных белков, на что косвенно указывает изменение соотношения в митохондриях крыс исследованных возрастных групп карбонилированных белков с разным максимумом светопоглощения их фенолгидразонов (363 и 370 нм).

По всей вероятности, возникновение оксидативного стресса в митохондриях мозга при интенсивной физической нагрузке является всего лишь частным проявлением стимуляции свободнорадикальных процессов в организме при данном состоянии [2, 18]. Принимая во внимание факт участия «умеренного» оксидативного стресса в адаптации тканей внутренних органов к действию неблагоприятных факторов [19, 20], можно предположить особое значение его формирования именно для головного мозга, как органа, осуществляющего тонкую регуляцию и интеграцию метаболизма в организме. Ограничение его метаболической лабильности, проявляющееся в понижении чувствительности митохондрий нервных клеток к действию прооксидантных факторов в пубертатном возрасте, может предопределять понижение адаптивных возможностей ЦНС на данном этапе онтогенеза. Однако высказанное предположение требует экспериментальной проверки, чему и будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Выводы

1. Интенсивная физическая нагрузка сопровождается накоплением продуктов свободнорадикального окисления в митохондриях мозга, в большей мере выраженным у взрослых крыс (12-месячных), чем у животных пубертатного возраста (1,5-месячных).

2. Накопление продуктов свободнорадикального окисления в митохондриях мозга взрослых крыс, подвергнутых интенсивной физической нагрузке, сопровождается повышением скорости индуцированного ПОЛ и накопления карбонилированных белков, а у животных пубертатного возраста – стимуляцией накопления карбонилированных белков.

3. При интенсивной физической нагрузке не происходит изменения соотношения активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты в митохондриях мозга крыс.

4. Интенсивная физическая нагрузка сопровождается возникновением оксидативного стресса в митохондриях мозга, в большей

мере вираженим у відомих крис, чим у жи-
вотних пубертатного віку. Вікові
розбіжності в прояві оксидативного стресу
самопереділяються особливостями зміне-

ня чутливості ліпідів і білків ми-
тохондрій мозку до дії прооксидант-
них факторів у відомих крис і животи-
них пубертатного віку.

Література

1. *Urso M.L., Clarkson P.M.* Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplement. *Toxicology* 2003; 189, 1–2: 41–54.
2. *Leeuwenburgh C., Heinecke J.W.* Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medical Chemistry* 2001; 8: 829–838.
3. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 270 с.
4. *Kovacs P., Juranek I., Stankovicova T., Svec P.* Lipid peroxidation during acute stress. *Pharmazie* 1996; 51, 1: 51–53.
5. *Li J., Holbrook N.J.* Common mechanisms for declines in oxidative stress tolerance and proliferation with aging. *Free Radical. Biol. Med.* 2003; 35, 3: 292–299.
6. *Ikeyama S., Wang X.T., Li J.* Expression of the pro-apoptotic gene gadd153/chop is elevated in liver with aging and sensitized cell to oxidant injury. *J. Biol. Chem.* 2003; 278, 19: 16726–31.
7. *Фролькис В.В., Мурадян Х.К.* Старение, эволюция и продление жизни. К.: Наук. думка, 1992. 236 с.
8. *Дубинина Е.Е.* Окислительная модификация белков плазмы крови больных с психиатрическими расстройствами. *Вопросы мед. химии* 2000; 4: 36–47.
9. *Rice-Evans C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R.* Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. London, 1991. 234 p.
10. *Стальная И.Д.* Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1997: 66–68.
11. *Вьюшина А.В., Герасимова И.Г., Флеров М.А.* Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания, в норме и при стрессе. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2002; 133, 3: 286–288.
12. *Muller G., Fruhant A., Mathias B.* Thiobarbituric acid-positive substances as indicators of lipid peroxidation. *Z. Gesamte um. Med. und Grenzgeb* 1986; 41, 24: 673–676.
13. *Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М.* Перекисное окисление липидов и радиация. К.: Наук. думка, 1991. 256 с.
14. *Костюк В.А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы мед. химии* 1990; 36, 2: 28–35.
15. *Reinheckel T., Noack H., Lorenz S. et al.* Comparison of protein oxidation and aldehyde formation during oxidative stress in isolated mitochondria. *Free Radic. Res.* 1998; 29, 4: 297–305.
16. *Warner H.R.* Superoxide dismutase aging and degenerative disease. *Free Radical. Biol. Med.* 1994; 17, 3: 249–258.
17. *Мурадян Ф.Х., Утко Н.А., Мозжухина Т.Г. и др.* Коррелятивные связи между активностью СОД, каталазы и глутатионпероксидазы в печени мышей. *Укр. биохим. журн.* 2003; 75, 2: 33–37.
18. *Cooper C.E., Vollaard N.B.J., Choueiri T., Wilson M.T.* Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* 2002; 30, 2: 280–285.
19. *Schoneich C., Sharov V.S.* Mass spectrometry of protein modifications by reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radical Biol. Med.* 2006; 41, 10: 1507–20.
20. *Alic N., Felder T., Temple M.D.* Genome – wide transcriptional responses to a lipid hydroperoxide: adaptation occurs without induction of oxidant defenses. *Free Radical Biol. Med.* 2004; 37, 1: 23–35.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В МІТОХОНДРІЯХ МОЗКУ ЩУРІВ, ЩО ПІДДАВАЛИСЯ ДІЇ ІНТЕНСИВНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Хаддад Аїхам Алі, В.В. Давидов

Показано, що інтенсивне фізичне навантаження супроводжується виникненням проявів оксидативного стресу в мітохондріях мозку, більшою мірою вираженим у дорослих щурів, ніж у тварин пубертатного віку. Розбіжності в прояві оксидативного стресу визначаються віковими особливостями зміни чутливості ліпідів і білків мітохондрій мозку до дії прооксидантних факторів.

Ключові слова: мозок, окислювальний стрес, перекисне окиснення ліпідів, вільнорадикальне окиснення білків, фізичне навантаження, пубертат.

AGE PECULIARITIES OF OXIDATIVE STRESS APPEARANCE IN BRAIN MITOCHONDRIA OF RATS BY EXERCISES

Khaddad Aikham Ali, V.V. Davydov

It has been shown that exercises is accompanied by oxidative stress appear in brain mitochondria. It is more manifests at adult rats than pubertat ones. Age peculiarities in oxidative stress associated with different changes in mitochondrial lipid and protein sensitivity to action of prooxidants at adult and pubertat rats.

Key words: brain, oxidative stress, lipid peroxidation, free radical protein oxidation, exercises, pubertate.

Поступила 22.05.07

ВПЛИВ ЕМБРІОСПЕЦИФІЧНИХ ФАКТОРІВ НА СТУПІНЬ АЛКОГОЛІНДУКОВАНОГО ОКСИДАТИВНОГО ПОШКОДЖЕННЯ

Г.О. Ковальов, Д.В. Черкашина, О.Ю. Петренко

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

Досліджували вплив ембріоспецифічних факторів на прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці та головному мозку щурів при експериментальному хронічному отруєнні алкоголем. Показано, що внутрішньовенне введення цих факторів у складі Фетатеку значно поліпшує прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці та головному мозку. Це виявляється в гальмуванні процесів ПОЛ – зменшенні базального рівня ТБК-активних продуктів у печінці та головному мозку та пригніченні швидкості їх накопичення у головному мозку, активації основних ферментів системи антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази і каталази в обох органах.

Ключові слова: ембріоспецифічні фактори, прооксидантно-антиоксидантний баланс, хронічне отруєння алкоголем, самки щурів, печінка, головний мозок.

Біологічно активні речовини (БАР) різного походження викликають значний інтерес дослідників. Причиною цього є їхні унікальні властивості, що дозволяють регулювати метаболічні процеси. Лікарські препарати на основі БАР стійко увійшли до клінічної практики. Яскравим підтвердженням цього є використання таких гепатопротекторів, як легалон, гепатофальк планта, гепабене, ЛІВ-52, галстена та ін. Останнім часом при розробці таких препаратів застосовують продукти природного походження, які максимально попереджують пошкодження печінки, тому що використання синтетичних сполук, які метаболізуються в печінці, може привести до посилення патологічного процесу. Особливі труднощі виникають при лікуванні пацієнтів, які систематично зловживають алкогольними напоями. Зловживання алкоголем значно розповсюджене і становить важливу медичну та соціальну проблему як у всьому світі, так і в Україні [1]. Зокрема, за даними наркологічних диспансерів, на початок третього тисячоріччя в Україні офіційно зареєстровано 1,5 % населення, якому поставлено діагноз алкоголізм [2]. У реалізації деструктивного впливу етилового спирту та його метаболітів важливу роль відіграє вільнорадикальний механізм пошкодження, зокрема печінки та головного мозку [3, 4] як головних органів-мішеней. Крім того, хронічне отруєння алкоголем сприяє ендотоксемії, а ендотоксини приймають участь у каскаді реакцій, у результаті яких утворюються прозапальні цитокіни, а отже, порушується цитокіновий баланс.

У зв'язку з цим перспективним уявляється вивчення ефектів БАР, що регулюють ріст і диференціювання органів і тканин лю-

дини протягом ембріонального розвитку – ембріоспецифічних факторів (ЕСФ), оскільки вони є природними регуляторами широкого спектра метаболічних процесів. Ними раніше було показано здатність ЕСФ нормалізувати інтенсивність перебігу процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у печінці та сироватці крові щурів при гострому отруєнні тетрахлорметаном [5] та після часткової гепатектомії [6]. Також у дослідженні [7] показано, що після введення мезенхімальних стовбурових клітин на моделі патології нирок спостерігалось значне пригнічення експресії генів прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , з одного боку, та підсилення експресії генів протизапальних цитокінів – з іншого. Автори зробили висновок, що одержані ефекти здебільшого пояснюються впливом ростових факторів, що продукуються мезенхімальними стовбуровими клітинами. З урахуванням спільності механізмів реалізації деструктивних ефектів етанолу в печінці та головному мозку уявляється актуальним вивчення впливу ЕСФ на перебіг процесів ПОЛ у цих органах при розвитку хронічного отруєння алкоголем. Однак у доступних джерелах літератури ми не зустріли робіт, присвячених розробці цієї проблеми. Тому метою даної роботи було вивчення впливу ЕСФ на прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці та головному мозку щурів при хронічному експериментальному отруєнні алкоголем.

Матеріал і методи. Експерименти проводили згідно з вимогами етичного комітету Інституту проблем кріобіології і кріомедицини, що були розроблені відповідно до «Загальних принципів експериментів на твари-

нах», схвалених І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються з експериментальною та іншими науковими цілями» (Страсбург, Франція, 1985). Дослідження виконували на тримісячних самках білих безпородних щурів ($n=28$). Моделювання хронічного отруєння алкоголем проводили у три етапи [8]. На першому етапі відбирали тварин, схильних до алкоголізації. На другому – викликали звикання до алкоголю (2 тижні). Протягом третього етапу проводили інтенсивну алкоголізацію (11 тижнів), доза етанолу для кожної тварини становила 14–18 мл/кг маси тіла на добу. Після завершення останнього етапу тварин переводили на малу дозу алкоголю (15% -вий розчин як єдине джерело рідини). У якості джерела ЕСФ використовували цитозоль фетальних тканин, який носить назву Фетатек. Фетатек одержували у відповідності з методичними рекомендаціями, затвердженими МОЗ України [9], з плодів людини 9–12 тижнів гестації, що були отримані після письмового дозволу донора в результаті запланованого переривання вагітності. Гомогенат тканин, здебільшого мезодермально-мезенхімального походження (співвідношення тканина : середовище Хенкса дорівнювало 1 : 2), центрифугували 40 хв при 8000 g. Далі супернатант знову піддавали центрифугуванню протягом 1,5 год при 105000 g для одержання постмікросомальної фракції, після чого розливали по кріопробірках та зберігали при -30°C . Усі роботи з отримання Фетатеку проводили за умов стерильного боксу.

З даних літератури відомо, що зменшення кількості вживаного алкоголю позитивно впливає на стан пацієнтів, які довго зловживали спиртними напоями. Тому контрольній групі тварин замість Фетатеку вводили розчин Хенкса. Було сформовано такі дослідні групи (по сім щурів у кожній): 1-ша – інтактні тварини, 2-га – щури після закінчення інтенсивної алкоголізації, 3-тя і 4-та – тварини, яким внутрішньовенно вводили розчин Хенкса (контроль) або Фетатек (лікування) у дозі 0,3 мл/100 г маси тіла.

Аналіз біохімічних показників проводили через 2 тижні після введення відповідних препаратів. Для цього тварин декапітували, готували 25% -ві гомогенати печінки та головного мозку на 50 mM tris-HCl буфері, що містив 50 mM NaCl (pH 7,4). У гомогенатах вимірювали базальний рівень ТБК-активних продуктів згідно з методом [10], показник виражали у пмоль МДА/мг білка. Також вивчали інтенсивність індукованого ПОЛ. Для цього гомогенати інкубували 10 хв у середовищі,

що містило 50 mM tris-HCl, 50 mM NaCl (pH 7,4), 0,25 mM аскорбату і 12 μM FeSO_4 [11]. Швидкість накопичення ТБК-активних продуктів виражали у пмоль МДА/мг білка за 1 хв. Активність каталази вивчали за зменшенням кількості перекису водню при довжині хвилі 240 нм [12], виражали у мкмоль H_2O_2 /мг білка за 1 хв. Активність глутатіонпероксидази визначали за зменшенням вмісту відновленого глутатіону (GSH), виражали у мкмоль GSSG/мг білка за 1 хв [13]. Вміст білка у гомогенатах печінки та головного мозку оцінювали за допомогою біуретового методу. Усі виміри інтенсивності поглинання зразків проводили на спектрофотометрії «Cary-50» (Австралія). Статистичну обробку результатів виконували з використанням критерію Манна-Уїтні ($p<0,05$).

Результати. Показники прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та головному мозку щурів наведені в таблиці. Базальний рівень ТБК-активних продуктів у головному мозку в інтактних тварин був вище, ніж у печінці, інтенсивність індукованого ПОЛ – вище майже у 2 рази, активність глутатіонпероксидази – вище у 1,5 раза, а активність каталази – набагато меншою. Більш висока інтенсивність ПОЛ у головному мозку порівняно з печінкою у інтактних тварин може бути зумовлена значно більшим вмістом у ньому ліпідів з ненасиченими жирнокислотними залишками та меншою активністю антиоксидантних ферментів, таких як каталаза.

Після завершення інтенсивної алкоголізації спостерігалась значна індукція процесів ПОЛ і в печінці, і в головному мозку. Це виявлялось у зростанні базального рівня ТБК-активних продуктів у обох органах у 3,0 і 1,7 раза, підсиленні індукованого ПОЛ у 3,3 та 2,6 раза відповідно. Збільшення інтенсивності перекисних процесів супроводжувалось пригніченням ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту. Активність глутатіонпероксидази у печінці зменшувалась у 1,7 раза, у головному мозку – у 2,6 раза, активність каталази відповідно знижувалась у 2,3 і 1,4 раза. Одержані результати вказують на більшу виразність алкогольіндукованого оксидативного стресу у печінці, ніж у головному мозку, що, ймовірно, відображує її провідну роль у нейтралізації етанолу.

У відповідь на значне зменшення кількості вживаного тваринами алкоголю у контрольній групі фіксувались наступні зміни. У печінці спостерігалось зменшення базального рівня ТБК-активних продуктів у 1,5 раза, у головному мозку, навпроти, цей показник збільшувався у 1,3 раза. Інтенсивність індукованого ПОЛ у печінці знижувалась у 1,2 ра-

Показники прооксидантно-антиоксидантного балансу у печінці та головному мозку щурів ($M \pm m$)

Показник	Групи тварин			
	інтактні	ХОА	контроль	лікування
<i>Печінка</i>				
Базальний рівень ТБК-активних продуктів, пмоль МДА/мг білка	272,5±12,7 ^{#^}	823,3±12,7 ^{*^}	541,6±27,2 ^{*#}	397,8±22,8 ^{*#^}
Інтенсивність індукованого ПОЛ, пмоль МДА/мг білка за хв	19,2±1,3 ^{#^}	50,0±3,0 ^{*^}	40,2±2,7 ^{*#}	39,3±2,6 ^{*#}
Активність глутатіонпероксидази, мкмоль GSSG/мг білка за 1 хв	0,203±0,02 ^{#^}	0,118±0,01 ^{*^}	0,142±0,01 [*]	0,224±0,01 ^{#^}
Активність каталази, мкмоль H ₂ O ₂ /мг білка за 1 хв	138,5±7,5 ^{#^}	60,7±3,6 [*]	68,7±4,4 [*]	106,1±6,5 ^{*#^}
<i>Головний мозок</i>				
Базальний рівень ТБК-активних продуктів, пмоль МДА/мг білка	332,9±16,3 ^{#^}	547,8±35,9 ^{*^}	730,1±34,8 ^{*#}	507,6±79,4 ^{*^}
Інтенсивність індукованого ПОЛ, пмоль МДА/мг білка за хв	36,1±2,2 ^{#^}	117,6±8,2 ^{*^}	83,1±5,6 ^{*#}	51,4±3,1 ^{*#^}
Активність глутатіонпероксидази, мкмоль GSSG/мг білка за 1 хв	0,309±0,01 ^{#^}	0,188±0,01 ^{*^}	0,227±0,02 ^{*#}	0,312±0,01 ^{#^}
Активність каталази, мкмоль H ₂ O ₂ /мг білка за 1 хв	16,3±0,7 ^{#^}	11,7±0,5 [*]	11,3±0,8 [*]	13,9±0,9 ^{#^}

Примітки: 1. ХОА – хронічне отруєння алкоголем.

2. p<0,05; * порівняно з інтактними тваринами; # порівняно з ХОА; ^ порівняно з контролем.

за, у мозку – в 1,4. Глутатіонпероксидазна активність у печінці не змінювалась, у мозку підвищувалась у 1,2 раза. Впливу Фетатеку на активність каталази в обох органах не виявлено. Отже, зменшення кількості вживаного етанолу позитивно впливало на стан печінки (зменшувались базальний рівень і швидкість накопичення ТБК-активних продуктів), хоча й не поліпшувало роботу ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту. Такий результат, ймовірно, можна пояснити значним розвантаженням ферментних систем, що відповідають за метаболізм етанолу, у першу чергу монооксигеназної системи, що є потужним постачальником вільних радикалів. Щодо головного мозку, то зростання базального рівня ТБК-активних продуктів може відображати подальший розвиток каскаду патологічних процесів, що було ініційовано етанолом. Імовірно, що навіть невеликі дози етанолу здатні не тільки підтримувати, але й посилювати виразність алкогольіндукованого пошкодження. Тим не менш зменшення інтенсивності індукованого ПОЛ і активація глутатіонпероксидази – одного з найважливіших ферментів системи антиоксидантного захисту – свідчать про позитивний вплив зменшення кількості вживаного алкоголю на клітини головного мозку.

Введення Фетатеку модулювало перебіг процесів ПОЛ. Базальний рівень ТБК-активних продуктів в обох органах зменшувався в 1,4 раза, інтенсивність індукованого ПОЛ у печінці не змінювалась, а в головному мозку знижувалась у 1,6 раза. Зменшення швидкості накопичення ТБК-активних продуктів, що спостерігається, частково може бути зумовлене як прямою антиоксидантною дією ЕСФ, так і їхнім впливом на різні метаболічні процеси і реалізуватися різними способами, зокрема шляхом позитивної регуляції ферментів системи антиоксидантного захисту. Це підтверджується підвищенням (у печінці в 1,6 раза, у головному мозку в 1,4 раза) глутатіонпероксидазної та каталазної (у 1,5 та 1,2 раза відповідно) активності.

Обговорення результатів. Одержані результати щодо позитивного впливу Фетатеку узгоджуються з результатами наших попередніх досліджень. Так, у ході з'ясування терапевтичної ефективності кріоконсервованих фетальних клітин при хронічному отруєнні алкоголем нами було показано поліпшення прооксидантно-антиоксидантного стану печінки за умов уведення клітин як фетальної печінки, так і фетального мозку. При цьому виявити маркери донорських клітин методом полімеразної ланцюгової реакції в печінці не вдалося [14]. Це дозволило нам

зв'язувати їхній терапевтичний ефект здебільшого з впливом БАР.

Важливими учасниками процесу ембріонального розвитку є фактори, що мають виразну протизапальну дію та потужний стимулюючий ефект щодо біосинтезу ДНК [15] і здатні прискорювати репаративні процеси у тканинах, пошкоджених алкоголем і його метаболітами, і таким чином сприяти відновленню прооксидантно-антиоксидантного балансу. Імовірним уявляється вплив Фетатеку завдяки компонентам білкової та пептидної природи, зокрема, цитокінів і ростових факторів. У печінці однією з важливих причин розвитку хронічного отруєння алкоголем є оксидативний стрес, що викликається етанолом і ацетальдегідом, при цьому продукція таких прозапальних цитокінів, як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-8 та ін., підсилює процеси ПОЛ, тобто формується хибне коло. На нашу думку, значний ефект Фетатеку щодо прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в клітинах печінки та головного мозку зумовлений комплексним впливом різних компонентів фе-

тальних тканин. Такі результати дозволяють сподіватися на значну клінічну ефективність Фетатеку в комплексному лікуванні токсичного ураження печінки та головного мозку у алкогользалежних пацієнтів. Для більш детального вивчення механізмів впливу Фетатеку на перебіг хронічного отруєння алкоголем необхідно продовжити дослідження.

Таким чином, внутрішньовенне введення ембріоспецифічних факторів у складі Фетатеку при хронічному отруєнні алкоголем значно поліпшує прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці та головному мозку. Це виявляється у гальмуванні процесів ПОЛ – зменшенні базального рівня ТБК-активних продуктів у печінці та головному мозку, пригніченні інтенсивності індукованого ПОЛ у головному мозку, активації основних ферментів системи антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази і каталази в обох органах. Одержані результати можуть служити експериментальним обґрунтуванням для розробки нових методів лікування хронічного отруєння алкоголем.

Література

1. Capovilla A., Arbuthnot P. Nucleotide excision repair by extracts of human fetal hepatocytes. *FEBS Letters* 2002; 518, 13: 144–147.
2. Florian T., Hu Z., Weiss K. et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005; 289: F31–F42.
3. Haorah J., Knipe B., Leibhart J. et al. Alcohol-induced oxidative stress in brain endothelial cells causes blood-brain barrier dysfunction. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78, 6: 1223–32.
4. Rotruck J., Pope A., Ganther H. et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179, 73: 588–590.
5. Sougioultzis S., Dalakas E., Hayes P. et al. Alcoholic hepatitis: from pathogenesis to treatment. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21, 9: 1337–46.
6. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Жибина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб.: ИКС «Фолиант», 2000. 200 с.
7. Бабюк И.А., Сосин И.К., Калинин О.В. и др. Алкогольная и наркотическая зависимость у подростков. Донецк–Харьков: Донеччина, 2004. 192 с.
8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
9. Грищенко В.И., Никитченко Ю.В., Оченашко О.В. и др. Влияние трансплантации препаратов эмбриональных тканей человека на прооксидантно-антиоксидантное равновесие в печени и крови крыс после частичной гепатэктомии. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2001; 132, 10: 394–397.
10. Черкашина Д.В., Петренко А.Ю. Способность эмбриоспецифических факторов снижать тяжесть острой интоксикации тетрахлорметаном у крыс. *Соврем. пробл. токсикол.* 2003; 4: 46–49.
11. Ковалев Г.А., Черкашина Д.В., Рязанцев В.В., Петренко А.Ю. Влияние внутривенного введения криоконсервированных эмбриональных клеток на прооксидантно-антиоксидантное состояние печени крыс при алкогольном поражении. *Пробл. криобиол.* 2005; 15, 3: 418–421.
12. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16–19.
13. Грищенко В.І., Снурніков О.С., Петренко О.Ю. та ін. Отримання цитозолу ембріональних та фетальних тканин та їх клінічне застосування. МОЗ України; Координац. центр трансплантації органів, тканин і клітин; НАН України ІПКІК. Харків, 2000. 11 с.
14. Петренко А.Ю., Ковалев Г.А., Грищенко В.И. Внутривенное введение эмбриональных нервных клеток крысам с хроническим отравлением алкоголем. *Пробл. криобиол.* 2005; 15, 1: 71–78.
15. Харченко Н.В., Родонезская Е.В. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени. *Сучасна гастроентерол.* 2004; 18, 4: 5–12.

ВЛИЯНИЕ ЭМБРИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СТЕПЕНЬ АЛКОГОЛЬИНДУЦИРОВАННОГО ОКСИДАТИВНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**Г.А. Ковалев, Д.В. Черкашина, А.Ю. Петренко**

Исследовали влияние эмбриоспецифических факторов на прооксидантно-антиоксидантный баланс в печени и головном мозге крыс при экспериментальном хроническом отравлении алкоголем. Показано, что внутривенное введение этих факторов в составе Фетатека значительно улучшает прооксидантно-антиоксидантный баланс в печени и головном мозге. Это проявляется в торможении процессов ПОЛ – уменьшении базального уровня ТБК-активных продуктов в печени и головном мозге и угнетении скорости их накопления в головном мозге, активации основных ферментов системы антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы и каталазы в обоих органах.

Ключевые слова: эмбриоспецифические факторы, прооксидантно-антиоксидантный баланс, хроническое отравление алкоголем, самки крыс, печень, головной мозг.

INFLUENCE OF FETAL-SPECIFIC FACTORS ON THE DEGREE OF ALCOHOL-INDUCED OXIDATIVE DAMAGE**G.A. Kovalyov, D.V. Cherkashyna, A.Yu. Petrenko**

The influence of fetal-specific factors on the liver and brain pro-oxidant/antioxidant balance in rats at the experimental chronic alcoholic poisoning was estimated. It was shown, that intravenous injection of these factors consisting of «Fetatek» significantly improved pro-oxidant/antioxidant balance in the liver and brain. It was resulted in the inhibition of lipid peroxidation processes – the reduction of liver and brain TBA-active product level and depression of their accumulation rate in brain, and activation of main enzymes of the antioxidant defense system – glutathione peroxidase and catalase in both organs.

Key words: fetal-specific factors, pro-oxidant/antioxidant balance, chronic alcoholic poisoning, female rats, liver, brain.

Поступила 24.01.07

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ З АНАБОЛІЧНОЮ ДІЄЮ, ЗАСТОСОВАНИХ У НЕОНАТАЛЬНОМУ ВІЦІ, НА РІВЕНЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ ДОРΟΣЛИХ ТВАРИН

*Н.М. Бречка, Є.М. Коренєва, О.М. Демченко,
Л.А. Сиротенко, Т.С. Божко, В.О. Бондаренко*

*Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
АМН України, м. Харків*

Досліджено рівень статевих гормонів у сироватці крові тварин, що отримували препарати Ретаболіл, Метилурацил і Рибоксин. Введення речовин здійснювали у ранньому критичному періоді (3-тя – 7-ма доба після народження), а маніфестацію цих впливів досліджували в дорослому віці (100-та доба життя). Порушення нормального стану анаболічних процесів приводить до гіпогонадізму та модуляції репродуктивного статусу тварин. Препарати з анаболічною дією, застосовані у неонатальному віці, можуть викликати зміни інкреторної функції сім'яників у дорослих самців щурів.

Ключові слова: статеві гормони, анаболічні процеси, щури, неонатальний період, критичні періоди розвитку.

Рівень статевих гормонів у організмі може змінюватися під впливом різноманітних факторів, серед яких зміни фізіологічного стану організму, патологічні процеси та застосування терапевтичних засобів. Патофармакологічні тестикулярні дисфункції у дорослих займають одне з провідних місць у структурі андропатій [1].

Однак часто терапевтичний ефект не відображує всієї глибини небезпеки щодо репродуктивного здоров'я, при цьому часто не враховується імпринтингова дія ліків, використаних у особливі критичні періоди розвитку організму, зокрема неонатальному, яка може змінювати систему програмування статевого розвитку [2–5]. Це в першу чергу відноситься до статевих гормонів, або речовин, які впливають на ендокринну функцію, та вказує на етіологічний характер впливу екзогенних фармакологічних чинників щодо розвитку чоловічого гіпогонадізму [6–8].

Метою даної роботи було визначення впливу неонатального призначення препаратів з анаболічною дією на рівень статевих гормонів у дорослих тварин.

Матеріал і методи. Самці щурів отримували препарати, що стимулюють метаболічні процеси та мають здатність посилювати анаболічні процеси [9]. Введення речовин здійснювали в ранньому критичному періоді (3-тя – 7-ма доба після народження), а маніфестацію цього впливу досліджували в дорослому віці (100-та доба життя).

При вивченні дії препаратів неонатальної модуляції анаболічних процесів використовували дози препаратів, у сім разів більші за

терапевтичні, аналогічно тому, як застосовують тестостерону пропіонат (ТСП) при створенні неонатальної гіперандрогенізації [10]. Метилурацил вводили в дозі 6 мг на 3-тю – 7-му добу після народження (всього п'ять ін'єкцій), рибоксин – у дозі 2,4 мг на 3-тю – 7-му добу після народження (всього п'ять ін'єкцій), ретаболіл – у дозі 1 мг тільки на 3-й добі життя, оскільки це препарат подовженої дії. Щурам контрольної групи вводили розчинник в об'ємі 0,1 мл. Новонароджених тварин розподілили на групи по 8–10 щуренят в кожній.

На 100-ту добу життя визначали вміст тестостерону та естрадіолу у сироватці периферичної крові. Рівень гормонів визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів «Elisa» (США) – для визначення естрадіолу (Е2) та «Стероид ИФА-тестостерон» фірми «Алкорт Біо» (Росія) – для визначення тестостерону. Вимірювання проводили за допомогою імуноферментного аналізатора АІФ М/340 (Білорусь) [11]. Дані представлені як середня арифметична та її похибка. При статистичній обробці результатів (за допомогою t-критерію Стьюдента) перевіряли характер розподілу даних у вибірках, який здебільшого підкорявся закону нормального розподілу [12].

Результати та їх обговорення. Стан інкреторної функції сім'яників оцінювали за концентрацією у периферичній крові тестостерону та Е₂. Рівень і співвідношення між цими гормонами є основним показником ступеня андрогенізації і дозволяє виявити, крім абсолютної, відносну недостатність тестостерону [13].

У 100-добових тварин, яким неонатально вводили ретаболіл, відмічено зниження вмісту в крові як тестостерону, так і E_2 , середні значення яких були приблизно в 2 рази меншими, ніж у контролі (таблиця). Та-

інші речовини за схемою, аналогічно нашій, і вивчали можливість неонатального впливу екзогенних речовин, може привести до порушення (деструкції) статевого розвитку [16, 17]. У даному випадку це може бути викли-

Вміст статевих гормонів у сироватці крові 100-добових щурів, які неонатально одержували тестостерон і естрадіол (E_2) ($X \pm Sx$)

Група (n)	Тестостерон, нмоль/л	E_2 , нмоль/л	Співвідношення тестостерон/ E_2
Контроль (8)	11,79±1,18	0,24±0,01	47,7±1,2
Неонатально розчинник (8)	10,96±0,36 $p_{1-2} > 0,1$	0,21±0,01 $p_{1-2} < 0,001$	52,3±0,9 $p_{1-2} < 0,01$
Неонатально ретаболіл (8)	5,76±0,52 $p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} < 0,001$	0,12±0,01 $p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} < 0,001$	46,7±0,9 $p_{1-3} > 0,1; p_{2-3} < 0,01$
Неонатально метилурацил (8)	10,99±0,39 $p_{1-3} > 0,1; p_{2-3} > 0,1$	0,13±0,01 $p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} < 0,001$	84,04±2,00 $p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} < 0,001$
Неонатально рибоксин (9)	11,02±0,14 $p_{1-3} > 0,1; p_{2-3} > 0,1$	0,25±0,02 $p_{1-3} > 0,1; p_{2-3} > 0,1$	44,31±1,12 $p_{1-3} > 0,1; p_{2-3} < 0,01$

Примітка. p – вірогідність відмінностей між групами.

ке синхронне зниження свідчить про абсолютну гормональну недостатність. При цьому співвідношення тестостерон/ E_2 лишалося в межах контрольних величин (таблиця).

У тварин, які неонатально отримували метилурацил, вміст тестостерону в крові був у межах норми, але знижувався рівень E_2 . При цьому підвищувалося співвідношення тестостерон/ E_2 , що свідчить про посилення ступеня андрогенізації організму. Призначення рибоксину не позначалося на рівні статевих гормонів та їхньому співвідношенні (таблиця).

Рівень андрогенізації організму по-різному відобразився на андрогензалежних таргетних органах, маса яких вивчалася нами у попередніх роботах [14, 15]. Неонатальна обробка ретаболілом викликала істотне зниження маси андрогензалежних органів у статевозрілому віці. Так, маса вентральної частини передміхурової залози була нижчою у 5 разів, а маса сім'яних пухирців – майже в 10 разів за контрольні показники. У тварин, що одержували неонатально метилурацил, відбувалося збільшення маси обох акцесорних статевих залоз відповідно на 73,0 та 96,0 %. Неонатальне введення рибоксину майже вдвічі знижувало масу андрогензалежних органів у статевозрілому віці у порівнянні з контролем [14, 15].

Призначення досліджених нами препаратів, згідно з даними авторів, які призначали

кано зміною гормонального рівня у дорослих щурів, що отримували ретаболіл, метилурацил і рибоксин у неонатальному віці.

Отже, порушення нормального стану анаболічних процесів у ранньому віці призводить до модуляції репродуктивного статусу тварин.

Висновки

1. Препарати з анаболічною дією, застосовані у неонатальному віці, можуть викликати зміни інкреторної функції сім'яників у дорослих самців щурів.

2. Неонатальна модуляція анаболічних процесів введенням ретаболілу, який є похідним тестостерону з послабленою андрогенною та посиленою анаболічною дією, призводить до патології статевого розвитку, що супроводжується зниженням рівня як тестостерону, так і естрадіолу та збереженням їх співвідношення в межах контрольних величин.

3. Неонатальне застосування метилурацилу викликає підвищення відносної андрогенізації організму за рахунок зниження рівня естрадіолу при нормальному вмісті тестостерону у сироватці крові дорослих щурів.

4. При неонатальному введенні рибоксину отримана модель патології статевого розвитку, яка зумовлена деструкцією програми рівня чутливості клітин-мішеней до наступної дії тестостерону (рівень гормонів у межах норми при зниженні маси андрогензалежних органів).

Література

1. Бондаренко В.А., Демченко О.М., Бурма Т.Ю. та ін. Рівень андрогенізації та концентрації фруктози в еякуляті чоловіків з гіпофертильністю. *Ендокринологія* 2003; 8, 1: 54–60.
2. Демченко А.Н. Рациональная санация недостаточности мужского пубертата – основа профилактики репродуктопатий. *Сексология и андрология* 2000; 5: 125–128.
3. Резніков О. Г. «Програмування» неспадкової функціональної патології в ранньому онтогенезі: причини і механізми. *Clin. and Experim. Pathol.* 2004; 3, 2: 10–12.
4. Коренева Е.М. Экологические проблемы и эндокринология. Эндокринные деструкторы и мужская фертильность (лекция): Зб. лекцій наук.-практ. конф. з міжнар. участю. *Ендокринологія в Україні: організація та надання медичної допомоги*, м. Харків, 31 травня – 2 червня 2006 р. *Харьков. 2006: 92–101.*
5. Демченко О.М., Коренева Е.М., Бречка Н.М., Сиротенко Л.А. Вплив неонатальної дисгонадо-тропізації на органи репродуктивної системи щурів самців у постпубертаті. Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матер. наук.-практ. конф., присвяч. 150-річчю з дня народження акад. В.Я. Данилевського, м. Харків, 6–7 лютого 2002 р. *Харків, 2002: 22–23.*
6. Nagao Tetsuji. Influence of endocrine disruption to health. *Jap. J. Toxicol. Environ. Health* 1998; 44, 3: 151–167.
7. Пенжоян Г., Маркова Л.М., Гришанов Н.В. Значение этиологических факторов нарушения репродуктивной системы мужчин в лечении бесплодия. *Пробл. репрод.* 2000; 1, 6: 60–61.
8. Корякин М.В., Аюпян А.С. Анализ причин мужского бесплодия. *Пробл. репрод.* 2000; 6, 5: 68–74.
9. Машковский В.А. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. 2: 145.
10. Vanderstichele H., Eechaute W., Lacroix E., Leusen I. The effects of neonatal androgenization of male rats on testosterone metabolism by the hypothalamus – pituitary – gonadal axis. *J. Steroid. Biochem.* 1987; 26, 4: 493–497.
11. Озол Л.Ю., Бабичев В.Н. Изменение содержания тестостерона в семенниках и периферической крови в ходе постнатального развития. *Онтогенез* 1976; 7, 3: 296–299.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
13. Sergio R. Ojedo. The mystery of mammalian puberty: how much more do we know? *Perspect. Biol. Med.* 1991; 34, 3: 365–383.
14. Бречка Н.М. Влияние фармакологической активации синтеза белков на реализацию андрогенного эффекта. *Эксперим. і клін. мед.* 2004; 1: 48–52.
15. Бречка Н.М., Демченко О.М. Наслідки неонатальної активації анаболічних процесів для сперматогенної функції у дорослих самців щурів. *Проблеми ендокрин. патології* 2004; 1: 72–76.
16. Bigsby R.E., Chapin R., Daston G. P. et al. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107: 613–618.
17. John F.G. Testing for endocrine disruption: how much is enough? *Toxicol. Sciences* 2002; 68: 1–3.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ С АНАБОЛИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ, НА УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Н.М. Бречка, Е.М. Коренева, А.Н. Демченко, Л.А. Сиротенко, Т.С. Божко, В.А. Бондаренко

Исследован уровень половых гормонов в сыворотке крови животных, которые получали препараты Ретаболил, Метилурацил и Рибоксин. Введение веществ осуществляли в раннем критическом периоде (3-и–7-е сутки после рождения), а манифестацию этих влияний исследовали во взрослом возрасте (100-й день жизни). Нарушение нормального состояния анаболических процессов приводит к гипогонадизму и модуляции репродуктивного статуса животных. Препараты с анаболическим действием, примененные в неонатальном возрасте, могут вызывать изменения инкреторной функции семенников у взрослых самцов крыс.

Ключевые слова: половые гормоны, анаболические процессы, крысы, неонатальный период, критические периоды развития.

INFLUENCE OF PREPARATIONS WITH THE ANABOLIC ACTION, APPLIED IN NEONATAL AGE, ON THE LEVEL OF SEXUAL HORMONES OF ADULTS ANIMALS

N.M. Brechka, E.M. Koreneva, A.N. Demchenko, L.A. Sirotenko, T.S. Bozhko, V.A. Bondarenko

It is carried out research of a level of sexual hormones serum of a blood of animals which received preparations Retabolilum, Methyluracilum and Riboxinum. Introductions of substances carried out in the early critical period (3–7-th day after a birth), and the manifestation of these influences was investigated at adult age (100th day of a life). Disturbance of a normal condition of anabolic processes leads to a hypogonadism and modulation of the reproductive status of animals. Preparations with the anabolic action, applied at neonatal age, can cause changes incretory function of testis of adults' male rats.

Key words: sexual hormones, preparation, processes, rats, neonatal, critical period of development.

Поступила 22.02.07

АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

*М.Г. Бакуменко**Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Аналгетичну активність досліджуваних речовин визначали на моделі «оцтових корчей». Установили, що більшість досліджуваних речовин виявляють помірну аналгетичну активність, що робить перспективним створення на їхній основі лікарських препаратів з групи нестероїдних протизапальних і аналгезивних засобів.

Ключові слова: триазоли, похідні 1,2,4-триазолу, аналгезуюча дія.

Сучасна практична медицина має певний арсенал нестероїдних протизапальних засобів, основними фармакологічними ефектами яких, окрім протизапального, є аналгезивний і жарознижуючий, які у різних препаратів виражені по-різному. Серед найбільш ефективних препаратів цієї групи слід виокремити диклофенак натрій (вольтарен), ібупрофен, напроксен, індометацин, мефенамову кислоту та ін. [1]. Проте, незважаючи на успіхи, досягнуті в галузі створення нестероїдних протизапальних засобів, при їх застосуванні мають місце побічні явища. Тому пошук субстанцій для створення нових, високоефективних і малотоксичних нестероїдних протизапальних засобів залишається важливою проблемою сучасної науки [1].

Впродовж останніх десятиліть велика увага приділяється синтезу нових біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу. Серед цих сполук знайдені речовини, що мають високу біологічну активність і дослідження яких має практичний інтерес для медицини і ветеринарії [2, 3].

Перспективним також є пошук серед похідних 1,2,4-триазолу субстанцій, які мають нейрорепаративну, вазодилаторну, протизапальну, аналгетичну, антиоксидантну, цитостатичну, фунгіцидну, протисудомну, жарознижуючу, гіпоглікемічну, спазмолітичну, бронхолітичну, антигістамінну та інші види активності [2–7].

В Україні випускаються препарати «Тіотриазолін», який відноситься до похідних 1,2,4-триазолу в різних лікарських формах (таблетки, розчин для ін'єкцій, мазь, супозиторії), і «Тіоцетам» – комбінація тіотриазоліну з пірацетамом (таблетки і розчин для ін'єкцій) [2].

Тіотриазолін (морфолінія 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат) дозволений МОЗ України до застосування як гепато- і кардіопротектор. Він має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну, імуномодуючу, холатостимулюючу і протизапальну активність [1, 2].

Так, 1,2,4-триазолін-5-тіони та їхні 5-алкілтіо-, а також 5-алкілсульфотіопохідні мають протимікробну активність. Запатентовано низку цефалоспоринових антибіотиків, у яких є залишок 1,2,4-триазоліл-5-тіону. Гідразида та іліденгідразида 1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот виявили протитуберкульозну дію. Противірусну дію виявили ацельовані похідні 1,2,4-триазолу, 1,2,4-триазолкарбоксаміду, 1,2,4-триазол-3-карбоксаміднуклеотиду та ін. [2, 8].

Протипухлинна дія була виявлена у деяких похідних 1,2,4-триазолілтіооцтових кислот і їхніх похідних, N-оксиметильних похідних 1,2,4-триазоліл-5-тіонів, дигетерилсульфідів [2, 3].

Аналгезивна і протизапальна активність була виявлена у похідних 5-аміно-1,2,4-триазолів, меркапто-4Н-1,2,4-триазолів, 1,2,4-триазоло-1,5а-піримідинів, 1,2,4-триазоло-1,2е-хіназоліну, 1,2,4-триазоло-(4,3-в)-1,2,4-тріазинів [9, 10].

Метою даного дослідження було вивчення аналгетичної дії 15 нових похідних 1,2,4-триазолу.

Матеріал і методи. В якості об'єкта дослідження були використані нові похідні 1,2,4-триазолу, синтезовані на кафедрі неорганічної хімії Запорізького медичного університету (керівник проф. Є.Г. Книш). Синтезовані речовини – білі кристалічні порошки, без запаху, гіркі на смак, розчинні в органічних розчинниках. Більшість солей цих сполук розчинні у воді. Аналгетичну активність досліджуваних речовин визначали на моделі «оцтових корчей» у дослідах на білих щурах лінії Вістар масою 130–170 г. Корчі викликали внутрішньочеревним введенням 0,75% -вого водного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок числа корчей проводили через 15 хв після введення оцтової кислоти. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково, за 30 хв до введення оцтової кислоти. Зменшення кількості корчей у тварин у порівнянні з контрольною групою було показ-

ником анагетичної активності досліджуваних речовин [11, 12]. Препаратами порівняння в експерименті були аналгін в дозі 50 мг/кг і вольтарен в дозі 8 мг/кг.

Результати та їх обговорення. Отримані дані наведені в таблиці та на рисунку. Аналіз цих даних показує, що більшість досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу виявляють помірну анагетичну активність.

Серед речовин, що містять у п'ятому положенні 1,2,4-триазолу пропільний замітник, у четвертому – атом водню, а в третьому – різні замітники (сполуки № 2, 3, 4, 5 та 6), найбільш активною в плані знеболюючого ефекту була сполука № 3, анагетизивний ефект якої складав 43,5 % і наближався до відповідного ефекту дії еталонних препаратів.

Анагетична активність похідних 1,2,4-триазолу на моделі «оцтових корчей» в досліді на білих щурах лінії Вістар

Сполука №	Доза, мг/кг	Кількість корчей за 30 хв (M±m)	В % до контролю	Анагетична активність у %
1	9,5	32,8±3,3*	55,9	44,1
2	10,9	34,7±3,5*	59,2	40,8
3	12,3	33,1±2,9*	56,4	43,5
4	11,3	36,2±2,7*	61,7	28,3
5	9,2	39,8±4,1	67,9	32,1
6	7,0	35,5±3,8*	60,5	39,5
Контроль	–	58,6±4,7	100	–
7	16,9	30,2±3,1*	49,0	51,0
8	13,9	38,6±2,9*	62,6	37,4
9	15,5	37,4±2,8*	60,7	39,3
10	17,9	35,8±2,9*	58,1	41,9
11	10,3	41,6±3,8	67,5	32,5
12	17,0	45,4±4,3	73,7	26,3
Контроль	–	61,6±5,2	100	–
13	13,2	52,4±4,6	87,6	12,4
14	14,6	57,6±5,0	96,6	3,4
15	12,8	58,1±5,2	97,1	2,9
Контроль	–	59,8±5,1	100	–
Аналгін	50,0	31,0±4,7*	50,9	49,1
Вольтарен	8,0	32,7±3,1*	53,8	46,2
Контроль	–	60,8±4,4	100	–

* Достовірність результатів у порівнянні з контролем.

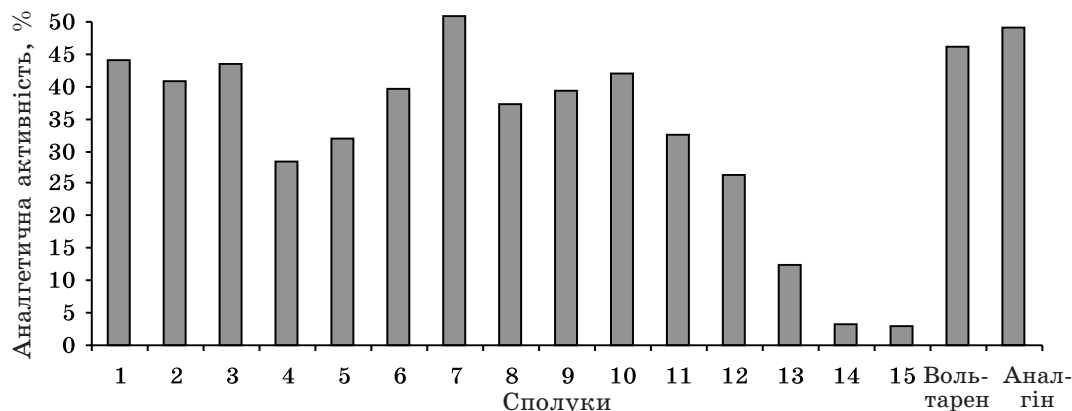


Рис. 1. Анагетична активність похідних 1,2,4-триазолу

Серед названих похідних 1,2,4-триазолу заміна пропільного радикала (сполука № 3) на октильний (сполука № 4) або ацетильний (сполука № 5) сприяла різкому зменшенню досліджуваного виду дії з 43,5 % до відповідно 28,3 та 32,1 %. Серед сполук № 10, 12, 14 та 15, які у п'ятому положенні містять метильний радикал, найбільша аналгетична активність була виявлена у сполуки № 10, яка у четвертому положенні містить атом водню, а в третьому – бутилацетатний заміник. Вона складала 41,9 %.

Введення у третє положення молекули триазолу замість бутилацетатного радикала (сполука № 10) пропілацетатного замітника (сполука № 14) призводила практично до втрати аналгетичної активності (відповідно, з 41,9 до 3,4 %).

Сполуки № 14 та 15, які у четвертому положенні містять відповідно водень і нітробензильний радикали, а в третьому – пропілацетатний та метильний радикали, виявили аналгезивний ефект практично на рівні контролю (відповідно 3,4 і 2,9 %).

Встановлено, що заміна у п'ятому положенні молекули 1,2,4-триазолу метильного радикала на фенільний, а в третьому – бромгексилацетатного замітника на фенілацетатний (відповідно сполуки № 7 та 8) призводила до зменшення знеболюючого ефекту відповідно з 51,0 до 37,4 %.

Найбільш активним серед усіх досліджуваних сполук виявився 3-метил-4-форміл-5-п-бромфенацилтіо-1,2,4-триазол (сполука № 7), який у дозі 16,9 мг/кг зменшував кіль-

кість «оцтових корчей» на 51 %. За аналгетичною дією сполука № 7 перевищувала відповідний ефект препаратів порівняння – аналгін і вольтарену. Препарати порівняння – аналгін і вольтарен – виявили знеболюючий ефект на рівні відповідно 49,1 і 46,2 %.

Заміна бромфенацильного радикала (сполука № 7) на фенацильний (сполуки № 8, 9) сприяла зниженню аналгезивної активності відповідно з 51 до 37,4 та 39,3 %.

Таким чином, введення в молекулу 1,2,4-триазолу бромфенацильного радикала сприяє проявленню найбільшого аналгетичного ефекту серед усіх речовин, що вивчалися. За цим видом активності дана сполука перевищує еталонні препарати порівняння – аналгін і вольтарен – на 1,9–4,8 %.

Висновки

1. Серед вивчених похідних триазолу найбільш активною за аналгетичною активністю виявилася сполука № 7, яка зменшувала кількість корчей на 51 %.

2. Виражену аналгетичну активність виявили сполуки № 1, 2, 3 і 9, які зменшували кількість «корчей» на 40,8 – 44,1 %.

3. Практична відсутність досліджуваного ефекту виявлена у сполук № 14 та 15.

4. Помірна аналгетична активність більшості досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу робить їх перспективними як субстанції для подальшого створення на їх основі нових лікарських препаратів з групи нестероїдних протизапальних і аналгезивних засобів.

Література

1. Компендиум 2003 – лекарственные препараты. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: МОРИОН, 2003. 1388 с.
2. *Георгиевский Г.В.* Биологическая активность производных 1,2,4-триазола. *Фармаком* 2006; 3: 27–31.
3. *Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I., Pirozhenko V.V.* Cyclocondensation of 1,2,4-triazolo[4,3-a]-azepin-3-ylacetic acid derivatives with 1-chloroalkylheterocumulenes. *Журн. орган. та фарм. хімії* 2004; 2, 2: 20–25.
4. *Павлов С.В., Антупенко Л.М., Губський Ю.І. та ін.* Антиоксидантна та гепатопротекторна активність деяких похідних (3Н)-хіназолін-4-тіону та [1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолін-2-тіону. *Мед. хімія* 2006; 2: 5–11.
5. *Каплаушенко А.Г.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. К., 2006. 22 с.
6. *Панасенко О.І.* Вивчення впливу на дію барбітуратів S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіону та похідних тіазоло(3,2-В)-1,2,4-триазолу. *Мед. хімія* 2004; 6, 1: 23–26.
7. *Панасенко О.І.* Вивчення впливу на функцію нирок похідних 4-іліденаміно-1,2,4-триазолу, галогенідів 1-алкіл-(аралкіл, амінокарбонілметил)-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію. *Вісн. фармації* 2004; 1: 61–66.
8. *Kutkowska J., Modzelewska-Banachiewicz B., Ziolkowska G. et al.* Antimicrobial activity of 3,4-disubstituted-1,2,4-triazole derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2005; 62, 4: 303–306.
9. *Закиров А.У., Пулатов Х.Х., Исмаилов Д.Н., Азизов У.М.* Изучение противовоспалительных свойств дихлотазола. *Эксперим. и клин. фармакология* 2001; 64, 5: 50–52.
10. *Чепель П.В.* Синтез, перетворення та біологічна активність в ряду похідних 1,2,4-триазолу: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. К., 2003. 19 с.
11. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд. Л.: Медицина, 1963. 148 с.

12. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина, 1974. 143 с.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

М.Г. Бакуменко

Анальгетическую активность исследуемых веществ определяли на модели «уксусных корчей». Установили, что большинство исследуемых соединений проявляют умеренную анальгетическую активность, что делает перспективным создание на их основе новых лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных анальгезирующих средств.

Ключевые слова: триазолы, производные 1,2,4-триазола, анальгетическое действие.

ANALGETIC ACTIVITY NEW DERIVATIVE OF 1,2,4-TRIAZOLE

М.Г. Бакуменко

Analgetic action of derivatives 1,2,4-triazol was researched on the model «acetic convulsions». Majority of compounds, which we studied, had moderate analgetic activity, which makes prospective the development on its bases new medicinal product from group of nonsteroidal anti-inflammatory analgesic.

Key word: triazols, derivatives 1,2,4-triazol, analgetic action.

Поступила 30.05.07

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИНИЛ-9-ТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

М.В. Савохина, О.М. Гладченко, Е.А. Щербак

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Анальгетическая активность замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот проведена в опытах на крысах на моделях «уксусных корчей» и «горячей пластинки». Наибольшую анальгетическую активность на двух моделях проявило соединение 28, которое снижало порог болевой чувствительности на 47,4 %, а по анальгетическому эффекту сопоставимо с анальгином и диклофенаком натрия, что делает его перспективным для дальнейшего более углубленного изучения в качестве потенциального анальгетического средства.

Ключевые слова: акридинил-9-тиоуксусная кислота, анальгетическая активность, болевая чувствительность.

Использование для борьбы с болью современных физических, хирургических и многих других немедикаментозных методов не полностью решило проблему обезболивания. Поэтому в повседневной медицинской практике анальгетики остаются наиболее распространенными, эффективными и удобными в применении средствами лечения болевых синдромов. Одним из механизмов анальгезирующего действия ненаркотических анальгетиков являются присущие им в той или иной мере противовоспалительные свойства. Угнетая воспаление, уменьшая отек и инфильтрацию тканей, указанные препараты снижают ноцицептивную импульсацию из очага воспаления и тем самым оказывают анальгетический эффект [1–4]. Однако фармакотерапия ненаркотическими анальгетиками сопровождается рядом нежелательных побочных эффектов (гастриты, желудочно-кишечные кровотечения, нефротоксическое и гепатотоксическое действие, аллергические реакции и др.), что ограничивает их использование в клинической практике [4–6]. В связи с этим не утрачивает актуальности задача создания и внедрения в практическую медицину новых лекарственных препаратов, которые обладали бы высокой анальгетической активностью при минимальной выраженности побочных эффектов [7–10].

В качестве источника потенциальных лекарств синтетического происхождения широкую известность имеют производные акридина [11]. Данные литературы о фармакологической активности и результаты компьютерного прогнозирования, показавшие высокую вероятность проявления анальгетической активности у изучаемых замещенных, послужили основанием для изучения

анальгетической активности 55 солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот.

Материал и методы. В качестве объекта исследования были использованы соли замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот, впервые синтезированные на кафедре неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета (руководитель докт. фарм. наук, проф. А.А. Мартыновский).

Строение синтезированных солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот подтверждено данными элементного анализа УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, в ряде случаев встречным синтезом, а чистота полученных веществ контролировалась методом хроматографии в тонком слое сорбента. Данные вещества представляют собой белые кристаллические порошки без запаха, горького вкуса, растворимые в ДМСО, ДМФА, трудно растворимые в воде. Трудно растворимые соединения вводили внутрижелудочно лабораторным животным в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 – продуктом оксиэтилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72).

Фармакологическую активность синтезированных солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот изучали в опытах на лабораторных животных в соответствии с объемом специального фармакологического скрининга [12–17]. Анальгетическую активность определяли на модели «уксусных корчей» в опытах на белых крысах массой 125–180 г [17, 18]. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 %-ного водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Число корчей подсчитывали спустя 20 мин после внут-

рибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 мин. Изучаемые соединения вводили внутривентрикулярно с помощью специального металлического зонда в дозе 0,02 ЛД₅₀ за 30 мин до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ [17, 18]. Анальгетическую активность солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот сравнивали с лекарственными препаратами анальгином, диклофенаком натрия, которые вводили в дозах 50 и 8 мг/кг соответственно [1, 3, 8].

Исследование анальгетической активности солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот проведено также по методике «горячей пластинки» в опытах на белых мышах массой 17–24 г. Животных помещали в металлическую ванночку, находящуюся на водяной бане с температурой 55 °С. Об анальгетической активности изучаемых веществ судили по времени, в течение которого у животных наступал дискомфорт (мышка садится на задние лапки, облизывает передние и т. д.). У каждого животного определяли исходную реакцию на тепловой раздражитель,

а затем с помощью специального металлического зонда внутривентрикулярно вводили изучаемые вещества в дозе 0,02 ЛД₅₀ и определяли изменение реакции в динамике через 30, 60, 90, 120 и 180 мин после введения изучаемых веществ. Препаратом сравнения служил анальгин в дозе 50 мг/кг [17].

Результаты и их обсуждение. Результаты полученных экспериментальных данных представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Анализ представленных данных показал, что среди калиевых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 1–10) некоторые вещества оказывали обезболивающее действие. Замена атома водорода в акридиновом кольце молекулы акридинил-9-тиоуксусных кислот на атом хлора приводит к увеличению анальгетического действия. Наиболее выраженное обезболивающее действие оказывало соед. 6, которое в дозе 7,4 мг/кг проявляло анальгетическую активность в 34 %, лишь незначительно уступая таковому анальгина.

Среди морфолиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 11–22) наибольший анальгетический эффект оказывает соед. 18, которое в дозе 4,4 мг/кг умень-

Таблица 1. Анальгетическая активность солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот на модели «уксусных корчей» (n=7)

Соед. №	Доза, мг/кг	Количество корчей за 30 мин		В % к контролю	Анальгетическая активность, %
		(M±m)	доверительный интервал при p=0,05		
1	8,9	42,1±4,6	30,8÷53,4	74,5	25,5
2	5,7	59,9±5,2	47,2÷72,6	106,0	–
3	5,4	64,3±4,4	53,5÷75,1	113,8	–
4	2,5	45,2±4,8	33,4÷57,0	80,0	20,0
5	2,4	40,5±4,3	30,0÷79,0	71,7	28,3
6	7,4	37,3±4,5	26,3÷48,3	66,0	34,0
7	4,7	66,8±4,9	54,8÷78,8	118,2	–
Контроль	–	56,5±5,2	43,8÷69,2	100	–
8	2,1	49,3±4,5	38,3÷60,3	83,4	16,6
9	5,3	51,7±5,3	38,7÷64,7	87,5	12,5
10	4,9	63,9±4,4	53,1÷74,7	108,1	–
11	2,7	57,6±5,2	44,9÷70,3	97,5	2,5
12	3,3	61,6±4,8	49,8÷73,4	104,2	–
13	2,7	64,2±5,7	50,2÷78,2	108,6	–
14	4,4	45,4±4,5	34,4÷56,4	76,8	23,2
Контроль	–	59,1±5,4	45,9÷63,0	100	–
15	7,7	48,6±5,3	35,6÷61,6	83,2	16,8
16	1,7	45,4±4,7	33,9÷56,9	77,7	22,3
17	4,9	58,9±4,5	47,9÷57,9	80,3	19,7
18	4,4	36,5±5,2	24,8÷62,2	62,5	37,5
19	6,2	57,8±4,6	46,5÷69,1	98,9	1,1
20	3,0	41,8±5,3	28,8÷54,8	71,5	28,5
21	5,4	54,3±6,3	38,9÷69,7	92,9	7,1
Контроль	–	58,4±5,8	44,2÷72,6	100	–

Продолжение табл. 1.

Соед. №	Доза, мг/кг	Количество корчей за 30 мин		В % к контролю	Анальгетическая активность, %
		(M±m)	доверительный интервал при p=0,05		
22	6,5	62,6±5,0*	50,3÷74,9	103,5	–
23	3,3	42,9±5,3	29,9÷55,9	70,9	29,1
24	3,4	51,6±4,5	40,6÷62,6	85,3	14,7
25	4,8	41,4±5,4	28,3÷54,6	68,4	31,6
26	2,3	42,7±4,5	31,7÷53,7	70,6	29,4
27	1,4	44,9±4,2*	34,6÷55,2	74,2	25,8
28	7,2	31,8±4,6 [#]	20,5÷43,6	52,6	47,4
Контроль	–	60,5±5,1	48,0÷73,0	100	–
29	7,4	41,4±4,9	29,4÷53,4	71,5	28,5
30	5,7	66,7±4,7*	55,2÷78,2	115,2	–
31	3,7	32,7±4,1	22,7÷42,7	56,5	38,4
32	4,4	49,4±4,8	37,8÷61,2	85,3	14,7
55	4,9	60,8±4,3	50,3÷71,3	105,0	–
34	1,5	40,5±3,9	31,0÷50,0	56,5	43,5
35	3,6	61,3±3,8*	52,0÷70,3	105,8	–
Контроль	–	57,9±4,8	46,1÷69,7	100	–
36	2,5	56,2±4,2	45,9÷66,5	102,0	–
37	3,5	39,8±3,7	30,7÷48,9	72,2	27,8
38	2,5	37,1±4,4	26,3÷47,9	67,3	32,3
39	1,8	54,6±4,8*	42,8÷67,4	99,1	0,9
40	2,3	59,1±4,2	48,8÷70,4	107,3	–
41	4,4	51,4±5,2	38,7÷64,1	93,3	6,7
42	3,3	58,6±5,3	45,6÷71,6	106,4	–
Контроль	–	55,1±6,1	40,2÷60,0	100	–
43	2,2	32,4±4,6	21,1÷43,7	59,3	40,7
44	3,8	55,1±4,3*	44,6÷65,6	100,9	–
45	2,8	59,6±5,2	46,9÷62,3	109,2	–
46	3,6	55,2±4,8	43,4÷67,0	101,1	–
47	5,2	55,3±4,4	44,5÷66,1	101,3	–
48	4,2	31,6±6,1	16,7÷46,5	57,9	42,1
49	2,1	42,5±6,2	27,3÷57,8	77,8	22,2
Контроль	–	54,6±5,2	41,9÷67,3	100	–
50	5,8	38,9±4,9	22,9÷46,9	66,3	33,7
51	1,7	66,1±6,2	50,9÷81,3	112,6	–
52	3,8	53,5±5,9	39,0÷68,0	91,1	8,9
53	5,2	44,8±6,1	29,9÷59,7	76,3	23,7
54	6,9	59,2±5,3	46,2÷72,2	100,8	–
55	6,4	61,4±5,1	39,9÷73,9	104,6	–
Анальгин	50,0	31,9±4,1*	21,9÷41,9	54,2	45,8
Диклофенак натрия	8,0	30,1±3,4*	21,8÷38,4	51,3	48,7
Контроль	–	58,7±4,6	47,4÷70,0	100	–

Примечание. Достоверность результатов по сравнению с контрольной группой: * p<0,05; [#] p<0,01.

пает количество укусных корчей в среднем на 37,5 %. Перемещение атома хлора с 4-го положения акридинового кольца (соед. 18) во 2-е (соед. 14) и 3-е (соед. 15) приводит к уменьшению анальгетической активности исследуемых веществ. Введение во 2-е поло-

жение 2-метокси- (соед. 12) и 2-этоксигруппы (соед. 13) вместо атома хлора (соед. 14) приводит к утрате анальгетических свойств.

Более выраженный анальгетический эффект проявило большинство пиперидиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (со-

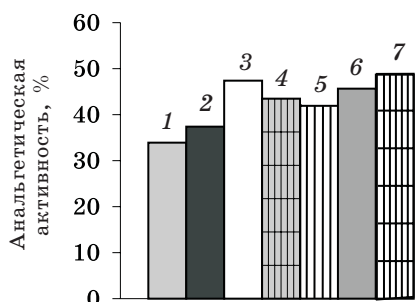


Рис. 1. Анальгетическая активность солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот (1 – соединение 6; 2 – 18; 3 – 28; 4 – 34; 5 – 48), анальгина (6) и диклофенака натрия (7) на модели «уксусных корчей»

единения 23–33). Так, соединения 23, 25–29 и 31 уменьшали количество корчей у крыс в среднем на 25,8–47,4 %. Наибольший анальгетический эффект среди всех изученных веществ оказало соед. 28, которое уменьшало количество корчей в среднем на 47,4 %. Перемещение в акридиновом кольце метоксигруппы с 4-го положения (соед. 28) во 2-е (соед. 23) или замена в 6-м положении атома водорода на нитрогруппу приводит к снижению анальгетических свойств этих веществ.

В ряду диэтиламиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 34–45) выраженное анальгетическое действие оказывают соединения 34, 37, 38 и 43, которые уменьшают количество уксусных корчей у крыс в среднем на 27,8–43,5 %. Наибольший анальгетический эффект оказало соед. 34, которое в дозе 1,5 мг/кг вызывало снижение порога болевой чувствительности у крыс на 43,5 %. Замена во 2-м положении акридинового кольца атома водорода (соед. 34) на атом хлора (соед. 37) или перемещение его в 3-е положение (соед. 38) способствуют уменьшению анальгетических свойств исследованных веществ. Введение во 2-е положение акридинового кольца метоксильного (соед. 35), этоксильного (соед. 36) приводит к утрате анальгетических свойств.

Диэтиламиноэтанольные соли акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 46–55) проявили анальгетическое действие. Так, соединения 48, 49, 50 и 53 уменьшают количество корчей у крыс на 22,2–42,1 %. Наибольший анальгетический эффект оказало соед. 48, которое в дозе 4,2 мг/кг вызывало снижение порога болевой чувствительности на 42,1 %. Перемещение со 2-го положения акридинового кольца атома хлора (соед. 48) в 3-е (соед. 49) или 4-е (соед. 50) приводит к уменьшению анальгетических свойств. Введение во 2-е положение акридинового кольца метоксильного (соед. 46), этоксильного (соед. 47) и в 7-е – нитрогруппы приводит к утрате анальгетических свойств.

Таким образом, наибольший анальгетический эффект проявило соед. 28, которое снижало порог болевой чувствительности на 47,4 % и по анальгетическому эффекту сопоставимо с анальгином и диклофенаком натрия.

С целью изучения некоторых сторон механизма анальгетического действия отобранных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот в опытах на белых мышах было исследовано обезболивающее действие на модели «горячей пластинки». Полученные результаты, обработанные с помощью метода вариационной статистики, представлены в табл. 2 и на рис. 2.

Среди отобранных калиевых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 1–10) выраженное анальгетическое действие оказывают соединения 5 и 6, которые снижали ответную реакцию на тепловой раздражитель в среднем на 18,8 и 26,5 %, соответственно. Наибольший анальгетический эффект (26,5 %) проявило соед. 6, которое содержит атом хлора в 4-м положении акридинового кольца. Перемещение этого радикала с 4-го положения в 3-е (соед. 5) приводит к уменьшению анальгетической активности.

В ряду морфолиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 11–22) наибольший анальгетический эффект оказывает соед. 18, которое через 90 мин снижало у исследуемых животных рефлекторную реакцию ноцицепторов на тепловой раздражитель в среднем на 33,9 %. Перемещение атома хлора с 4-го положения акридинового кольца (соед. 18) во 2-е (соед. 14) приводит к уменьшению анальгетической активности отобранных веществ.

Более выраженный анальгетический эффект проявило большинство пиперидиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 23–33). Так, соединения 23, 25–29 и 31 через 90 мин уменьшали ответную реакцию ноцицепторов у крыс на тепловой раздражитель в среднем на 25,9–54,1 %. Наибольший анальгетический эффект среди всех изученных веществ оказало соед. 28, которое уменьшало ответную реакцию на тепловой раздражитель в среднем на 54,1 %. Перемещение в акридиновом кольце метоксигруппы с 4-го положения (соед. 28) во 2-е (соед. 23) или замена в 6-м положении атома водорода на нитрогруппу приводит к снижению анальгетической активности.

В ряду диэтиламиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 34–45) выраженное анальгетическое действие оказывают соединения 34, 37, 38 и 43, которые уменьшали ответную реакцию ноцицепторов животных на тепловой раздражитель в среднем на 19,6–37,3 %. Наибольший

Таблица 2. Анальгетическая активность замещенных амидов сукцинаниловых кислот на модели «горячей пластинки» (n=7)

Соед. №	Доза, мг/кг	Изменение болевого порога, (M±m) с, через период, мин					
		30	60	90	120	150	180
1	8,9	5,73±0,08	6,04±0,08*	6,12±0,12*	6,03±0,13*	5,81±0,10	5,58±0,09
5	2,4	6,24±0,02*	6,32±0,09*	6,37±0,08*	6,66±0,07*	6,52±0,08*	5,84±0,11
6	7,4	6,23±0,03*	6,56±0,02#	6,78±0,03#	6,11±0,13*	6,86±0,12*	6,29±0,12
14	4,4	5,82±0,04	6,25±0,04*	6,59±0,08*	6,72±0,16*	6,27±0,08	6,04±0,15
18	4,4	6,64±0,04*	6,59±0,13*	7,18±0,12#	7,11±0,13#	6,26±0,14#	6,13±0,13
20	3,0	6,52±0,12*	6,41±0,11*	6,76±0,13*	7,16±0,12#	6,48±0,16*	5,69±0,11
23	3,3	6,43±0,03*	6,52±0,13*	6,92±0,11*	6,85±0,11*	6,18±0,12*	5,59±0,13
25	4,8	6,75±0,21*	7,03±0,04*	7,21±0,16*	7,12±0,12#	6,32±0,13*	5,74±0,08
26	2,3	5,94±0,16	6,14±0,13*	6,93±0,08*	6,13±0,13	5,78±0,11	5,44±0,12
27	1,4	5,72±0,12	6,19±0,06*	6,75±0,09*	6,47±0,09*	6,05±0,14	5,51±0,13
28	7,2	6,46±0,13*	7,48±0,15#	8,26±0,17#	7,51±0,2#	6,39±0,16*	5,93±0,14
29	7,4	5,67±0,12	5,72±0,13	6,88±0,13*	6,33±0,11*	6,21±0,12*	5,44±0,11
31	3,7	6,17±0,13*	6,68±0,04*	7,09±0,14#	6,51±0,12*	5,94±0,14	5,41±0,08
34	1,5	6,08±0,04*	6,90±0,13*	7,36±0,14#	7,12±0,13#	6,52±0,12*	5,74±0,13
37	3,5	6,19±0,12*	6,45±0,11*	6,85±0,12*	6,15±0,12#	6,08±0,16*	6,12±0,11*
38	2,5	5,72±0,12*	6,09±0,14#	6,41±0,09*	6,27±0,09*	6,15±0,14*	5,57±0,13
43	2,2	6,26±0,13*	7,08±0,15*	7,24±0,17*	6,15±0,2**	6,34±0,16*	5,82±0,14
48	4,2	6,04±0,12*	6,59±0,13*	7,12±0,13*	6,49±0,11*	6,21±0,12	5,87±0,11
50	5,8	6,12±0,03	6,38±0,12*	6,85±0,14*	6,35±0,12*	5,83±0,14	5,52±0,08
53	5,2	5,48±0,14	6,26±0,13*	6,64±0,11*	6,05±0,13#	5,81±0,12*	5,68±0,13
Анальгин	50,0	6,41±0,12*	7,62±0,11#	8,02±0,18#	7,48±0,12#	6,22±0,11*	5,71±0,14
Диклофенак натрия	8,0	6,81±0,08*	7,84±0,05#	8,19±0,09*	7,11±0,11*	6,56±0,13*	5,84±0,06
Контроль	—	5,14±0,11	5,25±0,08	5,36±0,11	5,48±0,13	5,46±0,02	5,42±0,13

Примечание. Достоверность результатов по сравнению с контрольной группой: * p<0,05; # p<0,01.

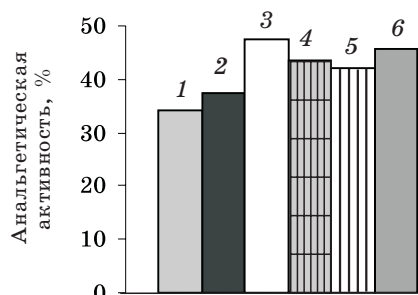


Рис. 2. Анальгетическая активность солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот (1 – соединение 6, 2 – 18, 3 – 28, 4 – 34, 5 – 48) и анальгина (6) на модели «горячей пластинки»

анальгетический эффект оказало соед. 34, которое в дозе 1,5 мг/кг у крыс вызывало снижение порога болевой чувствительности ноцицепторов на 37,3 %. Замена во 2-м положении акридинового кольца атома водорода (соед. 34) на атом хлора (соед. 37) или перемещение его в 3-е положение (соед. 38) способствуют уменьшению анальгетических свойств.

Диэтиламиноэтанольные соли акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 46–55) проявили анальгетический эффект. Так, соединения 48, 50 и 53 у крыс уменьшали ответную реакцию на тепловой раздражи-

тель на 23,9–32,8 %. Наибольший анальгетический эффект оказало соед. 48, которое в дозе 4,2 мг/кг вызывало снижение порога болевой чувствительности ноцицепторов на 32,8 %. Перемещение со 2-го положения акридинового кольца атома хлора (соед. 48) в 4-е (соед. 50) приводит к уменьшению анальгетических свойств.

Таким образом, на модели «горячей пластинки» наибольший анальгетический эффект оказывает соед. 28, которое при тепловом раздражителе снижало порог болевой чувствительности ноцицепторов на 54,1 % и по анальгетическому эффекту сопоставимо с анальгином и диклофенаком натрия.

Выводы

1. Изучаемые соли замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот обладают анальгетической активностью. Среди калиевых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 1–10) наиболее выраженное обезболивающее действие оказывало соед. 6, которое в дозе 7,4 мг/кг проявляло анальгетическую активность в 34 % на модели «уксусных корчей», лишь незначительно уступая таковому анальгина. На модели «горячей пластинки» соед. 6 снижало реакцию на тепловой раздражитель на 26,5 %

2. Среди морфолиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 11–22) наибольший анальгетический эффект оказывает соед. 18, которое в дозе 4,4 мг/кг уменьшает количество «уксусных корчей» в среднем на 37,5 % и снижает ответную реакцию на тепловой раздражитель на 33,9 %

3. Более выраженный анальгетический эффект проявило большинство пиперидиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 23–33). Наибольший анальгетический эффект среди всех изученных веществ оказало соед. 28, которое уменьшало количество корчей в среднем на 47,4 %, а также ответную реакцию на тепловой раздражитель на 54,1 %.

4. В ряду диэтиламиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 34–45) выраженное анальгетическое действие оказывают соединения 34, 37, 38 и 43, которые уменьшают количество «уксусных кор-

чей» у крыс в среднем на 27,8–43,5 %. Наибольший анальгетический эффект оказало соед. 34, которое в дозе 1,5 мг/кг вызывало снижение порога болевой чувствительности у крыс на 43,5 %, а болевая чувствительность ноцицепторов снижалась на 37,3 %.

5. Диэтиламиноэтанольные соли акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения 46–55) проявили анальгетическое действие. Так, соединения 48, 50 и 53 уменьшают количество корчей у крыс на 22,2–42,1 %. Наибольший анальгетический эффект оказало соед. 48, которое в дозе 4,2 мг/кг вызывало снижение порога болевой чувствительности на 42,1 % (метод «уксусных корчей») и 32,8 % (метод «горячей пластинки»).

6. Наибольшую анальгетическую активность на двух экспериментальных моделях проявило соед. 28, что делает его перспективным для дальнейшего изучения в качестве нового лекарственного средства.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1997: 280–283.
2. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. В 2 т. Пер. с англ. М.–СПб.: Бином–Невский Диалект, 1998. Т. 1. 612 с.; Т. 2. 670 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. Т. 1. 14-е изд., перераб., испр. и доп. М.: ООО «Новая Волна», 2000. 540 с.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. РМЖ 2003; 7: 375–378.
5. Горячев Д.В., Балабанова Р.М., Бабадаева Н.М. Нимесулид – начало эпохи селективных ингибиторов ЦОГ-2. РМЖ 2003; 11, 23: 273–279.
6. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности. Лечение и диагностика 199; 3: 12–16.
7. Викторов А.П. Селективная ингибиция изоформ циклооксигеназы: новый подход к изысканию эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных средств. Врач. дело 199; 5: 106–111.
8. РЛС-Энциклопедия лекарств. Изд. 8-е, перераб. и доп. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС–2005, 2004. 1438 с.
9. Елагин Р.И. Фармакология трамадола и опыт его клинического применения при остеоартрозе. Рус. мед. журн. 2003; 5, 2: 28–34.
10. Oborilova A., Mayer J., Pospisil Z., Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac and propacetamol. J. Pain. Symptom. Manage 2002; 24, 6: 608–615.
11. Мартыновский А.А. 9-тиоакридины – основа для поиска биологически активных веществ. Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств: Тез. докл. республ. научн. конф. Харьков, 2001. 166 с.
12. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина, 1974. 143 с.
13. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. К.: Высш. шк., 1983. 378 с.
14. Нижний С.В., Дмитриева Н.В. Скрининг физиологически активных соединений. М.: Медицина, 1985. 160 с.
15. Простой специальный скрининг новых химических веществ: Метод. рекомендации. Под ред. Ф.П. Тринуса. К., 1985. 26 с.
16. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000. 352 с.
17. Тринус Ф.П. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. рекомендации. К., 1974. 27 с.
18. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. К.: Здоров'я, 1985. 240 с.

АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ ЗАМІЩЕНИХ АКРИДИНІЛ-9-ТІООЦТОВИХ КИСЛОТ***М.В. Савохіна, О.М. Гладченко, Є.А. Щербак***

Аналгетична активність заміщених акридиніл-9-тіооцтових кислот проведена в дослідях на щурах на моделях «оцтових судом» і «гарячої пластинки». Найбільшу аналгетичну активність на двох моделях проявило з'єднання 28, яке знижувало поріг больової чутливості на 47,4 %, а за аналгетичним ефектом зрівняно з аналгіном і диклофенаком натрія, що робить його перспективним для подальшого більш поглибленого вивчення в якості потенційного аналгетичного засобу.

Ключові слова: акридиніл-9-тіооцтова кислота, аналгетична активність, больова чутливість.

ANALGETIC ACTIVITY OF SALTS REPLACED ACRIDINYL-9-THIOACETIC AN ACIDS***M.V. Savokhina, O.M. Gladchenko, Ye.A. Scherbak***

The analgetic activity replaced acridinyl-9-thioacetic an acids is lead (carried out, spent) in experien-ces on rats on models «acetic cramp» and «of a hot plate». The greatest analgetic activity on two models was shown by bond 28, which reduced a threshold of pain sensitivity on 47,4 % and on analgetic effect is comparable to Analginum and Voltarenum, that makes by his perspective for the further more profound study as potential analgetic drugs.

Key words: acridinyl-9-thioacetic an acid, analgetic activity, pain sensitivity.

Поступила 16.04.07

ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Н.Г. Стрижельчик

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Исследовали потенциальную мутагенную активность двух новых лекарственных препаратов – амниоцена и его аналога, полученных из амниотической ткани человека и обладающих противовоспалительными свойствами. Тестирование проводили в культуре лимфоцитов человека в опытах *in vitro*. Установили, что исследуемые лекарственные препараты в дозе, в 100 раз превышающей суточную (для человека), не обладают мутагенной активностью. Сделан вывод о возможности их использования в медицинской практике.

Ключевые слова: индуцированный мутагенез, мутагенная активность, лекарственные препараты, культура лимфоцитов, хромосомные aberrации.

По мере развития медицинской генетики перед исследователями все чаще встает вопрос о факторах, приводящих к повышению частоты генных и хромосомных мутаций у человека [1]. При этом все большее внимание уделяется химическим факторам. Это связано с тем, что обнаружено большое количество химических мутагенов, мутагенная активность части из которых превосходит радиационную активность, а также с тем, что количество и разнообразие химических веществ, окружающих человека, растет с огромной скоростью [2].

Особое место в жизнедеятельности человека занимают такие широко распространенные вещества (требующие первоочередности при тестировании на мутагенность), как лекарственные препараты и пищевые добавки. По мнению многих специалистов, современная фармацевтическая промышленность является одним из главных очагов повышения мутагенеза у человека [3].

Большое значение при оценке мутагенной активности имеет выбор тест-объекта [4]. Многие экспериментальные данные указывают на то, что мутагены/канцерогены способны метаболизироваться в клетках, культивируемых вне организма [5]. В связи с этим удобным тест-объектом является культура лимфоцитов периферической крови человека, так как дает возможность оценивать воздействия изучаемых веществ непосредственно на генетический аппарат человека [6].

Целью данной работы явилось изучение в культуре лимфоцитов человека в системе *in vitro* потенциальной мутагенной активности двух новых лекарственных препаратов – амниоцена и его аналога, полученных из амниотической ткани человека.

Материал и методы. Для изучения способности препаратов вызывать повреждения хромосом оценивали их цитогенетическую активность в культуре лимфоцитов периферической крови человека в опытах *in vitro*. Использовали метод D. Hungerford с модификациями [7]. Сущность метода заключается в регистрации нарушений хромосом в клетках на стадии метафазы. Состав культуральной среды: среда 199 – 75 %, сыворотка крупного рогатого скота – 15 %, цельная кровь – до 10 %. На 10 мл культуральной смеси добавляли 0,2 мл фитогемагглютинаина фирмы «Wellcome» или «Difco» (США). Лекарственные препараты (амниоцен и его аналог) вносили в культуру на 48-м часу культивирования в суточной дозе, увеличенной в 100 раз (2,8 мкл/мл). Фиксацию культур проводили на 72-м часу культивирования. За 2,5–3,0 часа до фиксации вводили колхицин (0,25–0,50 мкг/мл). Фиксатором служила ледяная уксусная кислота с этиловым спиртом (1:3). Фиксацию и приготовление препаратов метафазных пластин проводили по стандартной методике [6]. Препараты окрашивали азур-эозином. Для оценки достоверности различий сравниваемых значений частоты метафаз с aberrациями хромосом в опытных и контрольных вариантах использовали критерий хи-квадрат [8].

Результаты и их обсуждение. Результаты оценки цитогенетической активности новых лекарственных препаратов в культуре лимфоцитов периферической крови человека представлены в таблице.

Цитогенетический анализ 600 контрольных метафазных пластин позволил выявить (1,660,35) % aberrантных метафаз. Спектр хромосомных aberrаций в контроле был

Частота и типы хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов человека, индуцированных амниоценом и его аналогом

Показатель	Препарат		
	контроль	амниоцен	аналог амниоцена
Концентрация препаратов, мкл/мл	–	2,8	2,8
Проанализировано метафазы	600	300	300
Метафазы с aberrацией, (M±m) %	1,66±0,30	2,00±0,68	1,33±0,35
На 100 клеток			
одиночные фрагменты	1,33	1,66	1,00
парные фрагменты	0,33	0,33	0,33
Метафазы с пробелами	2,6	2,3	2,8

представлен одиночными (1,3 %) и парными (0,33 %) фрагментами. Аберраций обменного типа и дицентрических хромосом выявлено не было. Ахроматические пробелы в качестве aberrаций не учитывали, а фиксировали отдельно (2,6 %).

Цитогенетический анализ 300 метафазных пластин, полученных при воздействии амниоцена, позволил выявить (2,00±0,68) % aberrантных метафаз. Типы aberrаций, как и в контроле, были представлены одиночными (1,66 %) и парными (0,33 %) фрагментами. Ахроматические пробелы составили 2,3 %. Сравнение полученных результатов в опытной и контрольной группе не выявило статистически значимых различий (хи-квадрат = 0,09; p>0,05).

Аналогичные результаты были получены при исследовании аналога амниоцена. Цитогенетический анализ 300 метафазных пластин свидетельствует, что процент aberrантных метафаз при воздействии аналога был равен (1,33±0,30) %. Типы aberrаций представлены одиночными (1,0 %) и парными (0,33 %) фрагментами. Ахроматические пробелы составили 2,8 %. Стагистический анализ полученных результатов не выявил значимых различий между опытными и контрольными вариантами (хи-квадрат = 0,11; p>0,05).

Литература

1. Дубинин Н.П. Некоторые проблемы современной генетики. Рос. ин-т общей генетики им. Н.И. Вавилова. М.: Наука, 1999. 222 с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 180 с.
3. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены – скрининг и фармакологическая профилактика воздействия. М.: Медицина, 1998. 397 с.
4. Барилляк І.Р., Неумержицька Л.В., Дуган О.М. та ін. Оцінка мутагенних властивостей нових лікарських засобів. Доклінічні іспити лікарських засобів (методичні рекомендації). К.: ФКМЗ України, 2000: 166–186.
5. Combes R.D., Stopper H., Caspary W.J. The use of L4178Y mouse Lymphoma cells to assess the mutagenic, clastogenic and aneugenic properties of chemical. *Mutagenesis* 1995; 10: 403–408.
6. Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств фармацевтических средств. М.: Медицина, 1994. 46 с.
7. Hungerford D.A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Techn.* 1965; 40: 333–338.

Следует отметить, что в проведенных ранее исследованиях в тесте Эймса-Salmonell/микросомы млекопитающих – изучаемые вещества не были мутагенны для *Salmonella typhimurium* штаммов TA 98 и TA 100 – не индуцировали достоверного повышения генных мутаций как в условиях без метаболической активации, так и с метаболической активацией фракцией S-9 печени крыс и не проявляли комутагенной активности по отношению к стандартному мутагену 2-нитрофлуорену. Представленные в данной работе результаты и проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что новые лекарственные препараты амниоцен и его аналог не являются мутагенами, не вызывают индукции генных мутаций и хромосомных aberrаций у разных генетических объектов.

Вывод

Новые лекарственные препараты амниоцен и его аналог, полученные из амниотической ткани человека, являются перспективными препаратами, так как не проявляют мутагенной активности в дозах, в 100 раз превышающих суточную дозу для человека, и могут быть рекомендованы для внедрения в фармацевтическую промышленность и медицинскую практику.

8. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина, 1973: 21–25, 53–56.

ОЦІНКА МУТАГЕННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В КУЛЬТУРІ ЛІМФОЦИТІВ ЛЮДИНИ

Н.Г. Стрижельчик

Вивчали потенційну мутагенну активність двох нових лікарських препаратів – амніоцену та його аналогу, здобутих із амніотичної тканини людини, які мають протизапальні властивості. Дослідження проводили в культурі лімфоцитів людини в системі *in vitro*. Встановили, що лікарські препарати амніоцен і його аналог в концентраціях, у 100 разів перевищуючих добову, не мають мутагенної активності. Зроблено висновок про можливість застосування досліджуваних лікарських препаратів у медичній практиці.

Ключові слова: *індукований мутагенез, мутагенна активність, лікарські препарати, культура лімфоцитів, хромосомні аберації.*

EVALUATION OF MUTAGENIC EFFECTS OF NEW DRUGS IN HUMAN LYMPHOCYTE CULTURE

N.G. Strijzelchuk

The potential mutagenic effects of new drugs (amniocen) derived from human amniotic tissue and possessing anti-inflammatory effects have been studied in human lymphocyte culture tests *in vitro*. It was shown that the drugs in doses 100 times higher than daily (for humans) did not induce mutagenic effects. The obtained results have been discussed in terms of possible usage of the studied substances in the medical practice.

Key words: *induced mutagenesis, mutagenic effects, drugs, lymphocyte culture, chromosomal aberrations.*

Поступила 05.04.07

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ГОНАДОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ

В.А. Волковой

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Изучено возможное гонадотропное репродуктивное действие антиаритмического комплекса БАВ из чины посевной (латифена), который перорально вводили подопытным животным в максимальной дозе. Сделан вывод об отсутствии гонадотропного и отрицательного действия исследуемого комплекса на репродуктивную функцию крыс.

Ключевые слова: комплекс БАВ из чины посевной, половые железы, сперматозоиды, гонадотропное действие.

В настоящее время интенсивно проводится поиск и фармакологическое изучение новых лекарственных препаратов из растений, издавна применяемых в народной медицине. Большинство растений обладают малой токсичностью, могут длительно применяться без существенных побочных явлений. Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний используют различные виды чины: посевной, черной, японской и др. В Национальном фармацевтическом университете был получен и исследован комплекс биологически активных веществ (БАВ) из чины посевной, который проявил антиаритмическую активность, что явилось основанием для его дальнейшего исследования [1].

Экспериментально на хлоридкальциевой, хлоридбариевой и аконитиновой моделях аритмий был установлен антиаритмический эффект комплекса БАВ из чины посевной, что явилось основанием для дальнейшего изучения его безопасности для живого организма [2, 3].

Целью данного исследования явилось изучение возможного гонадотропного действия комплекса БАВ из чины посевной (условно названный латифен).

Материал и методы. Гонадотропное действие латифена изучали на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 170–180 г. Животных разделили на две группы по 10 шт. в каждой. Крысам опытной группы на протяжении 48 суток – времени сперматогенеза (время между первым делением сперматогоний и выталкиванием сперматозоидов из семенника) – 1 раз в сутки в одно и то же время вводили внутрь латифен в максимальной дозе 200 мг/кг. Животным второй (контрольной) группы в течение этого же срока вводили эквивалентное количество воды [4]. Эвтаназию осуществляли декапитацией на 49-е сутки.

Морфологическую обработку материала проводили согласно общепринятым методам. Для оценки состояния желез использовали функциональные и морфологические показатели и микроскопическое исследование семенников [5, 6]. Полученные результаты подвергали математическому анализу. Во всех случаях различия считали достоверными при $p < 0,05$.

При наружном осмотре семенников обращали внимание на наличие или отсутствие воспалительных изменений, атрофии, состояние кровенаполнения, определяли размер семенников, их массу и отношение массы семенников к массе тела. Для характеристики функционального состояния сперматозоидов определяли характер и длительность движения сперматозоидов (на стекле во влажной камере), выносливость по отношению к рН-среде (кислотная резистентность), осмотическую стойкость, концентрацию сперматозоидов в камере Горяева и количество дегенеративных и мертвых сперматозоидов [7, 8]. О состоянии семяродного эпителия животных судили по количеству структурно-функциональных элементов семенников, на основании которого рассчитывали индекс сперматогенеза. Для этой цели подсчитывали в 100 канальцах относительное количество канальцев с 12-й стадией мейоза, относительное количество канальцев со слущенным сперматогенным эпителием и в 20 канальцах количество нормальных сперматозоидов в канальце. Индекс сперматогенеза определяли по формуле $I=A/100$, где А – количество слоев сперматогенного эпителия, обнаруженное в каждом канальце; 100 – число подсчитанных канальцев.

Влияние латифена на репродуктивную функцию изучали на белых беспородных крысах самцах и самках массой 200–220 г

согласно методическим указаниям. Животных разделили на три группы по 10 крыс в каждой. Крысам-самцам (1-я группа) и крысам-самкам (2-я группа) вводили препарат в дозе 200 мг/кг – высшая доза, при которой не отмечалось гибели животных и при которой не развивались видимые признаки интоксикации. Самцам препарат вводили на протяжении 60 дней (время, необходимое для полного сперматогенеза с созреванием сперматозоидов в канальцах придатка), самкам – в течение 30 дней (время, необходимое для оогенеза – развития фолликулов до стадии Граафова пузырька). После окончания введения препарата самцов спаривали с интактными самками, имеющими нормальный эстральный цикл, а самок – со здоровыми самцами. Интактным контролем служили самцы, спаренные с интактными самками (3-я группа), которым в течение того же срока вводили эквивалентное количество воды. Самок подсаживали к самцам в стадии проэструса в отношении 2 : 1 на два эстральных цикла. Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков. Началом беременности считали день определения сперма-

тозоидов во влажной мазке [7, 8]. Количество забеременевших самок в группе являлось показателем оплодотворяющей способности самцов или способности к зачатию у самок.

Все полученные результаты обрабатывали статистически с использованием непараметрических критериев (Вилкоксона–Манна–Уитни) и метода Стьюдента. Различия считались достоверными при $p > 0,05$.

Эвтаназию самок проводили декапитацией на 20-й день беременности. На вскрытии подсчитывали количество живых и погибших плодов, количество желтых тел, мест имплантации в матке. На основании этих данных определяли уровень пред- и постимплантационной смертности зародышей, а для оценки плодовитости вычисляли индекс плодовитости и индекс беременности [9].

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения влияния комплекса БАВ из чины посевной (латифен) на гонадотропную функцию исследуемых животных (табл. 1) свидетельствуют о том, что ни один из функциональных показателей сперматогенеза после введения латифена не изменился по срав-

Таблица 1. Функциональные и морфологические показатели сперматогенеза у крыс опытной и контрольной групп ($M \pm t$)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа (крысы, которым вводили латифен)
<i>Функциональные</i>		
Подвижность сперматозоидов	196,06±8,70	197,10±4,00
Концентрация сперматозоидов, млн	6,10±0,50	5,93±0,77
Осмотическая резистентность, %	3,13±0,09	3,02±0,04
Кислотная резистентность	5,40±0,22	5,61±0,10
Патологические формы сперматозоидов, %	0,50±0,17	0,49±0,10
Мертвые сперматозоиды, %	12,30±0,93	12,02±0,65
<i>Морфологические</i>		
Морфометрические:		
Индекс сперматогенеза, баллов	3,02±0,60	3,32±0,13
Нормальные сперматогонии	38,70±1,46	36,21±0,80
Канальцы со слущенным эпителием, %	2,90±0,25	2,35±0,40
Канальцы с 12-й стадией мейоза, %	2,10±0,32	2,15±0,09
Макроскопические:		
Длина семенников, см	2,05±0,02	2,11±0,05
Масса семенников, г		
левого	1,75±0,07	1,72±0,07
правого	1,76±0,08	1,69±0,07
Коэффициент семенников по массе, %	0,42±0,02	0,46±0,02

Примечание. $p > 0,05$.

нению с контролем. Не наблюдалось существенных различий в морфометрических признаках между опытной и контрольной группами животных. Можно отметить небольшое снижение количества нормальных сперматогониев и канальцев со слущенным эпителием в опытной группе крыс, но эти различия практически не достоверны. Исследование макроскопических показателей также подтверждает отсутствие влияния действия латифена, но имеющиеся незначительные колебания результатов между контрольной и опытной группами находятся в пределах ошибки опыта. Таким образом, установлено, что функциональные и морфологические показатели сперматогенеза у крыс, получавших латифен, не изменились.

Изучение влияния латифена на репродуктивную функцию крыс (табл. 2) показало следующее. Количество желтых тел в яичниках, мест имплантации, живых эмбрионов, беременных самок, предимплантационная и постимплантационная гибель, индекс беременности, плодовитость и количество мертвых эмбрионов в трех группах различаются незначительно и объясняются исключительно условиями эксперимента, являются случайными и не достоверными. Результаты всестороннего изучения позволяют сделать вывод о том, что латифен не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную функцию крыс. Об этом свидетельствует отсутствие достоверной разницы у животных опытных и контрольной групп: количество желтых тел в

Таблица 2. Влияние латифена на репродуктивную функцию крыс

Показатель (на 1 самку)	Группы животных		
	1-я (опытная)	2-я (контрольная)	3-я (интактный контроль)
Количество желтых тел	9,80±0,62	9,37±0,30	9,60±0,12
Количество мест имплантации	9,27±0,46	8,85±0,50	9,00±0,51
Количество живых эмбрионов	9,35±0,48	8,93±0,38	9,01±0,34
Количество беременных самок	1,82±0,10	1,81±0,13	1,61±0,22
Предимплантационная гибель, %	2,91	2,00	3,11
Постимплантационная гибель, %	3,25	4,12	3,60
Индекс беременности	90	85	85
Индекс плодовитости	100	100	100
Количество мертвых эмбрионов	0,30±0,10	0,35±0,10	0,33±0,10

Примечание. $p > 0,05$.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что латифен не обладает гонадотропным действием, поскольку не имеет патологического влияния на функциональное состояние сперматозоидов и не изменяет размер, массу и коэффициент массы семенников.

яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и мертвых плодов.

Таким образом, латифен в исследуемых дозах не проявил гонадотоксического действия и не оказал отрицательного влияния на репродуктивную функцию крыс.

Литература

1. Ковалев В.Н., Шестко И.Э., Карпенко В.А. Флавоноиды *Lathyrus sativus*. Химия природн. соединений 1998; 3: 424–425.
2. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Медицина, 2000. 352 с.
3. Лакшина Н.А., Тяньшина Н.В., Арзамасцев В.В. Особенности фармакологического и токсического действия антиаритмических препаратов на моделях патологических состояний: Тез. докл. V Рос. нац. конгресса. 21–25 апреля 1998 г., г. Москва. М., 1998: 583.
4. Методические указания по изучению гонадотропного действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. М., 1988. 24 с.
5. Коваленко Т.А., Стефанович Г.В., Барилляк И.Р. та ін. Дослідження морфологічних та цитогенетичних характеристик ооцитів людини з різним рівнем запліднення. Вісн. пробл. біол. і медицини 1999; 2: 26–29.
6. Коваленко Т.А. Цитогенетична та морфофункціональна характеристика ооцитів у зв'язку з їх заплідненням *in vitro*. Автореф. дис. ... канд. біол. наук. К., 1999. 17 с.
7. Martini E., Flaherty S.P., Swann N.J. et al. Analysis of unfertilized oocytes subjected to intracytoplasmic sperm injection using two rounds of fluorescence in-situ hybridization and probes to five chromosomes. Hum. Reprod. 1997; 12, 9: 2011–18.

8. Serhal P.F., Ranieri D.M., Kinis A. et al. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. Hum. Reprod. 1997; 12, 6: 1267–70.

9. Weise H.C., Fiedler K., Kato K. Buserelin suppression of endogenous gonadotropin secretion in infertile women with ovarian feedback disorders given human menopausal/human chorionic gonadotropin treatment. Fertil. Steril. 1988; 49: 399–400.

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ГОНАДОТРОПНОЇ ДІЇ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

В.А. Волковой

Вивчено можливий гонадотропний і репродуктивний вплив антиаритмічного комплексу БАР з чини посівної (латифену), який перорально вводили підслідним тваринам в максимальній дозі. Зроблено висновок про відсутність гонадотропної та негативної дії досліджуваного комплексу на репродуктивну функцію щурів.

Ключові слова: комплекс БАР з чини посівної, статеві залози, сперматозоїди, матка, вагітність, гонадотропна дія.

THE STUDY OF GONADOTROPIC ACTION OF COMPLEX OF BIOLOGY ACTIVELY SUBSTANCES FROM LATHIRUS SATIVUS

V.A. Volkovoy

The gonadotropic action of antyarrhythmic complex BAS from Lathirus sativus was studied. Investigation's complex was introduced peroral to animals in maximum dose. It is made the conclusion about absence of the gonadotropic and negative action of investigationing complex on the reproductive function of the rats.

Key words: complex BAS from Lathirus sativus, reproductive glands, spermatozoides, uterine, pregnancy, gonadotropic action.

Поступила 07.06.07

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛЮНЫ У ЧЕЛОВЕКА

С.И. Доломатов, Д.Е. Бабов, И.Д. Атмажов

Одесский государственный медицинский университет

Изучены возрастная динамика величин физиологических констант нитритов, кальция, неорганических фосфатов и осмотически активных веществ в слюне человека, а также возрастные особенности динамики содержания данных веществ в слюне после полоскания полости рта 0,9% -ным раствором хлорида натрия. Установлено, что в условиях спонтанного слюноотделения в слюне детей 5–6 лет имеют место более низкие показатели концентраций осмотически активных веществ, нитритов, неорганических фосфатов и молекул средней массы, чем в слюне взрослых. Через 30 мин после однократного полоскания полости рта 0,9% -ным раствором хлорида натрия происходит снижение осмоляльности слюны во всех исследуемых возрастных группах на фоне существенного повышения концентрации нитритов в слюне, имеющее наиболее выраженный характер в младшей возрастной группе.

Ключевые слова: химический состав слюны, водно-солевой обмен, возрастные особенности.

Разработка методов биохимического анализа слюны является одним из наиболее перспективных направлений в совершенствовании методов диагностики заболеваний не только в стоматологии, но и в ряде других областей практической медицины [1]. В литературе имеются данные о том, что минеральный состав слюны регулируется гуморальными факторами контроля водно-солевого обмена организма [2], включая ренин-ангиотензиновую систему [3], цикл оксида азота [4, 5] и аргинин-вазопрессин [6]. Установлено, что оксид азота [7] и нейрогуморальные механизмы осморегуляции [6] играют важную роль в процессах секреции слюны. Однако механизмы формирования стабильной концентрации осмотически активных веществ (ОАВ) в слюне требуют более глубокого исследования [8, 9], в том числе с учетом возрастных особенностей пациента [10]. Целью данной работы было изучение возрастной динамики физиологических констант нитритов, кальция, неорганических фосфатов и осмотически активных веществ в слюне человека, а также возрастных особенностей содержания данных веществ в слюне после полоскания полости рта 0,9% -ным раствором хлорида натрия.

Материал и методы. Обследовано 57 пациентов, в том числе 23 практически здоровые женщины репродуктивного возраста, 17 девочек подросткового возраста и 17 девочек в возрасте 5–6 лет. Сбор образцов ротовой жидкости в условиях спонтанного слюноотделения у пациентов проводили натощак в 9.00. Слюну собирали в течение 15 мин, по-

сле чего все обследованные пятикратно полоскали ротовую полость 0,9% -ным раствором химически чистого хлорида натрия (осмоляльность солевого раствора 280 мосмоль/кг H_2O) в течение 3 мин. Через 30 мин после завершения полоскания полости рта повторно собирали образцы слюны по той же методике. Во время сбора слюны обследуемые находились в состоянии покоя, в положении сидя, в комфортных температурных условиях. Сразу же образцы слюны центрифугировали в течение 20 мин при 50 c^{-1} и собирали надосадочный слой для дальнейшего биохимического анализа. В полученных образцах слюны определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 фирмы «Advanced Instruments» (США). Концентрацию нитритов и нитратов в слюне определяли в присутствии реактива Грисса фотометрически ($\lambda=540\text{ нм}$) на спектрофотометре СФ-46 (Россия) [11]. Концентрацию общего кальция в слюне определяли фотометрическим методом ($\lambda=590$) на спектрофотометре СФ-46 в реакции с Арсеназо-III, с использованием стандартных наборов для *in vitro* диагностики производства фирмы «Simko Ltd» (Украина). Концентрацию неорганических фосфатов в слюне определяли фотометрическим методом ($\lambda=670\text{ нм}$) на спектрофотометре СФ-46 с использованием молибденовокислого аммония [12]. Образцы слюны подвергали предварительной депротеинизации в присутствии водного раствора трихлоруксусной кислоты. О содержании молекул средней массы судили по значениям экстинкции супернатанта, полученного после

обработки слюны раствором трихлоруксусной кислоты. Величину оптической плотности определяли в диапазонах спектра 254 и 280 нм на СФ-46 в соответствии с методикой [13].

Статистический анализ полученных данных проводили в соответствии с общепринятой методикой с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Полученные данные (таблица) свидетельствуют, что высокие значения осмоляльности в образцах слюны, полученных в условиях спонтанного слюноотделения, зарегистрированы у женщин репродуктивного возраста, в то время как в слюне подростков и детей они в среднем на 20 % ниже. Максимальное содержание нитритов зарегистрировано в ротовой жидкости женщин. Уровни неорганических фосфатов и катионов кальция достоверно ниже в слюне детей, чем в слюне лиц более старших возрастных групп. При этом содержание молекул средней массы, регистрируемых в спектральных диапазонах 254 и 280 нм, в слюне женщин достигает максимальных уровней по сравнению с аналогичными параметрами у детей и подростков.

проводится резким повышением концентрации нитритов у пациентов всех групп. Однако темпы прироста содержания нитрит-аниона в ротовой жидкости достигают максимального уровня у детей [с $(5,5 \pm 0,3)$ до $(49,1 \pm 9,2)$ мкмоль/л, $p < 0,01$] по сравнению с подростками [$(5,2 \pm 0,3)$ и $(37,4 \pm 7,5)$ мкмоль/л, $p < 0,01$] и женщинами репродуктивного возраста [$(7,2 \pm 0,8)$ и $(24,7 \pm 3,1)$ мкмоль/л, $p < 0,01$]. В то же время концентрация ионов кальция и фосфатов в слюне существенно не изменяется, между тем найдено, что у детей и подростков под влиянием раствора NaCl на 35 и 42 % соответственно увеличиваются значения экстинции молекул средней массы в спектральном диапазоне 280 нм.

Обсуждение. Постоянство биохимического состава ротовой жидкости обеспечивает оптимальные условия для функционирования тканей полости рта и дистально расположенных органов пищеварительной системы [1]. В то же время физиологические и патофизиологические механизмы поддержания устойчивых концентраций минеральных и органических компонентов слюны требуют более глубокого изучения. Полученные нами данные позволяют утверждать, что не-

Биохимические показатели слюны, полученной в условиях спонтанного слюноотделения и после полоскания полости рта 0,9%-ным раствором NaCl ($M \pm m$)

Показатель	Взрослые (n=23)	Подростки (n=17)	Дети (n=17)
<i>Спонтанное слюноотделение</i>			
Осмоляльность слюны, мосмоль/кг H ₂ O	100±7	78±4*	81±6*
Концентрация нитритов в слюне, мкмоль/л	7,2±0,8	5,2±0,3*	5,5±0,3*
Концентрация фосфатов в слюне, ммоль/л	6,1±0,6	5,7±0,2	4,3±0,2*
Концентрация кальция в слюне, ммоль/л	1,2±0,1	1,3±0,1	0,7±0,1*
Молекулы средней массы слюны, λ=254 нм	92±10	79±6	76±8
Молекулы средней массы слюны, λ=280 нм	116±11	98±5	83±9 [#]
<i>После воздействия 0,9%-ным раствором NaCl</i>			
Осмоляльность слюны, мосмоль/кг H ₂ O	76±5	60±3 [#]	59±2*
Концентрация нитритов в слюне, мкмоль/л	24,7±3,1	37,4±7,5*	49,1±9,2*
Концентрация фосфатов в слюне, ммоль/л	5,3±0,2	5,0±0,1	4,1±0,1*
Концентрация кальция в слюне, ммоль/л	0,9±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1
Молекулы средней массы слюны, λ=254 нм	113±7	88±4 [#]	91±5 [#]
Молекулы средней массы слюны, λ=280 нм	127±10	139±7	112±9

Примечание. Достоверность отличий в сравнении с группой взрослых: * $p < 0,01$; [#] $p < 0,05$.

В ходе исследования возрастных особенностей химического состава слюны, полученной после полоскания полости рта солевым раствором (таблица), установлено достоверное снижение значений осмоляльности слюны во всех группах обследованных. Полоскание ротовой полости солевым раствором со-

зависимо от возраста концентрация ОАВ в слюне практически здорового человека существенно ниже аналогичного параметра для внеклеточной жидкости организма. Кроме того, показано, что значения осмоляльности образцов слюны, полученных в разных возрастных группах, колеблются в достаточно

узком диапазоне по результатам измерений проб ротовой жидкости, полученных как в условиях спонтанного слюноотделения, так и после полоскания полости рта солевым раствором, что вполне согласуется с данными [2]. По мнению автора [2], гипотонические свойства слюны обеспечиваются интенсивной реабсорбцией основных минеральных осмолитов биологических жидкостей организма – натрия, калия и хлора эпителиальными клетками, выстилающими протоки слюнных желез. Кроме того, на апикальном полюсе плазматической мембраны серозных клеток слюнных желез обнаружены специфические порообразующие белки – аквапорины (AQP), экспрессия которых регулируется аргинин-вазопрессинном [8]. Генетически детерминированное отсутствие AQP вызывает существенное повышение осмоляльности слюны до уровня, близкого к осмоляльности внеклеточной жидкости организма, на фоне незначительных изменений темпов секреции различных протеинов в просвет протоков слюнных желез [8]. При этом механизмы трансэпителиального транспорта минеральных осмолитов и воды играют важную роль в поддержании стабильных физико-химических параметров данной биологической жидкости [14]. Сопоставление собственных результатов исследований и данных литературы показало, что величина осмоляльности слюны является наиболее удобным интегральным показателем, отражающим эффективность транспорта веществ в слюнных железах. Физиологическая роль столь сложной системы контроля содержания ОАВ в слюне и дистально расположенных отделах пищеварительного тракта изучена недостаточно [9]. С одной стороны, установлено, что обсуждаемые механизмы тесно взаимосвязаны с системными параметрами осмотического гомеостаза [15]. С другой стороны, экспрессия AQP (AQP1, AQP4, AQP5) в кровеносных капиллярах и эпителии слюнных желез дает основание предполагать наличие локальных систем контроля над транспортом воды и ОАВ в полости рта, способствующих поддержанию стабильного трансэпителиального осмотического градиента [6, 8]. Способность к удержанию столь высоких осмотических градиентов характерна для небольших популяций эпителиальных клеток, расположенных в протоках слюнных желез, во внутренней медулле почек, а также для эпителия, выстилающего легкие. В свою очередь, семейство AQP играет важную роль в адаптации данных популяций клеток к высоким осмотическим градиентам, вектор которых направлен из гиперосмотического внеклеточного про-

странства в цитозоль паренхимы внутренней медуллы или из цитозоля в гипотоническую внеклеточную среду эпителия легких и слюнных желез [16]. Авторами цитируемой публикации экспериментально доказано, что повышение осмоляльности инкубационной среды с 200 до 500 мосмоль/кг H_2O сопровождается отчетливым дозозависимым повышением количества AQP5 на апикальной поверхности плазматической мембраны эпителия легких и слюнных желез *in vitro*. Кроме того, исследователями [16] выявлено, что становление осморегулирующей функции эпителиальных клеток слюнных желез на ранних этапах онтогенеза коррелирует с повышением эффективности работы натрий-калиевой АТФазы плазматической мембраны и системы AQP. В то же время способность паренхимы внутренней медуллы почек человека к поддержанию высоких осмотических градиентов формируется у человека в течение одного года жизни [17], тогда как созревание системных механизмов нервного и гуморального контроля осмотического гомеостаза занимает более продолжительный период и тесно связано со становлением репродуктивной сферы организма. Возможно, поэтому популяционные исследования не выявили статистически значимых различий биохимических параметров слюны у мальчиков и девочек в возрасте до 12 лет [18]. Собственные исследования показали, что функциональная активность резистентных к осмотическим градиентам клеток слюнных желез у детей не ниже, чем у пациентов репродуктивного возраста. При этом некоторые особенности концентрационных параметров ОАВ в слюне детей в сравнении с аналогичными показателями у взрослых, по данным анализа образцов слюны, собранных в условиях спонтанного слюноотделения и после воздействия солевым раствором, по нашему мнению, могут отражать закономерные возрастные изменения водно-солевого баланса организма человека [19, 20].

Подтверждены возрастная особенность осморегулирующей функции эпителия слюнных желез человека, а также специфическая возрастная динамика более широкого спектра концентрационных параметров органических и минеральных компонентов слюны у детей в возрасте от трех лет до пубертатного возраста по сравнению с лицами репродуктивного возраста [10]. Анализируя собственные данные с таких позиций, отметим, что содержание нитритов в слюне подростков и детей несколько ниже, чем у взрослых. По данным литературы, содержание нитритов в слюне человека зависит, главным образом, от скорости системной продукции мо-

лекулы оксида азота, поэтапно окисляющейся в тканях до нитритов, а затем и нитратов [21]. Нитриты слюны играют важную роль в обменных процессах в тканях полости рта, и, в свою очередь, их уровень достаточно жестко регулируется [7, 22]. Уместно дополнить, что нитриты эндогенного происхождения – продукты окисления молекулы оксида азота – также выполняют регуляторную функцию и служат субстратом для ресинтеза NO в организме, что позволяет объединить аргинин- и нитритзависимые пути образования NO в единый биохимический цикл молекулы оксида азота [23]. Согласно данным [24, 25], в полости рта основным источником NO, вероятнее всего, являются эндогенные нитриты. Вместе с тем поступление в организм экзогенных нитритов и нитратов с пищей и водой также играет определенную роль в повышении их уровней во внеклеточной жидкости и слюне [24]. Однако, несмотря на то, что мощность ренального клиренса нитритов превышает средние показатели их пищевого поступления в организм человека, лабораторный анализ нитритов в слюне рекомендуется проводить утром натощак [26]. Рассматривая данные литературы о возможном влиянии цикла оксида азота на процессы образования конечной слюны, отметим, что специфическая блокада NO-синтазного звена цикла оксида азота в нервных центрах, регулирующих механизмы образования слюны [7], и в эпителии слюнных желез [4] способствует увеличению скорости саливации. Следовательно, опираясь на изложенные факты, можно выдвинуть предположение о том, что резкий прирост концентрации нитритов в слюне после полоскания ротовой полости солевым раствором свидетельствует о стимуляции локальной продукции NO, предотвращающей избыточную функциональную активность слюнных желез. При этом концентрационные показатели кальция и фосфатов существенно не изменяются по сравнению с таковыми образцов слюны, собранной до полоскания, а содержание молекул средней массы умеренно увеличивается в образцах слюны, собранной в младших возрастных группах. С нашей точки зрения, необходимо учитывать, что динамика молекул средней массы в биологических средах организма является важным диагностическим критерием оценки эндогенной интоксикации [13]. В свою очередь повышение концентрации нитритов в слюне может стимулировать резкий прирост локальной продукции молекулы оксида азота [27]. По мнению авторов, такая последовательность событий может инициировать повреждение эпителиальных клеток слизистой оболочки полости

рта и изменение химических свойств протеинов слюны. Возможно, индуцированный однократным воздействием солевого раствора прирост концентрации нитритов в слюне лиц репродуктивного возраста не оказывает выраженного негативного влияния, на что указывает отсутствие статистически значимого повышения экстинции в исследуемых спектральных диапазонах. В то же время у детей и подростков на фоне роста концентрационных параметров нитритов найден отчетливый прирост экстинции при 280 нм.

Кроме того, величины концентраций неорганических фосфатов и кальция в ротовой жидкости у лиц каждой из обследованных групп отличаются наиболее выраженным постоянством и существенно не изменяются в зависимости от методики сбора образцов слюны в отличие от других измеряемых параметров. При этом в слюне детей установлено наиболее низкое содержание данных минеральных веществ в сравнении со слюной, полученной у подростков и лиц репродуктивного возраста. Справедливо заметить, что найденные возрастные особенности концентрационных показателей фосфатов и кальция в слюне не совпадают с данными некоторых авторов о том, что концентрации упомянутых минеральных компонентов слюны достигают уровней, характерных для взрослого человека не позднее чем на третьем году жизни и существенно не изменяются в ходе пубертатного периода [10]. В то же время нельзя исключать того, что понижение содержания кальция и фосфатов в слюне детей, обнаруженное в ходе наблюдений, скорее всего, указывает на дефицит данных минеральных веществ в рационе питания исследуемой популяции. Косвенным подтверждением таких рассуждений могут служить данные литературы [18] о том, что климатические, геохимические и другие условия могут оказывать значительное влияние на механизмы образования слюны у детей в возрасте от 4 до 12 лет.

Выводы

1. Установлено, что в условиях спонтанного слюноотделения показатели концентраций осмотически активных веществ, нитритов, неорганических фосфатов и молекул средней массы более низкие в слюне детей в возрасте 5–6 лет, чем в слюне взрослых.

2. Показано, что через 30 мин после однократного полоскания полости рта 0,9%-ным раствором хлорида натрия происходит снижение осмоляльности слюны во всех исследуемых возрастных группах на фоне существенного повышения концентрации нитритов в слюне, имеющее наиболее выраженный характер в группе детей 5–6 лет.

3. Выявлено, что стимулируемый солевым раствором прирост концентрации нитритов в слюне детей сопровождается умерен-

ным увеличением содержания в слюне молекул средней массы, регистрируемых в спектральном диапазоне 280 нм.

Литература

1. Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты). Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 124 с.
2. Костиленко Ю.П. Базисная функция слюнных желез. Полтава, 1999. 56 с.
3. Abe M., Endoh T., Suzuki T. Angiotensin-II induced ionic currents and signalling pathways in submandibular ganglion neurons. Arch. Oral. Biol. 2003; 48, 6: 401–413.
4. Takeda I., Kizu Y., Yoshitaka O. et al. Possible role of nitric oxide in radiation-induced salivary gland dysfunction. Radiat. Res. 2003; 159, 4: 465–470.
5. Van-Maanen J.M., Welle I.J., Hageman G. et al. Nitrate contamination of drinking water: relationship with HPRT variant frequency in lymphocyte DNA and urinary excretion of N-nitrosamines. Environ. Health Perspect. 1996; 104, 5: 522–528.
6. Nejsum L.N., Kwon T.H., Jensen U.B. et al. Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. PNAS 2002; 99, 1: 511–516.
7. Saad W.A., Gutierrez L.I., Guarda I.F. et al. Nitric oxide of the supraoptic nucleus influences the salivary secretion, sodium renal excretion, urinary volume and arterial blood pressure induced by pilocarpine. Life Sci. 2004; 74, 13: 1593–603.
8. Ma T., Song Y., Gillespie A. et al. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. J. Biol. Chem. 1999; 274, 29: 20071–74.
9. Matsuzaki T., Tajika Y., Ablimit A. et al. Aquaporins in the digestive system. Med. Electron. Microsc. 2004; 37, 2: 71–80.
10. Lopez M.E., Colloca M.E., Paez R.G. et al. Salivary characteristics of diabetic children. Braz. Dent. J. 2003; 14, 1: 26–31.
11. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. Клини. и лаб. диагностика 1994; 6: 19–20.
12. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина, 1987. 368 с.
13. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме. Клини. лаб. диагностика 1999; 2: 13–17.
14. Evans R.L., Bell Sh.M., Schultheis P.J. et al. Targeted disruption of the nhe1 gene prevents muscarinic agonist-induced up-regulation of Na⁺/H⁺ exchange in mouse parotid acinar cells. J. Biol. Chem. 1999; 274, 41: 29025–30.
15. Walsh N.P., Montague J.C., Callow N., Rowlands A.V. Saliva flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. Arch. Oral. Biol. 2004; 49, 2: 149–154.
16. Hoffert J.D., Leitch V., Agre P., King L.S. Hypertonic induction of aquaporin-5 expression through an erk-dependent pathway. J. Biol. Chem. 2000; 275, 12: 9070–77.
17. Atiyeh B.A., Dabbagh S.S., Gruskin A.B. Evaluation of renal function during childhood. Pediatr. Rev. 1996; 17, 5: 175–180.
18. Bretz W.A., do Valle E.V., Jacobson J.J. et al. Unstimulated salivary flow rates of young children. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2001; 91, 5: 541–545.
19. Ballauff A., Rascher W., Tolle H.G. et al. Circadian rhythms of urine osmolality and renal excretion rates of solutes influencing water metabolism in 21 healthy children. Miner. Electrolyte Metab. 1991; 17, 6: 377–382.
20. McLean K.A., O'Neill P.A., Davies I., Morris J. Influence of age on plasma osmolality: a community study. Age Ageing 1992; 21, 1: 56–60.
21. Lauer Th., Preik M., Rassaf T. et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98, 22: 12814–19.
22. Takahama U., Yamamoto A., Hirota S., Oniki T. Quercetin-dependent reduction of salivary nitrite to nitric oxide under acidic conditions and interaction between quercetin and ascorbic acid during the reduction. J. Agric. Food. Chem. 2003; 51, 20: 6014–20.
23. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков. Вопросы мед. химии 1994; 40, 6: 31–35.
24. Lundberg J.O., Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. Free Radic. Biol. Med. 2004; 37, 3: 395–400.
25. Palmerini C.A., Palombari R., Perito S., Arienti G. NO synthesis in human saliva. Free Radic. Res. 2003; 37, 1: 29–31.
26. Mensinga T.T., Speijers G.J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. Toxicol. Rev. 2003; 22, 1: 41–51.
27. Iijima K., Grant J., McElroy K. et al. Novel mechanism of nitrosative stress from dietary nitrate with relevance to gastro-oesophageal junction cancers. Carcinogenesis 2003; 24, 12: 1951–60.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЛИНИ У ЛЮДИНИ*С.І. Доломатов, Д.Є. Бабов, І.Д. Атмажов*

Вивчені вікова динаміка величин фізіологічних констант нітритів, кальцію, неорганічних фосфатів і осмотично активних речовин в слині людини, а також вікові особливості динаміки складу даних речовин в слині після полоскання порожнини рота 0,9% -вим розчином хлориду натрію. Встановлено, що в умовах спонтанного слиновиділення в слині дітей 5–6 років мають місце більш низькі показники концентрацій осмотично активних речовин, нітритів, неорганічних фосфатів і молекул середньої маси, ніж в слині дорослих. Через 30 хв після одноразового полоскання порожнини рота 0,9% -вим розчином хлориду натрію відбувається зниження осмоляльності слини в усіх досліджуваних вікових групах на тлі істотного збільшення концентрації нітритів у слині, яке має найбільш виражений характер в молодшій віковій групі.

Ключові слова: *хімічний склад слини, водно-сольовий обмін, вікові особливості.*

AGE PARTICULARITIES OF THE BIOCHEMICAL INDICATORS OF HUMAN'S SALIVA*S.I. Dolomatov, D.E. Babov, I.D. Atmazhov*

The age dynamics of indicators of physiological constants of nitrites, calcium, inorganic phosphorus and osmotically active substances in human being's saliva, and also the age particularities of dynamics of content of these substances in saliva after gargling the oral cavity with 0,9 % solution of the sodium chloride were researched. It was established, that there are much lower concentration's indicators of osmotically active substances, nitrites, inorganic phosphorus and molecules of middle mass in 5–6 aged children's saliva in comparison with adults. It has been shown, that one time gargling the oral cavity with 0,9 % solution of the sodium chloride resulted in decreasing quantity of saliva's osmolality in all examined age groups in 30 minutes against the background of essential increasing of nitrites' concentration in saliva, which was more expressed in young age group.

Key words: *chemical composition of saliva, water-saline solution, age's peculiarities.*

Поступила 12.03.07

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО КСИЛИТА Л-655-2-100

*О.В. Зайцева, В.А. Телегин, В.И. Жуков, О.П. Мещерякова,
А.С. Моисеенко, О.Ю. Лаврентьева, С.В. Перепада*

Харьковский государственный медицинский университет

В подостром токсикологическом эксперименте на белых крысах популяции Вистар изучали влияние оксиэтилированного ксилита Л-655-2-100 на состояние мембранных фракций фосфолипидов, ионную проницаемость (скорость свободного и индуцированного выхода ионов K^+), текучесть (коэффициент эксимеризации пирена) плазматических мембран эритроцитов, лимфоцитов, гепатоцитов, спленоцитов, а также свободнорадикальные (СР) процессы, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и белков (ПОБ). Выявлено, что Л-655-2-100 в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ способен нарушать физико-химические характеристики и структурно-функциональные свойства цитоплазматических мембран, стимулирует СР-процессы, ПОЛ и ПОБ. Доза 1/10000 ДЛ₅₀ (3,29 мг/кг) является недействующей.

Ключевые слова: токсикология, ксенобиотик, цитоплазматические мембраны.

При наличии в мире около 9 млн химических веществ, 1500 химических заводов исследования механизмов биологического действия ксенобиотиков в настоящее время становятся все более актуальными [1]. Данные литературы и собственных исследований свидетельствуют о том, что детергенты, как одни из самых распространенных загрязнителей окружающей среды, способны стимулировать в организме свободнорадикальные (СР) процессы и перекисное окисление липидов (ПОЛ), образуя при этом повышенное количество перекисей, гидроперекисей, свободных радикалов, обладающих мембраноповреждающим действием [2–4]. В основе развития многих патологических процессов лежит мембранная патология и связанные с ней нарушения внутриклеточного метаболизма и ядерно-цитоплазматического взаимодействия, формирующие вторичные признаки болезни [5]. Изучение структурно-функционального состояния мембран клеток под воздействием антропогенных вредных факторов можно рассматривать как прогностическую основу в донозологической оценке предпатологических состояний.

Целью работы явилось изучение структурно-функционального состояния мембран в условиях подострого воздействия на организм белых крыс популяции Вистар оксиэтилированного ксилита Л-655-2-100.

Материал и методы. Исходя из того, что оксиэтилированный ксилит Л-655-2-100 об-

ладает поверхностно-активными свойствами [6], исследовали его влияние на липидные и белковые компоненты клеточных мембран. Л-655-2-100 относится к малотоксичным соединениям, не обладающим кумулятивными и кожно-раздражающими свойствами (4-й класс опасности).

Экспериментальные исследования на животных выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями проведения биомедицинских исследований с использованием животных» (1995), а также национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001).

Опыты проведены на 80 белых половозрелых крысах популяции Вистар с исходной массой тела 180–210 г. Контрольная и опытная группы содержались в однотипных условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Животным опытной группы ежедневно (одноразово) в течение 1,5 мес перорально с помощью металлического зонда вводили водные растворы оксиэтилированного ксилита Л-655-2-100 в дозах 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000 ДЛ₅₀ (ДЛ₅₀=32,9 г/кг массы животного). По завершении опытов животных забивали декапитацией под легким эфирным наркозом.

Программа исследований предусматривала определение состояния мембранных фракций фосфолипидов, ионной проницаемости, текучести цитоплазматических мембран эритроцитов, гепатоцитов, лимфоцитов

и спленоцитов, анализ СР-процессов, ПОЛ и окислительной модификации белков.

Для оценки СР-окисления и ПОЛ использовали спонтанную (СХЛ) и индуцированную (ИХЛ) хемилюминесценции и фосфоресценцию сыворотки крови, цельной крови и гомогенатов внутренних органов и тканей опытных животных. СХЛ и ИХЛ испытуемых образцов регистрировали с помощью автоматического медицинского хемилюминометра ХЛМ1Ц-01 [7]. Фосфоресценцию сыворотки крови исследовали на люминометре (фосфороскопе) [8]. Перекисное окисление белков изучали по методу [9], исследуя в сыворотке крови содержание 2,4-динитрофенилальдогидразона (2,4-ДНФ-А, ед. опт. плотн. на 1 г белка $\lambda=370$ нм) и 2,4-динитрофенилкетогидразона (2,4-ДНФ-К, ед. опт. плотн. на 1 г белка $\lambda=380$ нм). Влияние ксенобиотика на белковые и липидные компоненты мембран оценивали по процентному содержанию фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов, лейкоцитов, спленоцитов и гепатоцитов методом двухмерной тонкослойной хроматографии [10]. Для изучения фосфолипидного состава определяли уровни фосфатидилхолина (ФХ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилсерина (ФС), лизофосфатидилэтанолamina (ЛФЭА), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилэтанолamina (ФЭА), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидной кислоты (ФК) и кардиолипина (КЛ). Фосфолипиды определяли по неорганическому фосфору [11] с идентификацией по стандартным растворам фосфолипидов и качественным обнаружителям [12]. Для исследования ионной проницаемости мембран эритроцитов использовали такой показатель, как скорость свободного и индуцированного выхода ионов K^+ , по [13].

При оценке структурно-функционального состояния мембран клеток крови исследо-

вали текучесть плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов, для чего рассчитывали коэффициент эксимеризации пирена, изменяющийся пропорционально текучести. Он представляет собой отношение количества эксимеров пирена при длине волны испускания $\lambda_{исп} = 470$ нм к количеству его мономеров при длине волны $\lambda_{исп} = 393$ нм. Коэффициент эксимеризации пирена изучали в зоне белок-липидных контактов при длине волны возбуждения $\lambda_{возб} = 287$ нм и в липидном бислое $\lambda_{возб} = 334$ нм по методу Ю.А. Владимирова и Е.Г. Добрецова [14], модифицированному для изучения флуоресценции в отдельных клетках с помощью микроскопа ЛЮАМ-ИЗ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований СР-процессов и ПОЛ свидетельствовали о повышении интенсивности СХЛ и ИХЛ сыворотки крови, цельной крови и гомогенатов внутренних органов и тканей опытных животных, подвергавшихся воздействию дозами 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀. Наиболее существенные различия между интенсивностями свечения сравниваемых групп наблюдали в условиях оценки люминол-зависимой биохемилюминесценции (табл. 1). Доза 1/10000 ДЛ₅₀ была недействующей.

Анализ полученных данных подтверждает, что оксиэтилированный ксилит при субтоксическом воздействии во всех дозах, кроме 1/10000 ДЛ₅₀, индуцирует СР-процессы и ПОЛ, которые, как известно, сопровождаются генерацией активных форм кислорода и накоплением гидроперекисей, перекисей, свободных радикалов на фоне истощения антиоксидантной системы (АОС). Повышение уровня активности прооксидантной системы при ингибировании АОС способно привести к развитию в организме патологических

Таблица 1. Влияние Л-655-2-100 в дозе 1/1000 ДЛ₅₀ на интенсивность биохемилюминесценции, ($M \pm m$) имп/с

Вид хемилюминесценции	Контрольная группа (n=40)			Опытная группа (n=40)		
	сыворотка	печень	почки	сыворотка	печень	почки
СХЛ	124,5±7,3	140,6±8,2	150,3±7,2	231,7±7,4	360,2±12,4	305,4±2,6
H ₂ O ₂ -ИХЛ	730,4±15,6	810,4±12,3	860,7±11,5	1475,2±31,6	1490,3±21,7	1570,3±28,6
FeCl ₃ -ИХЛ	655,7±12,4	795,6±15,6	825,4±10,3	1460,3±20,7	1475,8±18,5	1490,2±22,5
Люминол-зависимая H ₂ O ₂ -ИХЛ	1785,6±8,2	1825,3 ±17,8	1870,6±22,4	3608,5±45,3	3880,6±27,4	4056,8±43,4
Люминол-зависимая FeCl ₃ -ИХЛ	1620,3±4,5	1750,8±21,6	1760,5±30,2	3487,6±42,5	3815,4±32,5	4026,7±35,6

Примечание. Здесь и в табл. 2–6 $p < 0,05$.

структурно-метаболических нарушений. Увеличение интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции, индуцированной H_2O_2 и $FeCl_3$, подтверждает цепной СР-характер происхождения изменений в биологических системах, которые впоследствии активируют ПОЛ. Можно предположить, что в условиях интоксикации оксиэтилированным ксилитом образуются супероксидный анион-радикал кислорода и гидроксильный радикал, причем первый из них указывает на наличие высоких уровней возбужденных электронных состояний (триплетного). Последнее может свидетельствовать об изменении конформации белковых молекул, присутствующих в сыворотке крови, связанных с их окислительной модификацией, СР-процессами и активацией ПОЛ.

В ходе изучения интенсивности фосфоресценции сыворотки крови опытных животных обнаружены существенные различия их уровней при длинах волн возбуждения анализируемых объектов $\lambda = 297, 313, 334, 365, 404$ и 434 нм. Особенно значимым было повышение уровня фосфоресценции в длинно- ($\lambda = 434$ нм) и коротковолновой ($\lambda = 297, 313$ нм) областях возбуждения (табл. 2).

Таблица 2. Интенсивность фосфоресценции сыворотки крови крыс контрольной и опытной групп, ($M \pm m$) имп/с

Спектр возбуждения λ , нм	Контрольная группа	Опытная группа (1/1000 ДЛ ₅₀)
297	4260,2±68,3	4542,6±47,2
313	3254,8±27,4	3853,8 ±43,5
334	630,2±20,5	826,2±14,7
365	1890,6±38,6	2025,4±26,3
404	455,3±15,7	637,8±21,5
434	605,4±18,6	843,5±30,6

При субхроническом воздействии на организм данного ксенобиотика происходит увеличение накопления в биосистемах числа молекул, находящихся в триплетном возбужденном состоянии, то есть имеющих два неспаренных электрона. Эти молекулы имеют достаточную продолжительность жизни и лишь по истечении сравнительно большого отрезка времени (10^{-4} – 10^{-2} с) излучают свет и переходят на низкий невозбужденный синглетный уровень [4]. Появление в длинноволновой области возбуждения повышенного количества молекул в триплетном состоянии может, по всей видимости, свидетельствовать о разобщении окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, которое сопровождается уве-

личением рассеивания тепла в организме экспериментальных животных под воздействием оксиэтилированного ксилита Л-655-2-100. При дозе 1/10000 ДЛ₅₀ изменений уровня фосфоресценции сыворотки крови у опытной группы животных не наблюдалось.

Наличие высоких уровней триплетных возбужденных состояний, обусловленных присутствием неспаренных электронов, может свидетельствовать об изменении конформации белковых молекул [14, 15], присутствующих в сыворотке крови, что неизбежно ведет к нарушениям структурно-метаболических процессов, развитию тканевой гипоксии. Как видим, под воздействием Л-655-2-100 наблюдается активация окислительных процессов, формирующих развитие в организме дистрофических и деструктивных нарушений со стороны клеточных и внутриклеточных структурно-функциональных единиц. Следует отметить, что на фоне увеличения уровней интенсивности биолюминесценции и фосфоресценции отмечалось повышение содержания в сыворотке крови и печени малонового диальдегида и диеновых конъюгат в опытной группе животных при дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ ($p < 0,05$).

Учитывая, что Л-655-2-100 содержит гидрофильные группы и гидрофобные радикалы, можно предположить вероятность первоочередного влияния этого ксенобиотика на белковые и липидные компоненты мембран. В этой связи проведено определение концентраций фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов, лейкоцитов, гепатоцитов и спленоцитов. Выявлено существенное нарушение динамики процентного содержания фракций фосфолипидов мембран гепатоцитов, эритроцитов, спленоцитов и лимфоцитов. Действие ксенобиотика на мембранные фосфолипиды различных тканей было сходным. Во всех случаях Л-655-2-100 снижал содержание ФЭА, СМ, ФИ и повышал в мембранах уровни ФХ, ЛФХ, ЛФЭА и КЛ (табл. 3). Общим и характерным признаком этих изменений в структуре мембран было появление лизоформ фосфолипидов – ЛФХ и ЛФЭА, что служило важным доказательством структурных нарушений и появления высокотоксичных метаболитов обмена липидов. Вместе с тем следует отметить, что Л-655-2-100, снижая процентное содержание ФС в эритроцитах и лейкоцитах, не изменял его уровни в гепатоцитах и спленоцитах. Наиболее значимые изменения соотношений фракций фосфолипидов наблюдались в эритроцитах, что связано, по всей вероятности, с низким уровнем репаративных и синтетических процессов, происходящих в мембранах этих безъядерных клеток.

Таблица 3. Влияние оксиэтилированного ксилита Л-655-2-100 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на содержание фракций фосфолипидов у крыс контрольной и опытной групп, (M±m) %

Показатель, %	Контрольная группа				Опытная группа			
	эритроциты	лейкоциты	гепатоциты	спленоциты	эритроциты	лейкоциты	гепатоциты	спленоциты
ФЭА	21,2±1,6	24,6±1,7	23,6±1,8	21,4±1,5	14,3±1,2	15,4±0,9	16,2±1,3	16,8±1,4
ФХ	41,4±1,3	38,5±1,4	38,6±1,4	39,6±2,2	57,6±2,4	59,3±1,8	60,4±2,6	61,5±2,8
СМ	14,2±1,1	17,2±1,03	15,9±0,8	15,4±0,7	10,4±0,95	11,5±1,2	9,7±0,8	12,3±1,3
ФС	11,6±0,5	9,2±1,4	9,8±1,1	9,4±0,8	7,2±0,6	7,1±0,5	8,3±0,7	8,8±0,6
ЛФЭА	1,1±0,3	1,3±0,2	1,4±0,5	1,5±0,3	3,2±0,2	3,8±0,4	4,1±0,3	3,7±0,35
ЛФХ	1,4±0,4	1,4±0,03	1,2±0,3	0,8±0,07	3,4±0,4	4,1±0,3	4,5±0,6	4,2±0,4
ФИ	6,1±0,7	7,2±0,7	7,5±0,8	6,5±0,5	0,9±0,05	3,5±0,2	3,9±0,5	3,7±0,3
КЛ	0,5±0,1	0,6±0,07	0,5±0,12	0,5±0,05	0,9±0,05	0,8±0,04	0,9±0,06	0,8±0,03

Установлено, что в опытной группе животных Л-655-2-100 к окончанию подострого опыта приводил к снижению текучести (коэффициента эксимеризации пирена) цитоплазматических мембран клеток крови по сравнению с контрольной группой животных. Этому процессу в большей степени были подвержены эритроцитарные мембраны, в которых значительные изменения установлены в липидном бислое и в зоне белок-липидных контактов. В зависимости от дозы воздействия Л-655-2-100 текучесть мембран снижалась до 50 % (табл. 4).

Таблица 4. Влияние Л-655-2-100 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на текучесть (коэффициент эксимеризации) плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов (M±m)

Показатель	Контроль	Л-655-2-100
Лимфоциты		
белок-липидные контакты	3,78±0,19	1,84±0,07
липидный бислой	3,58±0,12	1,90±0,08
Эритроциты		
белок-липидные контакты	2,93±0,09	1,54±0,03
липидный бислой	2,88±0,05	1,65±0,04

В лимфоцитах снижение текучести мембран затрагивало преимущественно липидный бислой и было максимальным под воздействием дозы 1/10 ДЛ₅₀. Кроме того, следует отметить, что испытуемый ксенобиотик повышал и погруженность белков в липидный бислой мембран эритроцитов и лимфоцитов. В большей мере эти изменения касались мембран эритроцитов.

Установленные нарушения структурно-функционального состояния мембран можно экстраполировать на активность мембра-

ноструктурированных ферментов, выполняющих важную транспортную функцию субстратов обмена, а также ионов металлов, что является прогностически значимым показателем изменения внутриклеточного метаболизма под воздействием изучаемого препарата.

Исследование интенсивности флуоресценции 1-анилино-8-нафталинсульфата (1,8-АНС-флуоресцентный зонд) в лимфоцитах и эритроцитах, отражающей изменение поверхностного заряда плазматических мембран, выявило существенное ее снижение в опытных группах животных. Падение уровня флуоресценции может свидетельствовать о том, что исследуемое вещество способно приводить к развитию гиперполяризации клеточных мембран и изменению их физико-химических свойств. В зависимости от дозы воздействия уменьшение интенсивности флуоресценции находилось в интервале от 32 до 94 %.

Анализ литературы показывает, что снижение флуоресценции может быть связано с увеличением полярности мембран за счет дегидратации белковых молекул и накоплением воды в мембранных структурах [14].

Пероральное поступление в организм белых крыс оксиэтилированного ксилита в дозе 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ стимулировало окислительную модификацию белков, которая подтверждалась повышением содержания в сыворотке крови альдо- и кетогидразонов. Так, при поступлении Л-655-2-100 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ содержание 2,4-ДНФ-А (λ=370 нм) в контрольной группе составляло 21,65±1,73; в опытной – 44,32±2,16; 2,4-ДНФ-К (λ=370 нм) – соответственно 25,60±2,30 и 47,54±3,25.

Эти данные убедительно доказывают, что исследованный ксенобиотик активизирует перекисное окисление не только липидов, но и белковых структур. Длительное воздействие

Л-655-2-100 в условиях подострого опыта сопровождалось глубокими нарушениями физико-химических свойств мембран, в том числе ионной проницаемости. Оксигенированный ксилит повышал в испытанных дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ самопроизвольный и индуцированный валиномицином выход ионов K⁺ из эритроцитов, что также в комплексе с ранее обнаруженными изменениями свидетельствовало о нарушении структурно-функциональной организации их мембран (табл. 5). Потоки самопроизвольного выхо-

Таблица 5. Влияние Л-655-2-100 на самопроизвольный и индуцированный валиномицином выход ионов K⁺ из эритроцитов, (M±m) мкМ K⁺/мин·10⁶ эритроцитов

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
Скорость самопроизвольного выхода ионов K ⁺	0,510±0,028	6,72±0,25
Скорость индуцированного валиномицином выхода ионов K ⁺	6,30±0,17	15,84±1,35
Суммарное количество ионов K ⁺ на 1 млн эритроцитов	17,65±1,48	92,76±3,57

да ионов K⁺ возрастали в сравнении с контрольной группой в 5–10 раз в зависимости от дозы воздействия. Было установлено, что Л-655-2-100 более интенсивно влиял именно на самопроизвольный выход ионов K⁺ из эритроцитов. В меньшей степени ксенобиотик изменял скорость индуцированного валиномицином выхода ионов K⁺, при котором показатели в опытной группе превышали контроль только в 2,0–2,3 раза.

Литература

1. Шлапак И.П. Острые отравления: актуальность и современное состояние в Украине: Матер. науч.-практ. конф. «Организация токсикологической помощи в Украине». Киев, 20-21 мая 2002 г. К., 2002: 107–113.
2. Жуков В.И., Резуненко Ю.К., Зайцева О.В. Тормозные и гидравлические жидкости. Гигиенические аспекты охраны окружающей и производственной среды. Харьков, 1999. 255 с.
3. Зайцева О.В. Поверхностно-активные вещества как стимуляторы свободнорадикальных процессов. Environment & Health (Довкілля та здоров'я) 2000; 2(13): 8–11.
4. Курляндский Б.А. Медицинские проблемы химической безопасности России в аспекте современных международных тенденций. Соврем. пробл. токсикологии 2002; 3: 31–34.
5. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Сокол К.М. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза. Белгород: Белвитамины, 2001. 523 с.
6. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. Харьков: Торнадо, 2000. 437 с.
7. Зайцева О.В., Жукова Н.В., Броше Е.А. Состояние свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и белков при псориазе. Эксперим. і клінін. медицина 2002; 4: 86–89.
8. Пат. 496578/25UA РФ. Устройство для регистрации при комнатной температуре люминесценции биологических мембран. В.М. Абашин, Н.Г. Сергиенко, В.И. Жуков и др.; Опубл. 20.03.95. Бюл. № 8.
9. Дубинина Е.Е., Бурмистрова Р.О., Хадив Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белка, методы ее определения. Вопросы мед. химии 1996; 41, 1: 24–26.
10. Vasnovsky V.E., Terekhova N.A. URTIC of phospholipids micstures containing phosphotidyl glycerol. J. High Res. Chromatog. 1979; 2, 11: 671–672.
11. Brockhuse R.M. Phospholipide of erythrocytes and hepatocytes. Clin. Biochem. 1974; 14,3: 157–158.
12. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. М.: Мир, 1981; Т.1. 616 с.; Т.2. 557 с.
13. Губский В.И., Проценко В.Н. Некоторые замечания к методике определения натрия и калия в эритроцитах. Лаб. дело 1974; 9: 70–72.
14. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
15. Ваикатова В.Г., Косачева Е.С., Микоян В.Д. Прямое измерение окиси азота в мозге крыс методом электронного парамагнитного резонанса при различных конвульсиях. Докл. РАН 1996; 348, 1: 119–120.

Выводы

1. В условиях подострого перорального воздействия Л-655-2-100 в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ стимулирует свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков.

2. Л-655-2-100 в указанных дозах способен нарушать физико-химические характеристики и структурно-функциональные свойства цитоплазматических мембран: полярность, проницаемость, текучесть, гидрофобный объ-

ем, что неизбежно влечет за собой изменение внутриклеточного метаболизма и формирование дистрофических и деструктивных изменений в различных органах и тканях.

3. Ксенобиотик в дозе 1/10000 ДЛ₅₀, что составляет 3,29 мг/кг массы животных, не оказывает влияния на структурно-функциональные и физико-химические свойства мембран эритроцитов, спленоцитов, лимфоцитов и гепатоцитов.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦИТОПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН ПРИ СУБХРОНІЧНІЙ ТОКСИЧНІЙ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН ОКСИЕТИЛОВАНОГО КСИЛІТУ Л-655-2-100
О.В. Зайцева, В.О. Телегін, В.І. Жуков, О.П. Мещерякова, А.С. Моїсєнко, О.Ю. Лаврент'єва, С.В. Перепадя

В підгострому токсикологічному експерименті на білих щурах популяції Вістар вивчався вплив оксиетилovanого ксиліту Л-655-2-100 на стан мембранних фракцій фосфоліпідів, іонну проникність (за швидкістю вільного та індукovanого виходу іонів K^+) та плинність (за коефіцієнтом ексимеризації пірену) плазматичних мембран еритроцитів, лімфоцитів, гепатоцитів, спленоцитів, а також вільнорадикальні (ВР) процеси, перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків (ПОБ). Виявлено, що Л-655-2-100 в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 DL_{50} може порушувати фізико-хімічні характеристики та структурно-функціональні властивості цитоплазматичних мембран, стимулює ВР-процеси, ПОЛ і ПОБ. Доза 1/10000 DL_{50} (3,29 мг/кг) є недіючою.

Ключові слова: токсикологія, ксенобіотик, цитоплазматичні мембрани.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF CYTOPLASMATIC MEMBRANES UNDER SUBCHRONIC TOXIC INFLUENCE OF OXYETHILIC XYLETE L-655-2-100 ON ORGANISM OF WARM-BLOODED ANIMALS
O.V. Zaytseva, V.A. Telegin, V.I. Zhukov, O.P. Meshcheryakova, A.S. Moiseenko, O.Yu. Lavrentieva, S.V. Perepadya

In subacute toxicologic experiment on the white Wistar rats it was investigated the effect of oxyethyllic xylete L-655-2-100 on the state of membrane phospholipid fractions, ionic permeability (velocity of free and induction exite of K^+) and the fluidity (by coefficient of the pirenic eximerization) of lymphocyte, erythrocyte, hepatocyte, splenocyte plasmatic membranes as well as free-radical processes, peroxidation of lipids and proteins. It was elicited L-655-2-100 in doses of 1/10, 1/100, 1/1000 DL_{50} can breach physical-chemical characteristics and structural-functional properties of cytoplasmatic membranes, stimulates free-radical processes, speed up the protein- and lipoperoxidation. Dose of 1/10000 DL_{50} (3.29 mg/kg) is uneffect.

Key words: toxicology, xenobiotic, cytoplasmatic membranes.

Поступила 21.03.07

ТОКСИЧНЫЕ СИНЕ-ЗЕЛЕННЫЕ ВОДОРОСЛИ И ПРОДУКТЫ ИХ РАСПАДА В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ: ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ МАТЬ–ПЛОД (ПЕРВИЧНЫЕ ИТОГИ)

И.А. Тихая, Г.И. Губина-Вакулик, И.И. Яковцова*

Харьковская академия последипломного образования

**Харьковский государственный медицинский университет*

В эксперименте на крысах популяции Вистар показано наличие ксенобиотической нагрузки на плод при введении беременным животным взвеси цианобактерий, приготовленной из материала «цветения» водоемов. Гормональное исследование экспериментальных животных позволило сделать вывод о моделировании экологического стресса. Сравнительный статистический анализ акушерского аспекта в двух городских популяциях, получающих воду из открытого водоема и артезианской скважины, подтвердил вероятность предполагаемого отрицательного влияния цианобактерий и их метаболитов на мать и развивающийся плод.

Ключевые слова: цианобактерии, питьевая вода, мать, плод.

Неблагоприятные внутриутробные условия, которые могут быть проявлением не только болезни матери, но и неблагоприятных внешнематеринских условий, обуславливают развитие патологии новорожденных и детей первых лет жизни, кроме того являются риск-фактором снижения адаптационных возможностей особи в целом или отдельных систем и органов во внеутробном онтогенезе. Синцитиокапиллярная мембрана в плаценте является фильтром для веществ, циркулирующих в материнской крови. Однако поступление токсичных веществ в кровотоки плода вполне возможно ввиду токсического или гипоксического повреждения элементов плацентарного барьера и повышения его проницаемости.

Водные объекты Украины загрязнены преимущественно соединениями азота, нефтепродуктами, тяжелыми металлами. Ведущими поставщиками азотных соединений на сегодняшний день являются сине-зеленые водоросли, или цианобактерии, которых насчитывается более 2 тыс. видов [1]. В последние годы данные о сине-зеленых водорослях дополнены хорошо документированными сведениями о воздействии на здоровье людей и животных токсинов, продуцируемых токсичными цианобактериями, заселяющими различные резервуары и реки с возникновением их «цветения» [2, 3]. Исследователи в различных регионах мира отмечают токсические эффекты экстрактов тех или иных видов цианобактерий [4].

В 1995–2000 гг. в г. Комсомольске Полтавской области регистрировались вспыш-

ки летнего типа экзогенного альвеолита, связь которого с размножением токсичных цианобактерий в водохранилище доказана исследованиями сотрудников Харьковского научно-исследовательского института экологии.

Фундаментальных исследований по влиянию цианобактерий наших водоемов на функциональную систему мать–плацента–плод в доступной литературе нет.

Цель данного исследования – доказать экспериментально и обосновать статистически вероятность отрицательного влияния содержащихся в питьевой воде цианобактерий на систему мать–плод.

Материал и методы. Исходя из предварительных наработок НИИЭкологии (г. Харьков) по изучению распространения в Украине очагов «цветения» пресной воды при наличии водозабора такой воды и поставки ее в водопроводную сеть, выбрали два районных центра Харьковской области: г. Чугуев (водозабор из открытого источника с наличием в воде цианобактерий) и г. Богодухов (в водопроводную сеть подается артезианская вода). Проанализированы статистические отчеты районных служб здравоохранения, поданных в Харьковский областной отдел здравоохранения, о результатах родов в 2001–2004 гг. [5].

Для подтверждения возможности объяснения обнаруженных различий наличием цианобактерий и продуктов их распада в питьевой воде поставлен эксперимент на крысах популяции Вистар. Самки ежедневно получали через желудочный зонд взвесь

цианобактерий, собранных сотрудниками НИИ экологии во время «цветения» воды в водоемах. Использовали две концентрации (250 и 50 г/м³) – в кипяченом и некипяченом виде. Через 1 мес самок подсаживали к самцам. Во время вынашивания потомства продолжали осуществлять затравку. После рождения потомства животных вывели из эксперимента путем декапитации. Кровь и ткань некоторых органов исследовали биохимическими методами. Ткани печени, почек, тимуса, селезенки, гипофиза, эпифиза, головного мозга крыс-родильниц и новорожденных крысят изучали морфологическими методами [6–10].

Данная статья является попыткой обобщения многочисленных данных, полученных экспериментально и при анализе статистических результатов, описанных более подробно в публикациях, указанных выше.

Результаты и их обсуждение. По данным отчетов, представленных в Харьковский областной отдел здравоохранения, в Чугуеве чаще, чем в Богодухове, диагностируются анемия беременных, заболевания щитовидной железы, чаще происходят самопроизвольные аборт и преждевременные роды, во время родов чаще развиваются аномалии родовой деятельности, выше показатель перинатальной смертности, при этом больше относительное количество детей с массой тела менее 1999 г и меньше – с массой тела более 3500 г. Описываемые в городских популяциях районного масштаба различия в течении беременности и результатах родов могут быть обусловлены именно отрицательным влиянием цианобактерий в питьевой воде в Чугуеве.

Данные проведенного нами эксперимента свидетельствуют о том, что сине-зеленые водоросли оказывают токсическое действие на организм самок и потомства, вызывают изменения обменных процессов в тканях печени и почек. Отмечается дозозависимый эффект действия водорослей: изменения показателей интоксикации и уровней интерлейкинов более выражены у самок и крысят в группах с применением больших доз как в некипяченом, так и кипяченом виде. По всей видимости, кипячение воды имеет значение, снижая токсическое воздействие: в группе самок с использованием большой дозы в некипяченом виде имеются признаки нарушения функции почек, в то же время в группе самок с использованием большой дозы в кипяченом виде этих признаков нет.

Внутрижелудочное введение самкам крыс воды с добавкой цианобактерий приводит к снижению синтеза белка в печени и активации синтеза триглицеридов. Изменения

в содержании холестерина носят разнонаправленный характер: оно увеличено у самок при потреблении некипяченой воды с большой дозой цианобактерий, снижено у самок при потреблении кипяченой воды с большой и малой дозами цианобактерий. С особенностями синтеза белков и липидов в печени экспериментальных животных связан пониженный уровень ЛПВП в крови самок, получавших большие дозы в обоих вариантах. В почках самок-родильниц в этих условиях также происходит снижение синтеза белка, изменения более выражены у самок тех же групп. У них же отмечается нарушение протекания энергетических процессов.

Изучение микроскопических особенностей органов крыс-родильниц показало, что у животных всех основных групп имеются проявления, характерные для действия токсического фактора, увеличивающегося по мере повреждения в ряду: малая доза, кипяченая вода → малая доза, некипяченая вода → большая доза, кипяченая вода → большая доза, некипяченая вода. Отмечено развитие интерстициального гепатита, интерстициального нефрита, интерстициального альвеолита в легких в связи с наличием васкулита. Кроме того, выявлено уменьшение количества нейронов в тканях головного мозга с нарастанием феномена замещающего глиоза. Морфофункциональные изменения эпифиза мозга, гипофиза и надпочечников свидетельствуют о состоянии хронического стресса у животных, что можно считать проявлением модели экологического стресса. В органах иммуногенеза происходит в начале указанного ряда групп стимуляция лимфоцитопоэза, в конце, особенно при потреблении некипяченой воды с большой дозой цианобактерий, их истощенность в связи с чрезмерной ксенобиотической нагрузкой, что коррелирует с обнаружением в тканях печени, почек, легких объемных макрофагально-лимфоцитарных инфильтратов.

Затравка самок во время вынашивания потомства цианобактериями влияет на обмен веществ у потомства. В печени новорожденных крысят снижена активность фермента, осуществляющего транспорт аминокислот в гепатоциты, увеличено содержание холестерина и триглицеридов, что может свидетельствовать о нарушении синтеза липопротеидов. В почках новорожденных крысят активированы синтез белка и энергетические процессы, что может косвенно свидетельствовать об активации метаболизма в ткани.

При микроскопическом изучении тканей разных органов новорожденных крысят обнаружены признаки внутриутробного повреждения печени (дискомплексація трабекул,

гидропическая и липидная дистрофия гепатоцитов, появление апоптотических телец) при понижении содержания гликогена в цитоплазме и уменьшении количества полиплоидных ядер гепатоцитов только в группах с потреблением некипяченой взвеси цианобактерий. Существенное повреждение канальцевого эпителия почек наблюдается при увеличении содержания цианобактерий в воде и ее потреблении без кипячения. В легких потомков в том же ряду групп происходит повреждение стенок сосудов, особенно микроциркуляторного русла, с отеком межальвеолярных перегородок и постепенно возрастающей степенью макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации.

Появление признаков ускорения внутриутробного развития надпочечников новорожденных при потреблении воды с большими дозами цианобактерий отражает стрессовое состояние плодов, обусловленное токсической нагрузкой, тогда как в группах с использованием малых доз цианобактерий наблюдается некоторое торможение развития и морфофункционального состояния надпочечников новорожденных крысят. Морфофункциональное состояние половых желез (яичников и семенных желез) новорожденных крысят обратно коррелирует с морфофункциональным состоянием надпочечников, то есть большая доза цианобактерий (кипяченая и некипяченая взвесь), потреб-

ляемая крысой-матерью во время вынашивания, приводит к гипоплазии половых желез и торможению их развития.

Только большая доза цианобактерий обусловила развитие заметных микроскопических изменений в тимусе новорожденных крысят, причем при кипячении взвеси цианобактерий развивается акцидентальная трансформация 1–2-й ст., а при отсутствии кипячения – акцидентальная трансформация 3–4-й ст., то есть кипячение значительно уменьшает антигенную нагрузку на плод. В селезенке тех же групп животных отмечена адекватная гиперплазия лимфоцитов лимфоидных фолликулов с явлениями их плазматизации.

Выводы

Экспериментальное исследование влияния присутствия цианобактерий в питьевой воде на систему «мать–плод» подтверждает развитие у крысы-родильницы и у новорожденных крысят разнообразных метаболических и структурных повреждений, снижающих адаптационные возможности.

Полученные статистические и экспериментальные результаты указывают на необходимость широкого, комплексного изучения влияния цианобактерий, содержащихся в питьевой воде, на систему «мать–плацента–плод» у человека и разработки мер профилактики отрицательных воздействий.

Литература

1. Золотухин И.А., Еропкин К.И., Шеховцов В.П. и др. Получение и использование микроводорослевого биоциноза для осветления шахтных вод. Биотехнология 1991; 2: 53–56.
2. Занина В.В. Цианобактерии и их токсинообразующая способность: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. К., 1986. 23 с.
3. Fitzgerald D.J., Burch M.D., Cunliffe D.A. Development of health alerts for cyanobacteria and related toxins in drinking water in South Australia. Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.) 1999; 14, 1: 203–209.
4. Кармайкл В.В., Чернаенко В.М. Токсины сине-зеленых водорослей (цианобактерий). Успехи соврем. биологии 1992; 2: 216–224.
5. Тихая И.А., Губина-Вакулик Г.И., Плитень О.Н. Статистический анализ особенностей течения беременности и результатов родов при использовании питьевой воды с примесью цианобактерий. Теор. і експерим. мед. 2006; 3–4: 15–18.
6. Горбач Т.В., Тихая И.А., Дмитриева Е.А. и др. Влияние биологически активных веществ сине-зеленых водорослей на содержание некоторых гормонов в сыворотке крови крыс-самок и новорожденных крысят линии Вистар. Вісн. пробл. біол. і мед. (Полтава) 2005; 2, 3: 103–106.
7. Губина-Вакулик Г.И., Тихая И.А. Эпифизарные структурные проявления адаптации к поступлению в организм цианобактерий: Тез. докл. 7-й Всерос. конф. «Нейроэндокринология-2005» С.-Петербург, 19–21 апреля 2005 г. СПб., 2005: 56–57.
8. Тихая И.А., Яковцова И.И., Горголь Н.И. Влияние цианобактерий на морфофункциональное состояние печени и почек в эксперименте. Буков. мед. вестник 2004; 3–4: 285–287.
9. Тихая И.А., Сорокина И.В., Яковцова И.И. Влияние цианобактерий естественных водоемов на морфофункциональное состояние органов иммунной системы беременных крыс. Ультразвукова перинатальна діагностика (Харків) 2004; 17: 117–121.
10. Яковцова А.Ф., Тихая И.А., Губина-Вакулик Г.И. Цианобактерии водоемов и экологический стресс. Патология 2005; 2, 1: 23–27.

ТОКСИЧНІ СИНЬО-ЗЕЛЕНІ ВОДОРОСТІ ТА ПРОДУКТИ ЇХ РОЗПАДУ В ПИТНІЙ ВОДІ: МОЖЛИВИЙ ВПЛИВ НА СИСТЕМУ МАТИ–ПЛІД (ПЕРВИННІ ВИСНОВКИ)***І.А. Тиха, Г.І. Губіна-Вакулук, І.І. Яковцова***

В експерименті на щурах популяції Вістар показана наявність ксенобіотичного навантаження на плід при введенні вагітним тваринам суспензії ціанобактерій, виготовленої із матеріалу «цвітіння» водоймищ. Гормональне дослідження експериментальних тварин дозволило зробити висновок про моделювання екологічного стресу. Порівняльний статистичний аналіз акушерського аспекту в двох міських популяціях, що одержують воду із відкритого водоймища та артезіанського джерела, підтвердив вірогідність негативного впливу ціанобактерій та їх метаболітів на мати і плід.

Ключові слова: ціанобактерії, питна вода, мати, плід.

TOXIC BLUE-GREEN ALGAS AND PRODUCTS THEIR DEGENERATION: POSSIBLE INFLAMMATION ON SYSTEM OF GRAVIDA–FETUS (INITIAL RESULT)***І.А. Тихаја, Г.І. Губіна-Вакулук, І.І. Яковцова***

Presence of a xenobiotic action on the fetus due to getting of cyan bacteria by pregnant rats Wistar was shown. The hormonal investigation of the experimental material gives the possibility to make the conclusion about a model of ecologic stress. The comparative statistic analysis of an obstetric aspect in the two town populations that get water from an opened reservoir and artesian spring confirmed the possibility of presupposed negative influence of cyan bacteria and its metabolites on a mother and developing fetus.

Key words: cyan bacteria, drinking water, mother, fetus.

Поступила 21.05.07

НОВЕ В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ЕКСПЕРТИЗІ ОТРУЄННЯ АЛКОГОЛЕМ

*Л.М. Дереча, В.В. М'ясоєдов**Харківський державний медичний університет*

Визначено вміст макро- і мікроелементів (натрію, калію, кальцію, магнію, цинку і міді) в органах і тканинах осіб, померлих від отруєння етиловим алкоголем. За допомогою евристичного концептуального моделювання показано системні зв'язки між параметрами в секційному матеріалі різних органів і тканин. Встановлено можливість використання результатів дослідження вмісту цих макро- і мікроелементів як додаткового діагностичного критерію отруєння етиловим алкоголем.

Ключові слова: отруєння етиловим алкоголем, макроелементи, мікроелементи.

Смерть від отруєння етиловим алкоголем у судово-медичній практиці посідає провідне місце серед інших видів смерті при екзогенних інтоксикаціях [1, 2]. Однак і дотепер діагностика смерті від отруєння етиловим алкоголем залишається складною, оскільки недостатньо розроблена та ґрунтується на застарілих традиційних методах [3, 4]. З'ясування біохімічних механізмів дії етанолу на організм людини дає можливість розробити біохімічні методи вдосконалення діагностики смерті від отруєння етиловим алкоголем у судово-медичній практиці.

Метою роботи було визначення вмісту макро- і мікроелементів в організмі людини за умов впливу етанолу. Для реалізації поставленої мети вирішували такі завдання: визначення вмісту макро- і мікроелементів (калію, натрію, кальцію, магнію, цинку і міді) в органах і тканинах осіб, померлих від отруєння етанолом; розробка додаткових критеріїв діагностики смерті від отруєння етанолом.

Матеріал і методи. Досліджували органи і тканини 38 чоловіків віком 29–67 років, померлих від отруєння етанолом (концентрація етанолу в крові становила від 2,41 до 8,76 ‰), яке розвилось на фоні тривалої алкогольної інтоксикації. Контролем були органи і тканини 14 практично здорових осіб чоловічої статі, які загинули від несумісних з життям механічних ушкоджень (черепно-мозкової травми), віком 35–65 років, у крові яких етанол не був виявлений. Об'єктом дослідження були кров, печінка, серце, нирки, селезінка, легені, головний мозок і волосся. Одержану негемолізовану сироватку крові (0,1 мл) доводили до 10 мл бідистильованою водою і в таких розведеннях визначали вміст калію, натрію, кальцію і магнію. При визначенні вмісту цинку і міді до наявної сироватки крові доливали 20%-вий розчин трихлороцтової кислоти (1 : 4) та центрифугували при 25 с⁻¹ протягом 20 хв. Одержану

надосадову рідину відбирали і використовували в подальшій роботі.

Печінку, легені, головний мозок, селезінку, нирки, серце, волосся піддавали попередньому мокрому озоленню і екстрагуванню, для чого наважки по 300–400 мг поміщали в к'ельдалевські колби, доливали 4 мл концентрованої сірчаної кислоти і 0,25 мл перегнаної азотної кислоти та проводили озолення при 400 °С до повного знебарвлення рідини. Одержаний прозорий розчин переносили в мірні центрифужні пробірки і доводили бідистилятом загальний об'єм до 10 мл, надалі використовуючи для визначення макро- і мікроелементів. Вміст макро- і мікроелементів в органах і тканинах визначали методами атомно-абсорбційної спектрофотометрії з використанням спектрофотометра «Сатурн-3» (для Са, Mg, Zn, Cu) і полуменевої фотометрії з використанням фотометра полуменевого аналізатора рідини ПАЖ-2 (для К, Na) [5]. Статистичний аналіз виконано за допомогою t-критерію Стьюдента з попереднім визначенням нормальності розподілу варіант [6].

Результати. Встановлено, що в сироватці крові померлих від отруєння етанолом підвищився рівень Na на 21,9 %, Са на 18,5 % і Cu на 29,0 % та знизився рівень К на 11,3 %, Mg на 14,5 % і Zn на 15,8 % порівняно з контрольною групою (таблиця). Співвідношення Na/К, Са/Mg і Cu/Zn були вище за показники контрольної групи відповідно на 44,1; 44,8 і 75,0 %.

Аналіз результатів досліджень свідчить, що більш інформативним показником є співвідношення концентрацій елементів у сироватці крові порівняно з їхніми абсолютними значеннями. Так, співвідношення Na/К становило 34,03, Са/Mg – 4,18, Cu/Zn – 1,36, що було вище, ніж у контролі, відповідно в 1,44; 1,44 та 1,68 раза. Отже, співвідношення Na/К, Са/Mg і Cu/Zn у сироватці крові осіб, померлих від отруєння етанолом, було підвищено порівняно з контролем.

Вміст макро- і мікроелементів у сироватці крові осіб, померлих від отруєння етанолом

Елемент	Групи	
	контрольна (n=14)	померлі від отруєння етанолом (n=38)
Макро-, ммоль/л		
К	5,31±0,29	4,71±0,20
Na	125,13±10,61	160,27±5,80
Ca	3,61±0,29	4,43±0,20
Mg	1,24±0,05	1,06±0,03
Мікро-, мкмоль/л		
Zn	23,07±1,44	19,43±0,80
Cu	18,77±1,00	26,44±0,95

Примітка. $p < 0,05$.

Найсуттєвішими були зниження рівнів Ca і Zn відповідно на 20,0 і 12,3 % у серці, зниження рівнів Mg і Zn відповідно на 25,3 і 18,7 % у легенях, зниження рівня Zn на 18,4 % і підвищення рівня Ca на 15,5 % у печінці, зниження рівнів Mg, Cu і Zn відповідно на 26,0; 22,5 і 12,7 % у нирках, підвищення рівня Ca на 15,3 % і зниження рівнів Cu і Zn відповідно на 28,2 і 18,1 % у селезінці, зниження рівня Cu на 25,0 % у головному мозку, підвищення рівнів Cu і Ca відповідно на 26,6 і 19,1 % і зниження рівня Zn на 21,3 % у волоссі.

Причиною змін вмісту макро- і мікроелементів та активності металоферментів в організмі під дією токсичних чинників, у тому числі етанолу, можуть бути певні зміни у біологічних мембранах і мембранних процесах. Це підтверджується даними про мембранотропний характер дії етанолу [7–10].

Зміни вмісту макро- і мікроелементів є системним аспектом відгуку організму на дію етанолу, що пов'язано з процесами підтримання динамічної рівноваги, котрі визнача-

ють гомеостаз, і чинниками їхнього порушення. Динамічний характер процесів гомеостазу в багатьох випадках недостатньо інформативно презентується за значеннями окремо взятих параметрів, які визначались на певний момент часу. Тому характер впливу етанолу на організм тварин і людини може бути охарактеризований системосукупністю (множиною) не тільки значень окремих параметрів вмісту макро- і мікроелементів, а й співвідношенням між ними.

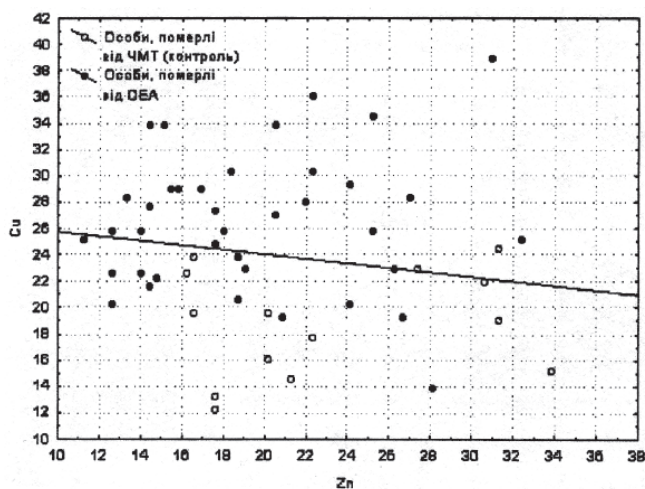
Евристичне концептуальне моделювання (ЕКМ) дозволяє досить швидко перевіряти робочі гіпотези щодо системних аспектів гомеостазу, які надають додаткові можливості відокремити корисну інформацію від тієї, що затемнює фізіологічну картину отруєння, а також відібрати з множини системних параметрів стійкі до посмертних змін і, як наслідок, перспективні для діагностики.

Робочі гіпотези генерувалися за допомогою евристичних концептуальних моделей, запропонованих авторами [11, 12], які інтерпретували до концентрації макро- і мікроелементів у секційному матеріалі. Ці гіпотези підтверджуються даними, наведеними на рисунку. Аналіз даних за критерієм Манна-Уїтні показує високу статистичну вірогідність ($p < 0,05$) ефектів, що спостерігаються.

Дані щодо співвідношення інших пар елементів також відповідають системним ефектам, які отримані в результаті ЕКМ.

Отже, за допомогою ЕКМ виділено системні зв'язки між параметрами в секційному матеріалі різних органів і тканин. Це переважно системні зв'язки пар елементів: Na/K, Ca/Mg і Cu/Zn. Визначено діагностично перспективні багатомірні простори ознак.

Таким чином, під час дії етанолу спостерігаються певні системні ефекти порушення гомеостазу. Вони є подібними для різних



Фазовий портрет співвідношень Cu/Zn у сироватці крові осіб, померлих від отруєння етанолом, порівняно з контрольною групою

процесів і параметрів гомеостазу і можуть бути описані простою й узагальненою логіко-математичною моделлю поведінки систем із зворотними зв'язками, яка може бути використана як інструмент генерації досить плідних робочих гіпотез.

Висновки

Встановлено, що такі органи і тканини, як печінка, селезінка, нирки, легені і волосся, можна відбирати як найбільш перспективні у подальшому для розробки способів діагностики, заснованих на системних підходах.

Системний підхід до означеної проблеми дає змогу знайти нові, обґрунтовані доказо-

вим науковим матеріалом підходи до розробки нових засобів діагностики смерті від отруєння етанолом. Перспективним інструментом системного підходу може стати евристичне концептуальне моделювання систем із зворотними зв'язками.

Статистична обробка експериментальних даних, яким можуть бути поставлені у відповідність результати евристичного концептуального моделювання, з побудовою відповідних робочих гіпотез і подальшою їх перевіркою для більш широкої інтерпретації одержаних результатів, є перспективним напрямком в біології і медицині.

Література

1. *Бондаренко В.В., Ханжин Р.В.* Анализ структуры острых отравлений алкоголем в Харьковском регионе за последние 13 лет (1992–2004). Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики: Матер. Міжнар. наук.-практ. конф. судових медиків та криміналістів, присвяченої 200-річчю кафедри судової медицини та основ права Харківського державного медичного університету (м. Харків, 14–16 вересня 2005 р.). Харків: ХДМУ, 2005: 80.
2. *Дунаєв О.В.* Вплив алкоголю на динаміку імунних показників крові померлих від ішемічної хвороби серця (ІХС) при встановленні давності настання смерті. Укр. суд.-мед. вісник 2000; 1: 36–38.
3. *Бондаренко В.В., Удянская А.П.* К вопросу о содержании сахара в крови трупов лиц, причина смерти которых была установлена как «отравление алкоголем». Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики: Матер. Міжнар. наук.-практ. конф. судових медиків та криміналістів, присвяченої 200-річчю кафедри судової медицини та основ права Харківського державного медичного університету (м. Харків, 14–16 вересня 2005 р.). Харьков: ХДМУ, 2005: 85–86.
4. *Смоляницкий А.Г., Маяцкая М.В.* Совершенствование экспертных исследований в результате согласованной стратегии применения биологических и молекулярно-генетических методов. Рос. био-мед. журн. 2003; 4: 88.
5. *Прайс В.* Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. М.: Мир, 1976. 355 с.
6. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высш. шк., 1990. 352 с.
7. *Семина И., Файзуллин Д., Ступишина Е.* Антиалкогольная активность ноотропных препаратов и физические свойства биомембран. Структура и динамика молекулярных систем. Харків, 2003; 2: 246–249.
8. *Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д., Глушков В.С.* Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу. Вопр. мед. химии 2001; 2: 8–10.
9. *Шабанов П.Д.* Основы наркологии. СПб.: Лань, 2002. 556 с.
10. *Шалабодов А.Д., Гусева Н.В.* Мембранные процессы и феномены: Учеб. пособие по биомембранам. Тюмень: Изд-во Тюмен. ун-та, 2001. 240 с.
11. *Беспалов Ю.Г., Жолткевич Г.Н., Носов К.В. ... Дереча Л.Н.* Генерирование гипотез с помощью эвристического концептуального моделирования адаптационных механизмов. Применение лазеров в медицине и биологии: Матер. XIII Междунар. науч.-практ. конф. (г. Николаев, 25–28 мая 2005 г.). Харьков: Контраст, 2005: 103–105.
12. <http://m-lab.nm.ru>, <http://www1.webng.com/mlab>.

НОВОЕ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

Л.Н. Дереча, В.В. Мясоедов

Определено содержание макро- и микроэлементов (натрия, калия, кальция, магния, цинка и меди) в органах и тканях лиц, умерших от отравления этиловым алкоголем. С помощью эвристического концептуального моделирования показаны системные связи между параметрами в секционном материале различных органов и тканей. Установлена возможность использования результатов исследования содержания этих макро- и микроэлементов как дополнительного диагностического критерия отравления этиловым алкоголем.

Ключевые слова: отравление этиловым алкоголем, макроэлементы, микроэлементы.

THE NEWEST IN JUDICIAL-MEDICAL EXAMINATION OF POISONING BY ALCOHOL

L.N. Derecha, V.V. Myasoedov

Maintenance of major elements and trace elements is certain (sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc and copper) in organs and tissue of persons deceased from poisoning by an ethyl alcohol. By the heuristic conceptual design is shown system communication between parameters in sectional material of different organs and tissue. Possibility of the use of results of research of maintenance of these major elements and trace elements is set as additional diagnostic criterion of poisoning by an ethyl alcohol.

Key words: poisoning by ethyl alcohol, major elements, trace elements.

Поступила 04.06.07

ТЕРАПІЯ

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИЙ, КАРДІОПРОТЕКТОРНИЙ
ТА АНТИАПОПТОТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ
КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ*Т.В. Ащеулова**Харківський державний медичний університет*

Обстежений 81 пацієнт з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що включення в комбіновану терапію бісопрололу і індапаміду забезпечило достовірне зниження систолічного та діастолічного АТ. Відзначено зменшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індексу ММЛШ та тенденцію до покращення систолічної функції ЛШ у пацієнтів при наявності гіпертрофії МЛШ. Знизився плазматичний рівень прозапального цитокіну ФНП- α , зріс його ендogenous антагоніст рФНП-Р1, зменшилась величина співвідношення ФНП- α /рФНП-Р1 та вміст sFasL в плазмі крові, що свідчить про здатність даної комбінації пригнічувати імунзапальну активність і попереджати ФНП-Р1-медійований та Fas-медійований шлях реалізації апоптозу у пацієнтів з АГ. Адекватний контроль АТ і ЧСС впродовж періоду спостереження, високий відсоток досягнення цільового АТ, регрес гіпертрофії МЛШ та покращення систолічної функції ЛШ, антиімунзапальний та антиапоптотичний ефекти визначають доцільність включення бісопрололу до комбінованої терапії у пацієнтів з АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, бета-адреноблокатори, апоптоз, фактор некрозу пухлин- α , розчинні рецептори фактора некрозу пухлин- α 1-го типу, sFasL.

Хронічна надлишкова активація симпатичної нервової системи, яка відіграє важливу роль у розвитку та стабілізації артеріальної гіпертензії (АГ), і посилена продукція прозапальних цитокінів призводять до руйнування кардіоміоцитів в результаті апоптозу [1–4]. При зменшенні кількості скоротливих елементів міокарда зростає навантаження на кардіоміоцити, які залишилися, що погіршує систолічну функцію [5–7]. Формування фіброзу на місці загиблих кардіоміоцитів збільшує жорсткість міокарда та погіршує діастолічну функцію. Крім того, гіперпродукція прозапальних цитокінів, а саме фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) є пусковим механізмом розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (МЛШ), яка, хоча і розглядається на початкових стадіях АГ як компенсаторна, є в той же час першим кроком до виникнення серцевої недостатності (СН) [8–10].

Запропонована у 80–90-х роках ХХ ст. так звана «нейрогуморальна модель» СН пояснює високу ефективність бета-адреноблокаторів (БАБ) та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) у покращенні структурно-функціональних властивостей

серця [11]. Хоча в літературі є значна кількість даних щодо антигіпертензивної ефективності та здатності БАБ у комбінації з препаратами основних класів для лікування АГ поліпшувати функціональний стан серцево-судинної системи, практично не вивченими залишаються питання про можливість впливу на такі ланки патогенезу АГ, як імунзапалення і апоптоз [12, 13].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження була оцінка клініко-гемодинамічної та антиапоптотичної ефективності включення кардіоселективного БАБ – бісопрололу до комбінованої терапії у пацієнтів з АГ.

Матеріал і методи. Обстежений 81 пацієнт з АГ, яким було проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. «Офісний» артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранкові часи в положенні пацієнта сидячи, у стані спокою, тричі з інтервалом 2 хв. Аналізували середнєарифметичне значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ). Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали одразу після другого вимірювання АТ. Ультразвукове дослідження серця проводилося на медичному автоматизованому діагностичному комплексі

«Radmir» (модель ТИ628А, Україна) в М- і В-режимах за загальноприйнятою методикою з визначенням наступних лінійних розмірів лівого шлуночка (ЛШ): кінцеводіастолічний розмір (КДР, см), товщина міокарда задньої стінки в діастолу (ТМЗС, см), кінцевосистолічний розмір (КСР, см), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП, см). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) обчислено за формулою Penn Convention

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \cdot [(\text{КДР} + \text{ТМЗС} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6.$$

Оскільки значною мірою величина ММЛШ залежить від маси тіла та росту, для більш точної її оцінки розраховували показник індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Значення ІММЛШ, що перевищувало 125 г/м² у чоловіків та 110 г/м² у жінок, вважалося ознакою гіпертрофії міокарда ЛШ [11]. Показник відносною товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ), як більш інформативний параметр, що характеризує геометричні зміни ЛШ, розраховували за формулою

$$\text{ВТСЛШ} = (\text{ТМЗС} + \text{ТМШП}) / \text{КДР}.$$

Значення ВТСЛШ, що перевищує 0,45, свідчить про значне потовщення стінок ЛШ по відношенню до розміру його порожнини.

На підставі визначених лінійних розмірів ЛШ розраховано показники об'єму ЛШ, які значною мірою характеризують стан систолічної функції: кінцеводіастолічний об'єм (КДО, мл), кінцевосистолічний об'єм (КСО, мл), ударний об'єм (УО, мл), хвилинний об'єм (ХО, л/хв), фракцію викиду (ФВ, %). Отримані об'ємні показники (КДО, КСО, УО) індексували по відношенню до площі поверхні тіла. Крім того, обчислювали серцевий індекс (СІ, л/м² за хв) як відношення ХО до площі поверхні тіла.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів (2004 р.) і Європейським товариством артеріальної гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіології (ESC) [11]. Функціональний клас пацієнтів визначали згідно з критеріями NYHA.

Рівні ФНП- α та рФНП-Р1 у плазмі крові пацієнтів визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів ProCon TNF α («Протеиновый контур», С.-Петербург, Россия), sTNF-RI EASIA (BioSource Europe S.A., Belgium). Згідно з методиками, рівень ФНП- α у здорових осіб не перевищує 50 пкг/мл; рівень рФНП-Р1 коливається від 0,3 до 2,9 нг/мл при середньому значенні у 129 здорових осіб (1,2 \pm 0,6) нг/мл. Вміст sFasL у плазмі крові визначено тест-систе-

мою «Human sFas Ligand ELISA» (Bender MedSystems, Vienna, Austria).

Критерії включення до дослідження: пацієнти з есенціальною АГ, яким було призначено кардіоселективний бета1-адреноблокатор – бісопролол 5–10 мг/добу, добову дозу якого підбирали шляхом повільного безперервного титрування, починаючи з малих доз (1,25 мг/добу). Поступово дозу збільшували до такої, що максимально переноситься під контролем клінічних показників, передусім рівня АТ та ЧСС. П'ятдесят сім пацієнтів отримували діуретики (індапамід 2,5 мг/добу), 15 – антагоністи кальцію (амлодипін 5–10 мг/добу або лацидипін 2–4 мг/добу), 24 – інгібітори АПФ (еналаприл 5–10 мг/добу) та 6 – антагоністи рецепторів ангіотензину II (кандесартан 4–8 мг/добу). Клініко-гемодинамічну ефективність лікування оцінювали через 1, 4 та 12 тижнів. Терапія вважалася ефективною при досягненні у кінці періоду спостереження цільового «офісного» АТ 140/90 мм рт. ст. та нижче. Призначення даної терапії не викликало небажаних побічних ефектів, які б вимагали відміни препаратів.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: наявність вторинної АГ, супутньої онкопатології, гострих і хронічних запальних захворювань, цукрового діабету та порушень серцевого ритму і провідності.

Обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики. Достовірність розбіжностей визначали за допомогою парного t-критерію Стьюдента, парного критерію Вілкоксона та критерію згоди χ^2 .

Результати та їх обговорення. Під нашим спостереженням знаходилися пацієнти середнім віком (53,48 \pm 1,98) року (від 25 до 71 року). Тривалість АГ коливалася в широких межах – від 1 місяця до 35 років, у середньому (9,77 \pm 0,90) року. І стадію АГ відзначено у 6 пацієнтів [(8 \pm 3) %], II – у 63 [(77 \pm 5) %], III – у 12 [(15 \pm 5) %]. За ступенем підвищення АТ спостерігався наступний розподіл: АГ I ст. виявлено у 19 пацієнтів [(23 \pm 5) %], II – у 39 [(49 \pm 6) %] та III ступеня – у 23 [(28 \pm 5) %].

Призначення медикаментозного лікування, що включало застосування бісопрололу в комбінації з препаратами інших класів привело до покращення функціонального стану пацієнтів по закінченні періоду спостереження (табл. 1).

Вже через тиждень відзначено суттєве зниження рівня САТ, ДАТ і ЧСС, $p < 0,05$, згідно з парним t-критерієм Стьюдента (табл. 2). Наприкінці періоду спостереження (через 12 тижнів) середнє значення САТ зменшилося на 44,30 мм рт. ст. (25,38 %), ДАТ – на

Таблиця 1. Зміни функціонального класу (ФК) пацієнтів (НУНА) в динаміці лікування

НУНА ФК	До лікування		Після лікування	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
I	3	4±2	20	24±5
II	40	49±6	49	61±5
III	32	39±6	12	15±5
IV	6	8±3	0	0

динаміки, за даними ехокардіографічного дослідження, яке було проведено у 70 пацієнтів з АГ, наведено у табл. 3.

В результаті 12-тижневого комбінованого лікування з включенням бісопрололу відзначено достовірне зниження КДР, КДО, ММЛШ, ІММЛШ, ХО, СІ, що притаманно препаратам цього класу. Середнє значення ФВ незначно (2,61 %), але достовірно збільшилося. Практично не змінилися наступні параметри: ТМЗС, ТМШП й відповідно ВТСЛШ та УО і УІ. В подальшому пацієнтів

Таблиця 2. Параметри периферичної кардіогемодинаміки пацієнтів з АГ у динаміці лікування ($M \pm t$)

Показник	Вихідні	Через 1 тиждень	Через 4 тижні	Через 12 тижнів
САТ, мм рт. ст.	174,53±2,52	149,78±1,60	140,13±1,51	130,23±1,77
ДАТ, мм рт. ст.	104,85±1,21	91,00±0,93	85,95±0,82	80,18±0,74
ЧСС, уд/хв	83,68±1,48	79,13±0,76	76,63±0,66	75,85±0,62

24,67 мм рт. ст. (23,53 %). Цільовий рівень АД (140/90 мм рт. ст. та нижче) досягнуто у 72 пацієнтів [(89±4) %]. Середня величина ЧСС після 12-тижневого лікування скоротилася на 7,83 уд/хв, що становило 9,36 %.

Сучасні вимоги до стратегії лікування АГ передбачають не тільки корекцію рівня АТ, але й вплив на різні патофізіологічні ланки захворювання з метою забезпечення захисту органів-мішеней. Порівняльну характеристику параметрів центральної кардіогемо-

було розподілено на дві групи в залежності від наявності гіпертрофії МЛШ з метою більш точного аналізу впливу терапії на структурно-функціональний стан ЛШ гіпертензивних пацієнтів (табл. 4).

Як видно з табл. 4, призначене лікування практично не змінило показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з нормальною ММЛШ, крім збільшення ФВ ($p=0,015$). У всіх інших випадках розбіжності між показниками виявилися не досто-

Таблиця 3. Параметри центральної кардіогемодинаміки пацієнтів з АГ у динаміці лікування ($M \pm t$)

Показник	Вихідні	Через 12 тижнів	p
КДР, см	4,88±0,05	4,85±0,06	0,023
КДО, мл	112,20±2,67	110,93±2,97	0,021
іКДО, мл/м ²	58,51±1,42	56,83±1,50	0,013
ТМЗС, см	1,14±0,02	1,14±0,02	0,456
ММЛШ, г	252,47±7,66	244,56±6,30	0,002
ІММЛШ, г/м ²	129,85±3,56	125,61±2,94	0,001
КСР, см	3,15±0,36	3,14±0,05	0,132
КСО, мл	40,93±1,80	39,90±1,62	0,148
іКСО, мл/м ²	21,16±1,00	20,52±0,83	0,177
УО, мл	71,05±1,84	71,58±2,44	0,152
УІ, мл/м ²	37,16±0,97	36,74±1,23	0,302
ХО, л/хв	5,69±0,15	5,32±0,17	0,00008
СІ, л/хв/м ²	2,94±0,08	2,74±0,09	0,00008
ФВ, %	60,93±0,84	62,52±1,05	0,004
ТМШП, см	1,15±0,02	1,14±0,02	0,210
ВТСЛШ	0,47±0,01	0,47±0,01	0,627

Таблиця 4. Параметри центральної кардіогемодинаміки у пацієнтів з АГ у ході лікування в залежності від вихідної ММЛШ ($M \pm m$)

Показник	Нормальна ММЛШ (n=27)			Гіпертрофія МЛШ (n=43)		
	вихідні	через 12 тижнів	p	вихідні	через 12 тижнів	p
КДР, см	4,70±1,12	4,70±0,12	0,586	4,97±0,07	4,91±0,06	0,0008
КДО, мл	103,63±5,90	104,38±6,01	0,616	117,67±3,61	114,21±3,21	0,001
іКДО, мл/м ²	51,08±2,51	51,13±2,49	0,953	62,23±2,06	59,69±1,69	0,005
ТМЗС, см	1,07±0,02	1,08±0,02	0,260	1,18±0,02	1,16±0,02	0,009
ММЛШ, г	213,70±9,08	214,29±9,10	0,817	271,86±8,90	259,69±6,94	0,003
ІММЛШ, г/м ²	105,88±3,13	105,63±3,07	0,899	141,83±3,95	135,56±2,80	0,0006
КСР, см	2,97±0,10	2,97±0,09	0,963	3,27±0,07	3,22±0,06	0,124
КСО, мл	35,17±2,96	35,15±2,70	0,983	43,81±2,48	42,27±1,92	0,130
іКСО, мл/м ²	17,21±1,25	17,33±1,17	0,734	22,93±1,30	22,11±0,99	0,126
УО, мл	68,67±3,63	69,23±4,08	0,719	73,86±2,94	72,76±3,07	0,153
УІ, мл/м ²	33,93±1,64	34,23±1,85	0,784	38,75±1,54	38,00±1,57	0,668
ХО, л/хв	5,55±0,33	5,10±0,28	0,056	5,77±0,23	5,42±0,22	0,0001
СІ, л/хв/м ²	2,75±0,15	2,52±0,12	0,069	3,04±0,12	2,84±0,11	0,0001
ФВ, %	63,68±1,52	65,36±1,49	0,015	60,25±1,40	61,11±1,33	0,073
ТМШП, см	1,08±0,02	1,09±0,02	0,343	1,19±0,03	1,18±0,03	0,140
ВТСЛШ	0,46±0,02	0,47±0,01	0,449	0,48±0,01	0,48±0,01	0,649

вірними. У пацієнтів з АГ при наявності гіпертрофії МЛШ відзначено достовірне зменшення КДР, КДО, іКДО, ТМЗС, ММЛШ, ІММЛШ, ХО та СІ. При цьому середнє значення ММЛШ зменшилося на 12,17 г (4,48 %), ІММЛШ – на 6,27 г/м² (4,42 %). Щодо величини ФВ, то встановлено лише тенденцію до її зростання у пацієнтів з гіпертрофією МЛШ. Суттєво також не змінилися такі показники, як КСР, КСО, іКСО, УО, УІ, ТМШП і ВТСЛШ.

Отже, отримані нами результати в цілому співпадають та підтверджують висновки вже проведених досліджень щодо антигіпертензивної та кардіопротекторної ефективності включення БАБ до комбінованої терапії пацієнтів з АГ [1, 11]. Крім того, нами встановлено можливість впливу комбінації бісо-

прололу та індапаміду на рівень циркулюючих біомаркерів імунзапалення та апоптозу при АГ.

Проаналізовано рівень ФНП- α , рФНП-Р1 та sFasL у 39 пацієнтів з АГ при 12-тижнево-му лікуванні (табл. 5).

Вихідний рівень ФНП- α на 130 % перевищував нормативи методики, яку ми використали для його визначення. Під впливом лікування середній вміст ФНП- α достовірно зменшився ($p=0,00001$ згідно з парним критерієм Вілкоксона) на 70,46 пкг/мл у порівнянні з вихідними показниками, що становило 61,16 %.

Рівень розчинного ФНП-Р1 (рФНП-Р1), що утворюється шляхом відокремлення екстрацелюлярної частини клітинного рецептора та є природним інгібітором ФНП- α ,

Таблиця 5. Динаміка плазматичного вмісту ФНП- α , рФНП-Р1 та sFasL у пацієнтів з АГ під впливом терапії бісопрололом у комбінації з індапамідом ($M \pm m$)

Показник	Вихідні	Через 12 тижнів
ФНП- α , пкг/мл	115,21±19,61	44,75±8,21
рФНП-Р1, нг/мл	2,17±0,12	2,41±0,03
ФНП- α /рФНП-Р1	53,09	18,57
sFasL, нг/мл	0,34±0,04	0,25±0,03
Частота виявлення, n (%)	27 (69±7)	25 (64±8)

зріс на 0,24 нг/мл (11,06 %) в результаті лікування.

Значне зменшення співвідношення ФНП- α /рФНП-Р1 на 34,52 (65,02 %) свідчить про переважне зростання рівня рФНП-Р1 поряд зі зниженням ФНП- α . Оскільки розчинні форми рецепторів є природними антагоністами ФНП- α , зниження даного співвідношення відображує пригнічення імунзапальної та апоптотичної активності у пацієнтів в результаті лікування.

За даними небагаточисельних клінічних досліджень, плазматичний вміст sFasL, промотора формування Fas/FasL-комплексу, зростає у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, постінфарктним кардіосклерозом, атеросклерозом і застійною серцевою недостатністю [13–18]. Подібні дані ми отримали у пацієнтів з АГ. На початку періоду спостереження частота виявлення індуктора апоптозу – sFasL становила (69 \pm 7) % (27 пацієнтів) при середньому плазматичному рівні (0,34 \pm 0,04) нг/мл. Дванадцятитижнева антигіпертензивна терапія привела до достовірного зниження вмісту sFasL ($p=0,022$ згідно з парним критерієм Вілкоксона) в середньому на 0,09 нг/мл, що становило 26,47 %. Відсоток виявлення sFasL не достовірно знизився ($p=0,782$ згідно з критерієм згоди χ^2).

Таким чином, адекватний контроль АТ і ЧСС впродовж періоду спостереження, високі відсоток досягнення цільового АТ, регрес гіпертрофії МЛШ і покращення систоліч-

ної функції ЛШ, антиімунзапальний та антиапоптотичний ефекти визначають доцільність включення бісопрололу до комбінованої терапії у пацієнтів з АГ.

Висновки

1. Включення бісопрололу (5–10 мг/добу) до комбінованої терапії забезпечило достовірне зниження САТ в середньому на 44,30 мм рт. ст. (25,38 %), ДАТ – на 24,67 мм рт. ст. (23,53 %) через 12 тижнів у пацієнтів на АГ.

2. Цільовий рівень АТ (140/90 мм рт. ст. та нижче) досягнуто у 72 пацієнтів [(89 \pm 4) %] з АГ.

3. Відзначено зменшення ММЛШ на 12,17 г (4,48 %), ІММЛШ на 6,27 г/м² (4,42 %) і тенденцію до покращення систолічної функції ЛШ у пацієнтів з АГ при наявності ГМЛШ, у той час як у пацієнтів з нормальною ММЛШ параметри центральної кардіогемодинаміки практично не змінилися, окрім достовірного збільшення ФВ.

4. Призначення комбінації бісопрололу та індапаміду привело до зниження плазматичного рівня прозапального цитокіну ФНП- α на 61,16 %, зростання його ендogenous антагоніста рФНП-Р1 на 11,06 %, зменшення величини співвідношення ФНП- α /рФНП-Р1 на 65,02 % та вмісту sFasL в плазмі крові на 26,47 %, що свідчить про здатність даної комбінації пригнічувати імунзапальну активність і попереджати ФНП-Р1-медіований та Fas-медіований шлях реалізації апоптозу у пацієнтів з АГ.

Література

1. Бобров В.О., Волченко Г.В. Застосування блокаторів β -адренорецепторів у хворих із серцевою недостатністю: стан проблеми та нез'ясовані питання. Укр. мед. часопис 2001; 11 (21): 28–38.
2. Степанов Ю.М., Фильченков А.А., Кушлінский Н.Е. Система Fas/Fas-лиганд. К.: ДИА, 2000. 48 с.
3. Bang S., Jeong E.J., Kim I.K. et al. Fas- and tumor necrosis factor-mediated apoptosis uses the same binding surface of FADD to trigger signal transduction. A typical model for convergent signal transduction. J. Biol. Chem. 2000; 275: 36217–22.
4. Fortuno M.A., Ravassa S., Fortuno A. et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension. Mechanisms and potential management. Hypertens. 2001; 38: 1406–12.
5. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure. Ann. Rheum. Dis. 2000; 59: 90–93.
6. Feldmann A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 537–544.
7. Ohtsuka T., Hamada M., Sasaki O. et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas-ligand in patients with acute myocardial infarction. Coron. Artery Dis. 1999; 10 (4): 221–225.
8. Harsport R. «Fas-ten» your seat belt: anti-apoptotic treatment in heart failure takes off. Circ. Res. 2004; 95: 554–556.
9. Kassiri Z., Oudit G.Y., Sanchez O. et al. Combination of tumor necrosis factor- α ablation and matrix metalloproteinase inhibition prevents heart failure after pressure overload in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 knock-out mice. Circ Res. 2005; 97: 380–390.
10. Li Y., Takemura G., Kosai K. et al. Critical roles for the Fas/Fas-ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure. Circ. Res. 2004; 95: 627–636.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003; 21: 1011–53.
12. Okura T., Watanabe S., Jiang Y. et al. Soluble FAS-igand and atherosclerosis in hypertensive patients. J. Hypertens. 2002; 20: 895–898.
13. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure. Cardiovasc. Res. 2000; 45: 704–712.

14. *Eefting F., Rensing B., Wigman J. et al.* Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 414–426.
15. *Kostin S., Pool L., Elsasser A. et al.* Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ. Res.* 2003; 92: 715–724.
16. *Mann D.L.* Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart. *Heart Failure Reviews* 2001; 6: 71–80.
17. *Niebauer J.* Inflammatory mediators in heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2000; 72: 209–213.
18. *Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al.* Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure. *Arch. Mal. Coeur.* 2002; 95: 204–212.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ, КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ И АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.В. Ащеулова

Обследован 81 пациент с артериальной гипертензией. Установлено, что включение в комбинированную терапию бисопролола и индапамида обеспечило достоверное снижение систолического и диастолического АД. Отмечены уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса ММЛЖ и тенденция к улучшению систолической функции ЛЖ у пациентов при наличии гипертрофии МЛЖ. Снижился плазматический уровень провоспалительного цитокина ФНО- α , возрос его эндогенный антагонист рФНО-Р1, уменьшилась величина соотношения ФНО- α /рФНО-Р1 и содержание sFasL в плазме крови, что свидетельствует о способности изучаемой комбинации угнетать иммуновоспалительную активность и предупреждать ФНО-Р1-медиированный и Fas-медиированный путь реализации апоптоза у пациентов с АГ. Адекватный контроль АД и ЧСС в течение периода наблюдения, высокий процент достижения целевого АД, регресс гипертрофии МЛЖ и улучшение систолической функции ЛЖ, антииммуновоспалительный и антиапоптотический эффекты определяют целесообразность включения бисопролола в комбинированную терапию у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, бета-адреноблокаторы, апоптоз, фактор некроза опухоли- α , растворимые рецепторы фактора некроза опухоли- α 1-го типа, sFasL.

ANTIHYPERTENSIVE, CARDIOPROTECTIVE AND ANTIAPOPTOTIC POTENTIAL OF COMBINATION THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION

T.V. Ashcheulova

We examined 81 patients with arterial hypertension. Combination therapy with bisoprolol and indapamide caused significant systolic and diastolic blood pressure. Decreasing of left ventricular myocardium mass (LVMM), LVMM index and tendency to favoring of LV systolic function have been shown in patients with LV hypertrophy. Therapy results in reducing of plasma levels of proinflammatory cytokine, elevation of its endogenous antagonist – sTNF-R1, decreasing of TNF- α /sTNF-R1 ratio and plasma content decreasing of sFasL, that indicate possibility of such combination to suppress immuno-inflammatory activity and prevent TNF-R1-mediated and Fas-mediated apoptosis pathway in the patients with AH. Adequate BP and HR control, high percentage of target BP attainment, regress of LV hypertrophy and tendency to favoring of systolic function, antiimmuno-inflammatory, antiapoptotic effects suggest expediency of bisoprolol in combination therapy of the patients with AH.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, beta-adrenoblockers, apoptosis, tumor necrosis factor- α , soluble tumor necrosis factor- α receptors type 1, sFasL.

Поступила 14.03.07

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ЭТАПАХ АМБУЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ НЕБИВОЛОЛОМ

И.Д. Федько

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В амбулаторных условиях наблюдали 44 пациента мужского пола с изолированной артериальной гипертензией (АГ), из них 22 горнорабочих подземных профессий в возрасте (48±9) лет и 22 – наземных в возрасте (50±6) лет двух угольных шахт Донбасса. Оценивали клинические признаки, уровень систолического и диастолического артериального давления небивололом в суточной дозе 5–10 мг. Результаты показали, что небиволол позволяет эффективно контролировать артериальное давление у горнорабочих наземных и подземных профессий с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, небиволол, горнорабочие угольных шахт.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний во взрослой категории лиц [1, 2], закономерно встречается у горнорабочих очистного забоя (ГРОЗ) угольных шахт [3–5]. С данным заболеванием связаны высокие риски фатальных состояний, вероятность которых увеличивается в экстремальных условиях деятельности [6, 7], а работа в шахте и является таким условием [8–11]. При том, что контроль артериального давления (АД) у ГРОЗ с АГ является естественным требованием, особенно что касается изменившихся в последние десятилетия подходов к лечению АГ, эта проблема в научной литературе практически не освещена. Актуальность проблемы особенно возрастает в связи с кризисными явлениями в горнодобывающей промышленности, переживаемыми на постсоветском пространстве, когда влияние неблагоприятных факторов на ГРОЗ возросло.

Новым блокатором бета-адренергических рецепторов со множеством плейотропных эффектов, относящимся к первой линии препаратов в терапии АГ [3, 12, 13], является небиволол. К достоинствам блокаторов бета-адренергических рецепторов относится четкий антигипертензивный эффект при отсутствии серьезных побочных эффектов [2, 6, 9, 12].

В известной литературе нам не удалось найти работ, в которых бы изучалась возможность контроля АД с использованием небиволола у ГРОЗ угольных шахт с АГ.

Целью настоящей работы явилась оценка изменений АД у ГРОЗ угольных шахт с АГ на этапах терапии небивололом.

Материал и методы. В амбулаторных условиях мы наблюдали 44 пациента мужско-

го пола с эссенциальной АГ, из них 22 ГРОЗ подземных профессий в возрасте (48±9) лет и 22 – наземных (неГРОЗ) в возрасте (50±6) лет двух угольных шахт Донбасса (Новодонецкой и Белозерской). Пациенты неГРОЗ были обследованы как группа сравнения.

В исследование в группе ГРОЗ не включали лиц, перенесших инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, страдающих сердечной недостаточностью (СН) более I функционального класса (ФК), АГ выше умеренной степени, ожирением, сахарным диабетом и вторичной АГ. В группе неГРОЗ критерии были более мягкими.

До включения в протокол пациенты обеих групп в течение 24 часов не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов. АД измеряли по методу Короткова с использованием стандартизованного мембранного тонометра Microlife (Швейцария). За 1–2 часа до измерений пациентам не рекомендовались прием пищи, употребление кофе и крепкого чая. Не разрешалось курить менее чем за 30 минут до измерений. На отдых перед измерением АД выделялось не менее 5 минут. Пациенты информировались, что не должны принимать симпатомиметики, включая назальные и глазные капли.

Включенные в исследование пациенты с АГ из группы ГРОЗ и группы неГРОЗ получали в амбулаторных условиях небиволол в суточной дозе 5–10 мг, в среднем (7,3±2,6) мг с последующим ежедневным контролем АД в домашних условиях и 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время. Контроль эффективности терапии пациентов обеих групп осуществлялся через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика пациентов с АГ сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ групп ГРОЗ и неГРОЗ ($M \pm sd$)

Показатель	Группы пациентов	
	ГРОЗ (n=22)	неГРОЗ (n=22)
Возраст, годы	48±9	50±6
Стаж работы, лет	21±8	20±7
Степень АГ		
мягкая	13	8
умеренная	9	9
тяжелая	-	5
Гипертонические кризы		
да	-	6
нет	22	16
ХИБС		
стенокардия напряжения, ФК		
I	-	3
II	-	6
нет	22	13
постинфарктный кардиосклероз		
да	-	3
нет	-	19
ХСН, стадия		
0	22	12
I	-	10
ХСН, ФК		
0	22	12
I	-	6
II	-	4
Мочекислый диатез, МКБ	10	7

Возраст и стаж работы пациентов с АГ группы неГРОЗ превышал возраст пациентов группы ГРОЗ всего на два года, данные достоверно различаются в принятом 95%-ном доверительном интервале.

У пациентов группы ГРОЗ частота мягкой степени АГ на треть превышала частоту умеренной, у пациентов группы неГРОЗ эти частоты были одинаковыми. У четвертой части пациентов из общего числа наблюдали АГ тяжелой степени. Гипертонических

кризов пациенты группы ГРОЗ в анамнезе не отмечали, тогда как в группе неГРОЗ на них обратили внимание 6 пациентов – немногим более трети от общего количества. У пациентов группы ГРОЗ приступов стенокардии не было зафиксировано, в группе сравнения в трети случаев отмечена стенокардия напряжения. В соответствии с меньшими ограничениями на включение в исследование пациентов группы неГРОЗ у них в части случаев находили стенокардию не выше ФК II, а также СН не выше ФК I и II. В обеих группах немногим менее чем у половины пациентов имели место мочекислый диатез и мочекаменная болезнь (МКБ).

Результаты изучения АД в сравниваемых группах пациентов до и на этапах терапии небивололом представлены в табл. 2.

Таблица 2. АД у пациентов с АГ в группах ГРОЗ и неГРОЗ до и на этапах терапии небивололом, ($M \pm sd$)

АД, мм рт. ст.		Группы пациентов	
		ГРОЗ	неГРОЗ
Среднее анамнестическое	САД	138±12	153±8*
	ДАД	87±9	99±6*
Максимальное анамнестическое	САД	167±20	177±15*
	ДАД	103±9	113±9*
При поступлении	САД	154±11	166±9*
	ДАД	98±7	106±7*
1 мес терапии	САД	136±9 [^]	142±7 [^]
	ДАД	83±6 [^]	89±4 [^]
3 мес терапии	САД	134±7 [#]	140±3 [#]
	ДАД	81±4	85±3 [#]
6 мес терапии	САД	130±5 [#]	136±4 [#]
	ДАД	80±3	82±4

Примечание. * $p < 0,05$, между группами до терапии, # $p > 0,05$, между группами на фоне терапии, [^] $p < 0,05$, по сравнению с исходными данными.

В анамнезе среднее САД в группе пациентов неГРОЗ было статистически достоверно выше, чем в группе пациентов ГРОЗ ($p < 0,05$). Такие же точно данные были получены и в отношении ДАД ($p < 0,05$). Среднее анамнестическое САД в группе пациентов неГРОЗ было на 15 мм рт. ст. выше, чем в группе пациентов ГРОЗ, и среднее анамнестическое ДАД в группе пациентов неГРОЗ было достоверно выше, чем в группе пациентов ГРОЗ, на 12 мм рт. ст. Таким же образом установленные в анамнезе максимальные САД и ДАД в группе пациентов неГРОЗ статистически значимо превышали максимальные

значения САД и ДАД в группе пациентов неГРОЗ ($p < 0,05$).

Терапия небивололом оказывала положительное влияние на уровни САД и ДАД в обеих сравниваемых группах пациентов. Характер и сроки нормализации САД и ДАД в сравниваемых группах пациентов, несмотря на исходно более высокие их уровни в группе пациентов неГРОЗ, оказались одинаковыми. Выход на рекомендуемые уровни [2, 6, 10, 13, 14] как в группе пациентов ГРОЗ, так и в группе пациентов неГРОЗ наблюдался уже спустя месяц от начала терапии [2, 9, 12, 13]. В последующем на протяжении наблюдаемого периода, составлявшего 6 месяцев, отмечался четкий контроль САД и ДАД.

Побочных эффектов применения небиволола на этапах терапии в сравниваемых группах пациентов не отмечено.

Полученные результаты подтверждают сложившиеся в клинической кардиологии представления о высокой эффективности

блокаторов бета-адренергических рецепторов и, в частности, небиволола в контроле АД у пациентов с мягкой и умеренной степенью АГ [9, 12–14].

Из представленных данных, показавших одинаково высокий уровень контроля АД у пациентов с АГ в группах пациентов ГРОЗ и неГРОЗ при отсутствии побочных эффектов применения небиволола, вытекает, что он может быть использован в лечении ГРОЗ как антигипертензивный препарат выбора.

Выводы

1. Небиволол является действенным антигипертензивным препаратом в лечении мягкой и умеренной АГ у горнорабочих наземных и подземных профессий.

2. Побочные эффекты использования небиволола в выборке пациентов ГРОЗ и неГРОЗ не наблюдались.

3. Небиволол может быть рекомендован для использования в антигипертензивной терапии АГ у ГРОЗ и неГРОЗ.

Литература

1. Михайлова Т.В. О состоянии профессиональной заболеваемости трудящихся Донецкой области. Вестн. гиг. эпид. 2004; 8, 1: 51–55.
2. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практ. руководство. К.: Морион, 2001. 363 с.
3. Агарков В.И., Петрашенко П.Р., Швыдкий О.В. Современные тенденции в изменении здоровья населения и направления совершенствования его охраны в условиях Донбасса. Вестн. гиг. эпид. 2001; 5, 1: 3–7.
4. Джоджуа А.Г. Современные закономерности возникновения и распространения цереброваскулярной патологии среди населения экокризисного региона. Вестн. гиг. эпид. 2003; 5, 2: 164–167.
5. Солдак И.И., Небесная В.В., Павлович Л.В. и др. Физиологическая характеристика труда работников углеобогадательных фабрик. Вестн. гиг. эпид. 2003; 6, 2: 175–178.
6. Уманский В.Я., Сергеева Л.А., Черенков В.М., Цуркан М.А. Влияние загрязнений окружающей среды на состояние здоровья населения промышленных районов. Вестн. гиг. эпид. 2003; 7, 1: 9–16.
7. Мирная Е.В., Ладария Е.Г., Гладчук Е.А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у горнорабочих с последствиями острых интоксикаций пострадавших в техногенных авариях. Вестн. гиг. эпид. 2006; 10, 1: 71–77.
8. Небесная В.В. Особенности условий труда и заболеваемости с временной утратой трудоспособности рабочих углеобогадательных фабрик. Вестн. гиг. эпид. 2003; 7, 1: 43–49.
9. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К., 2001. 54 с.
10. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацький В.М. та ін. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань – проблема сучасності. Укр. кардіол. журн. 2003; 6: 9–12.
11. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. К.: Морион, 2002: 48–49.
12. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003; 21: 1011–53.
13. Chobanian A.V., Bakris G.L., Blorck H.R. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560–72.
14. Hansson L., Hedner T. Hypertension Manual 2000. Falkoping: Layout Bohlin Production AB, 2000. 128 p.

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК У РОБІТНИКІВ ВУГІЛЬНИХ КОПАЛЕНЬ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ЕТАПАХ АМБУЛАТОРНОГО ЛІКУВАННЯ НЕБІВОЛОЛОМ

І.Д. Федько

В амбулаторних умовах спостерігали 44 пацієнти чоловічої статі з ізольованою артеріальною гіпертензією (АГ), із них 22 робітники вугільних копалень підземних професій у віці (48±9) років і 22 – наземних у віці (50±6) років двох вугільних шахт Донбасу. Оцінювали клінічні ознаки, рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ) небивололом у добовій дозі 5–10 мг. Результати показали, що небиволол дозволяє ефективно контролювати артеріальний тиск у робітників вугільних копалень наземних і підземних професій з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, небіволол, робітники вугільних копалинь.

**ARTERIAL PRESSURE OF WORKERS OF COAL MINES DURING ARTERIAL HYPERTENSION
AMBULATORY TREATMENT WITH NEBIVOLOL**

I.D. Fedko

In out-patients department there have been observed 44 male patients with isolated arterial hypertension (AH), 22 of them are underground workers of Donbass coal mines in age (50±6) years. Clinical characteristics, systolic and diastolic blood pressure have been evaluated with nebivolol in dose 5–10 mg. The results have shown that nebivolol effectively allows to control blood pressure of underground and onground workers with arterial hypertension.

Key words: *blood pressure, arterial hypertension, nebivolol, workers of coal mines.*

Поступила 12.02.07

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛУ ТА ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ У ФІКСОВАНИХ ДОЗАХ У ХВОРИХ СТАРШОГО ВІКУ З М'ЯКОЮ ТА ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

В.С. Кондратюк

Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Оцінювали клінічну ефективність 12-тижневої антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією лізиноприлу та гідрохлортіазиду, її вплив на центральну та інтракардіальну гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця у 16 хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (АГ) старшого віку. У 69 % пацієнтів з АГ при терапії досягнутий цільовий рівень АТ. Зроблено висновок, що антигіпертензивна дія комбінованого препарату досягається за рахунок зменшення периферичного опору артеріальних судин. Дванадцятитижнева терапія привела до регресу гіпертрофії лівого шлуночка, що супроводжувалося поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, лізиноприл, гідрохлортіазид.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших захворювань і однією з головних причин високої смертності та зменшення тривалості життя в Україні та інших країнах світу [1, 2]. За даними офіційної статистики, майже 25 % населення нашої країни хворіє на АГ. Разом з тим лікується лише кожен другий хворий, а ефективність терапії реєструється у кожного п'ятого пацієнта [1]. Це обумовлює актуальність питань лікування АГ і профілактики розвитку її ускладнень. За даними JNC-7, внесені поправки в нові рекомендації з лікування АГ, які ґрунтуються на даних, отриманих у численних багатоцентрових клінічних дослідженнях, що показали переваги використання низькодозової комбінованої антигіпертензивної терапії перед монотерапією [3–5]. На відміну від попередніх рекомендацій у нових привертають увагу положення про необхідність комбінованої терапії: 1) якщо рівень артеріального тиску (АТ) перевищує бажаний рівень на 20/10 мм рт. ст. і більше, терапію треба починати з двох антигіпертензивних препаратів, одним із яких повинен бути тіазидний діуретик; 2) для досягнення цільового рівня АТ більшість пацієнтів з АГ потребують застосування двох і більше антигіпертензивних препаратів різних класів; 3) наявність ураження органів-мішеней [6].

Однією з ефективних у клініці вважається комбінація з двох антигіпертензивних препаратів першої лінії: інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) – лізиноприлу та тіазидного діуретика – гідрохлортіазиду. Доведені безпечність, ефективність і протекторні властивості лізиноприлу при

монотерапії [7–9], у комбінації з гідрохлортіазидом [5, 10] у хворих як зрілого [11–13], так і літнього віку [4, 8, 14, 15] у наступних дослідженнях: 1) ATLAS – були показані переваги високих доз (32,5–35,0 мг/добу) лізиноприлу над малими (2,5 мг/добу) у хворих з серцевою недостатністю (СН) (II–IV ФК по NYHA) у зниженні частоти розвитку ускладнень і смерті від даної патології [16]; 2) SMILE-2 і GISSI-3 – доцільність і необхідність його раннього використання у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [17, 18]; 3) PREVAIL – не менш вагомий антигіпертензивний ефект комбінації лізиноприлу і гідрохлортіазиду в порівнянні з валсартаном [5]; 4) HYVET – зниження частоти розвитку гострого порушення мозкового кровообігу у хворих віком старше 80 років [14]; 5) ELVERA – у пацієнтів літнього віку при тривалому використанні лізиноприлу за антигіпертензивною ефективністю не поступається амлодипіну [15]; 6) CALM-2 – лізиноприл у високих дозах при монотерапії та в комбінації з кандесартаном у хворих на АГ, на АГ з супутнім цукровим діабетом, нирковою недостатністю та когнітивними порушеннями [19]. За ефективністю лізиноприл не поступається іншим антигіпертензивним препаратам: бета-адреноблокатору небілету [20], кальцієвому антагоністу амлодипіну і антагоністу ангіотензинових рецепторів 1-го типу лозартану [21]. Він має переваги при застосуванні у хворих на АГ з метаболічним синдромом [12, 22, 23], а також при застійній СН [24].

Метою даного дослідження була оцінка клінічної ефективності 12-тижневої антигіпертензивної терапії фіксованою комбіна-

цією лізиноприлу та гідрохлортіазиду, її вплив на центральну та інтракардіальну гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця у хворих на АГ старшого віку.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 16 хворих (8 жінок і 8 чоловіків) старшого віку з м'якою – 3 (18,8 %) та помірною – 13 (81,2 %) АГ. Середній вік хворих – $(63,8 \pm 1,8)$ року. Середня тривалість анамнезу АГ – $(13,6 \pm 2,1)$ року. За тиждень до початку лікування усім пацієнтам відміняли антигіпертензивні препарати. Діагноз АГ установлювали на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментальних обстежень після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ/МТГ (1999). У дослідження не включали хворих з важкою СН (III–IV ФК) та поширеним атеросклерозом, вадами серця, онкологічними, ендокринними, гематологічними, запальними, імунними, інфекційними, бронхолегневими захворюваннями, гострим інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, печінковою або нирковою недостатністю, порушеннями серцевого ритму, з психічними розладами. Всім хворим проводили офісне вимірювання АТ (систолического і діастолічного), доплерокардіографічне (доплерЕхоКГ) дослідження ртутним сфігмоманометром, як описано в роботі [25]. Розраховували пульсовий (ПАТ) і середньогемодинамічний (СГАТ) АТ. Під час доплерЕхоКГ-дослідження визначали КСР і КДР лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ в систолу і діастолу, швидкість розслаблення (V_p) ЗС у фазу швидкого діастолічного наповнення, розміри лівого передсердя (ЛП). Розраховували індекси сферичності ЛП і ЛШ у систолу і діастолу (ІСЛПс, ІСЛШд і ІСЛШс, ІСЛШд) як співвідношення короткоосьового діаметра даних камер серця до довгоосьового діаметра; показники інтракардіальної гемодинаміки: КСО і КДО, масу міокарда (ММ) ЛШ, об'ємно-масове співвідношення КДО/ММ (КДО/ММЛШ) і відношення товщини стінок ЛШ до розміру його порожнини в діастолу (ІР). Величини КДО, КСО, ЛП і ММЛШ співвідносили до площі поверхні тіла, розраховуючи ІКДО, ІКСО, ІЛП, ІММ ЛШ. Критерієм гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) була величина ІММ ЛШ, яка перевищувала 125 г/м. Для визначення типу ГЛШ застосовували ІР, якщо останній перевищував 0,45, то таку ГЛШ відносили до концентричного типу (КГ), якщо був менше 0,45 – до ексцентричного (ЕГ). Дилатацію ЛП визначали при ІЛП $> 2,2$ см/м². Визначали параметри системної гемодинаміки: ударний (УО) і хвилинний (ХО) об'єм крові, відповідні

їм індекси – ударний (УІ) і серцевий (СІ), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), загальний еластичний опір артеріальної системи (E_0). Розраховували показники скорочувальної функції серця: фракцію викиду (ФВ) і інтегральний систолічний індекс ремоделювання (ІСІР) як співвідношення ФВ до ІСЛШд, а також діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ): при аналізі трансмітрального потоку визначали максимальні швидкості раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ і їх співвідношення (Е/А), час сповільнення піка Е (ДТ) і час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (ІVRT). Для виключення впливу частоти серцевих скорочень (ЧСС) на показники ДТ і ІVRT їхні величини співвідносили до інтервалу RR (відповідно ДТ/RR і ІVRT/RR). Також розраховували міокардіальний стрес, споживання міокардом кисню.

Усім пацієнтам призначали терапію комбінацією лізиноприлу в двох фіксованих дозах (10 і 20 мг) та гідрохлортіазиду (12,5 мг) в одній таблетці – Лоприл Н 10 і 20 (компанія «Босналек», Боснія і Герцеговина). Якщо через 2 тижні не досягали зниження середнього рівня ДАТ нижче 90 мм рт. ст., то подвоювали дозу лізиноприлу, призначаючи Лоприл Н 20. Термін лікування складав 12 тижнів.

Отримані дані статистично обробили з використанням параметричного і непараметричного методів з достовірністю 95 %.

Результати та їх обговорення. У 16 хворих (5 – середнього та 11 – похилого віку) на АГ після 12-тижневої терапії поліпшилось загальне самопочуття, зменшились число запаморочень, кардіалгій, частота й інтенсивність головних болів, а також підвищилась переносимість фізичного навантаження. В процесі лікування пацієнти не відзначали будь-яких побічних впливів, що свідчить про добру переносимість лізиноприлу та гідрохлортіазиду при одноразовому прийомі протягом доби. Хворі не пред'являли скарг на кашель – типовий побічний ефект ІАПФ. У 11 (69 %) обстежених пацієнтів старшого віку з м'якою та помірною АГ при комбінованій терапії ІАПФ лізиноприлом і гідрохлортіазидом був досягнутий цільовий рівень офісного АТ менше 140/90 мм рт. ст. Антигіпертензивний ефект даної комбінації препаратів з'являвся в більшості випадків на 3-тю добу, коли АТ починав поступово знижуватись й у випадку підбору ефективної для хворого дози на 10–14-й день досягав цільового рівня. Ефективна доза лізиноприлу у хворих з м'якою АГ склала 10 мг/добу, з помірною АГ – 20 мг/добу при комбінації її з гідрохлортіазидом у добовій дозі 12,5 мг. У 25 % хворих (4 пацієнти) отримано задовільний антигіпертензивний ефект – офісний

САТ знижувався на 10 мм рт. ст., ДАТ – на 5 мм рт. ст., а в одного пацієнта результат був незадовільний. Необхідно відзначити, що дана фіксована комбінація препаратів була однаково ефективною у хворих на м'яку та помірну АГ як у середньому, так і у похилому віці, при цьому добові дози даних препаратів з віком не вимагали корекції і були однаковими для обох вікових груп.

На тлі проведеного лікування отримано високодостовірне зниження рівня офісного АТ (табл. 1). Так, рівень офісних САТ, ДАТ,

був досягнутий рівень значень E_0 , характерний для практично здорових людей відповідного віку. Антигіпертензивна дія комбінації препаратів не супроводжувалася розвитком рефлекторної тахікардії. Не спостерігалось вірогідних змін ЧСС, ХО і УО крові. Аналіз окремих типів гемодинаміки у хворих на ГХ старшого віку показав, що до лікування комбінацією лізиноприлу та гідрохлортіазиду гіпокінетичний, еукінетичний і гіперкінетичний (відповідно значення СІ менше 2,2; від 2,2 до 3,5 та більше 3,5 л/хв·м²) типи гемо-

Таблиця 1. Динаміка показників системної гемодинаміки у хворих на АГ старшого віку на фоні 12-тижневої терапії комбінацією лізиноприлу та гідрохлортіазиду (n=16)

Показник	Значення показника (M±m)	
	до лікування	після лікування
Офісний САТ, мм рт. ст.	167,81±3,45	133,75±2,12 [#]
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	94,69±1,55	80,31±1,48 [#]
Офісний СГАТ, мм рт. ст.	119,06±1,68	98,13±1,29 [#]
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	73,13±3,50	53,44±2,40 [#]
ЧСС, хв ⁻¹	72,62±2,42	67,62±2,22
ХОК, л/хв	5,39±0,23	5,01±0,18
УО, мл	74,62±2,82	74,86±2,84
ЗПСО, кПа·с·л ⁻¹	181,04±7,36	159,89±6,68*
СІ, л/(хв·м ²)	2,96±0,12	2,76±0,11
УІ, мл/м ²	41,00±1,64	41,35±1,84
E_0 , кПа·м ⁻⁷	207,61±14,35	145,80±8,23 [#]

Примітка. Вірогідність зсуву у порівнянні з показниками до лікування: * p<0,05; # p<0,001.

а також розрахунковий СГАТ знизилася відповідно на 20,3; 15,2 і 17,6 %. При цьому в кількісному відношенні найбільш виражено знижувався розрахунковий показник офісного АТ – рівень ПАТ (на 26,9 %). Це є дуже важливим фактом, оскільки підвищення рівня саме даного показника характерно для осіб похилого віку та є незалежним чинником ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. Зниження рівня офісного ПАТ на тлі лікування вказує на поліпшення пружності артерій еластичного типу великого (аорта) та середнього калібру, що підтверджується аналізом параметрів системної гемодинаміки і структурно-функціонального стану аорти та загальної сонної артерії.

Антигіпертензивний вплив комбінації лізиноприлу та гідрохлортіазиду здійснювався найбільш сприятливим шляхом за рахунок високодостовірного зменшення ЗПСО. Необхідно зазначити, що зменшення ЗПСО складало 11,7 % (p<0,001), але найбільш значущо зменшилася його еластична складова E_0 (на 29,8 %, p<0,001). При цьому не

динаміки виявлялись відповідно у 0; 81,3 і 18,7 % пацієнтів, а після 12-тижневої терапії – у 12,5; 81,3 і 6,2 %. Отримані гемодинамічні дані свідчать про можливість і небезпечність прийому комбінації лізиноприлу та гідрохлортіазиду у хворих різних вікових груп з різними типами гемодинаміки і, що важливо, саме в похилому віці, оскільки з віком зменшуються адаптаційні можливості регуляції мозкового кровообігу та виникає його більша залежність від структурно-функціонального стану серця [11, 14].

Застосування комбінації лізиноприлу та гідрохлортіазиду супроводжувалося низкою змін структурно-функціонального стану серця. Через 12 тижнів лікування у хворих відзначалося зменшення розмірів серця. Так, ІММ ЛПШ зменшувався на 14,1 г/м² (p<0,001), що склало 8,3 %, за рахунок зменшення товщини стінок МШП і ЗС (табл. 2) відповідно на 5,4 % (p<0,001) і 4,1 % (p<0,01) при незначному зменшенні ІКДО на 2,8 %, яке не досягало вірогідної різниці, та більш вираженому зменшенні ІКСО – на 8,3 % (p<0,05). Тобто ступінь зниження рівня

Таблиця 2. Динаміка показників інтракардіальної гемодинаміки та структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ старшого віку на фоні 12-тижневої терапії комбінацією лізиноприлу та гідрохлортіазиду (n=16)

Показник	Значення показника (M±m)	
	до лікування	після лікування
КДО, мл/м ²	68,15±2,94	66,23±2,75
ККСО, мл/м ²	27,15±1,77	24,89±1,25*
ІЛП, см/м ²	2,28±0,06	2,22±0,05 [#]
ІСЛПд, у. о.	0,74±0,03	0,70±0,03
ІСЛПс, у. о.	0,76±0,03	0,68±0,03*
ІСЛШд, у. о.	0,70±0,02	0,65±0,02
ІСЛШс, у. о.	0,70±0,03	0,65±0,02
МШП, см	1,36±0,07	1,29±0,07 [^]
ЗС, см	1,12±0,03	1,08±0,03 [#]
ММ ЛШ, г	307,03±14,82	280,82±15,62 [^]
ІММ ЛШ, г/м ²	169,04±8,91	154,96±8,89 [^]
КДО/ ММ ЛШ, у. о.	0,42±0,02	0,44±0,02*
ІР, у. о.	0,49±0,03	0,47±0,02 [#]
ФВ, %	60,55±1,35	62,46±1,02
ІСІР, у. о.	0,88±0,04	0,97±0,03*
Е/А, у. о.	0,79±0,04	0,96±0,05 [#]
ДТ/RR, у. о.	222,40±9,02	185,51±8,34 [#]
IVRT/RR, у. о.	111,36±4,90	92,23±3,92 [#]
V _p , м/с	0,049±0,001	0,052±0,001*
СМК, у. о.	170,82±10,01	138,65±6,25 [#]
МС, мм рт. ст./м ²	164,34±5,89	126,40±4,44 [^]

Примітка. Вірогідність зсуву у порів'язанні з показниками до лікування: * p<0,05; [#] p<0,01; [^] p<0,001.

СГАТ (17,6 %) значно перевищувала ступінь зниження рівня ММЛШ (8,5 %).

В інших дослідженнях були отримані як схожі результати (зниження ІММ ЛШ на 11 г/м² [12]), так і більш значні (зниження ступеня ГЛШ на 25 г/м² [8, 11]), але термін лікування був тривалішим – від 6 місяців до 2 років.

Слід відзначити, якщо до лікування комбінацією лізиноприлу та гідрохлортіазиду в 15 (93,8 %) хворих була виявлена ГЛШ: ЕГ – 8 (50,0 %), КГ – 7 (43,8 %), то після 12-тижневого лікування відмічена тенденція до зменшення загальної кількості ГЛШ (на 12,5 %) за рахунок чисельності ЕГ при відсутності змін у кількості хворих із КГ. Спостерігалися зміни в геометрії ЛШ через зменшення товщини стінок ЛШ без динаміки розміру камери ЛШ. Про це свідчить зменшення величини індексу ремоделювання на 3,9 % (p<0,01), збільшення КДО/ММ ЛШ на 6,3 % (p<0,05) при відсутності вірогідних

змін величин ІСЛШ в кінці систоли й діастолі. Схожу модифікацію геометрії ЛШ отримано при монотерапії лізиноприлом і фозиноприлом [7, 26].

При аналізі скорочувальної функції ЛШ виявлено, що ФВ достовірно не змінювалася через наявність її нормальних величин (більше 55 %) до лікування. Разом із тим вірогідно збільшилася величина ІСІР на 10,4 %, що свідчить про поліпшення контрактильної властивості міокарда.

Зворотний розвиток ГЛШ асоціював зі зменшенням ІЛП на 2,6 % (p<0,01) та збільшенням швидкості розслаблення ЗС ЛШ на 6,2 % (p<0,05), що можна розцінити як непрямі ознаки поліпшення функції розслаблення ЛШ. Зменшення об'єму камери ЛП було також отримано у дослідженні [27]. У свою чергу, поліпшення діастолічної функції ЛШ було зумовлене як зменшенням жорсткості його камери – зменшення величини ДТ/RR на 16,6 % (p<0,01), так і поліпшен-

ням розслаблення – збільшення IVRT/RR на 17,2 % ($p < 0,01$). Відзначалося збільшення величини співвідношення E/A на 22,8 % ($p < 0,01$), що є прямою ознакою поліпшення ДФЛШ (табл. 2). Слід зазначити, що кількість пацієнтів на ГХ з порушенням ДФЛШ за 1-м типом (анормальне розслаблення ЛШ) після тривалого лікування зменшилось з 14 (87,5 %) осіб до 9 (56,3 %). Зменшення розмірів ЛП до нормальних значень було досягнуто у 5 (31,3 %) хворих з 9 (56,3 %), у яких його діастолічний розмір перевищував 4 см до початку терапії. Про поліпшення структурно-функціонального стану ЛП свідчило також зменшення ІСЛП в кінці систоли і діастолі відповідно на 10,7 ($p < 0,05$) і 4,8 %. Отже, комбінована антигіпертензивна терапія лізиноприлом і гідрохлортіазидом протягом 12 тижнів привела до поліпшення ДФЛШ, що значно випереджала відновлення морфометричних параметрів ЛШ і ЛП. Поліпшення ДФ ЛШ при комбінованій антигіпертензивній терапії відзначалося й в інших роботах [28, 29].

Реверсія ГЛШ супроводжувалася зменшенням величин міокардіального стресу на 23,1 % ($p < 0,001$), що було зумовлене зменшенням рівня АТ і розмірів стінок і камери

ЛШ у систолу. Це визначило зменшення рівня енергетичної потреби міокарда і внаслідок цього зменшення рівня споживання міокардом кисню на 18,8 % ($p < 0,01$), що є закономірним наслідком регресу ГЛШ.

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія препаратом Лоприл Н («Босналек», Боснія і Герцеговина), що включає фіксовані дози лізиноприлу (10/20 мг) і гідрохлортіазиду (12,5 мг), є ефективною і безпечною в лікуванні хворих середнього та похилого віку з м'якою й помірною артеріальною гіпертензією, цільовий рівень артеріального тиску досягнутий у 69 % хворих.

2. Антигіпертензивна дія препарату здійснюється завдяки зменшенню загального периферичного опору артеріальних судин і його еластичної компоненти при сталості частоти серцевих скорочень та ударного об'єму лівого шлуночка.

3. На фоні терапії протягом 12 тижнів відбувається регрес гіпертрофії лівого шлуночка (зниження індексу маси міокарда ЛШ на 14,1 г/м²), який супроводжувався поліпшенням діастолічної та систолічної функції ЛШ, а також зниженням енергопотреб міокарда.

Література

1. Коваль С.Н. Современные подходы к медикаментозной терапии артериальной гипертензии. Ліки України 2006; 102: 36–40.
2. 1999 WHO–ISH guidelines for the management of hypertension. J. Hypertens. 1999; 11: 905–916.
3. Andrejak M., Zannad F., Laville M. et al. Evaluation of different approaches to the treatment of arterial hypertension: combination treatment with low dose perindopril/indapamide versus sequential treatment of stepped-dose treatment. Therapie 2003; 4: 351–352.
4. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Effect of Telmisartan/Hydrochlorothiazide vs lisinopril/Hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. J. Hum. Hypertens. 2006; 20, 3: 177–185.
5. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al. Comparison of Valsartan 160 mg with Lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the blood pressure reduction and tolerability of valsartan in comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. Clin. Ther. 2004; 26, 6: 855–865.
6. Guidelines Committee/2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003; 21: 1011–53.
7. Ена Л.М., Кондратюк В.Е. Диротон (лизиноприл) в лечении больных среднего и пожилого возраста с артериальной гипертензией: влияние на системную, интракардиальную гемодинамику и морфофункциональное состояние сердца. Укр. мед. часопис 2002; 5 (31): 102–106.
8. Heesen W.F., Beltman F.W., Smit A.J., May J.F. Reversal of pathophysiologic changes with long-term Lisinopril treatment in isolated systolic hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001; 37, 5: 512–521.
9. Poole-Wilson P.A., Uretsky B.F., Thygesen K. et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. Heart ; 89, 1: 42–48.
10. Свищенко Е.П., Безродная Л.В. Оценка клинической эффективности липразида – нового отечественного антигипертензивного препарата. Мистецтво лікування 2003; 4 (4): 64–70.
11. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. Effect of year of Lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Hypertens. 1996; 27: 330–338.
12. Spoelstra de Man A.M., van Ittersum F.J., Schram M.T. et al. Aggressive antihypertensive strategies based on Hydrochlorothiazide, Candesartan or Lisinopril decrease left ventricular mass and improve arterial compliance in patients with type II diabetes mellitus and hypertension. J. Hum. Hypertens. 2006; 20, 8: 599–611.
13. Stergiou G.S., Efsthathiou S.P., Roussias L.G. et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of Telmisartan compared with Lisinopril. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003; 42, 4: 491–496.
14. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J. et al. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial. J. Hypertens. 2003; 21, 12: 2249–50.

15. *Terpestra W.F., May J.F., Smit A.J. et al.* Effects of Amlodipine and Lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the EL VERA trial). *J. Hypertens.* 2004; 22, 7: 1309–16.
16. *Schwartz J.S., Wang Y.R., Cleland J.G. et al.* High-versus low dose angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: an economic analysis of the Assessment of treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. *Am. J. Manag. Care* 2003; 9, 6: 417–424.
17. *Avanzini F., Ferrario G., Santoro L. et al.* Risk and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database. *Am. Heart J.* 2002; 144, 6: 1018–25.
18. *Borghi C., Ambrosioni E.* Double-blind comparison between zoenofril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the survival of myocardial infarction long-term evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am. Heart J.* 2003; 145, 1: 80–87.
19. *Andersen N.H., Poulsen P.L., Knudsen S.T. et al.* Long-term dual blockade with Candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28, 2: 273–277.
20. *Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al.* Evaluation of the efficacy and tolerability of Nebivolol versus Lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press. Suppl.* 2003; 1: 30–35.
21. *Wu S.C., Liu C.P., Chiang H.T. et al.* Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, Losartan, Amlodipine, and Lisinopril in hypertensive patients. *Heart Vessels.* 2004; 19, 1: 13–18.
22. *Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V.* Comparison of rilmenidine and Lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21, 1: 113–119.
23. *Reisin E., Weir M., Falkner B. et al.* Lisinopril versus Hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30: 140–145.
24. *Tu K., Mamdani M., Kopp A., Lee D.* Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95, 2: 283–286.
25. *Ена Л.М., Кондратюк В.Є.* Зміни структурно-функціонального стану серця та артерій еластичного типу у хворих на артеріальну гіпертензію старшого віку під впливом терапії комбінацією лізиноприлу та гідрохлортиазиду. *Медицина сьогодні і завтра* 2007; 1: 56–61.
26. *Ена Л.М., Кондратюк В.Є., Приходько В.Ю.* Влияние фозиноприла на гипертрофию миокарда левого желудочка и показатели системной, интракардиальной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста. *Укр. кардіол. журн.* 2002; 1: 61–63.
27. *Wong G.C., Marcotte F., Rudski L.G.* Impact of chronic Lisinopril therapy on left atrial volume versus dimension in chronic organic mitral regurgitation. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22, 2: 125–129.
28. *Brilla C.G., Funck R.C.* Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1388.
29. *Shimamoto H., Shimamoto Y.* Lisinopril reverses left ventricular hypertrophy through improved aortic compliance. *Hypertens.* 1996; 28: 457–463.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В ФИКСИРОВАННЫХ ДОЗАХ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.Е. Кондратюк

Оценивали клиническую эффективность 12-недельной антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией лизиноприла и гидрохлортиазид, ее влияние на центральную и интракардиальную гемодинамику, структурно-функциональное состояние сердца у 16 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) старшего возраста. У 69 % больных АГ после терапии достигнут целевой уровень АД. Сделан вывод, что антигипертензивное действие комбинированного препарата осуществляется за счет уменьшения периферического сопротивления артериальных сосудов. Двенадцатинедельная терапия привела к регрессу гипертрофии ЛЖ, сопровождающемуся улучшением диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, лизиноприл, гидрохлортиазид.

EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY WITH LISINAPRIL AND HYDROCHLORTHIAZIDE IN FIXED DOSAGES IN ELDERLY PATIENTS WITH MILD-TO-MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

V.E. Kondratyuk

The clinical efficiency of 12 weeks combined therapy with Lisinopril and Hydrochlorothiazide, its influence on central, intracardial hemodynamics and structure-functional state of the heart in 16 elderly patients with mild-to-moderate arterial hypertension (AH) were estimated. As a result of treatment target level of BP was achieved in 69 % patients. To arrive at a conclusion, that antihypertensive action of combination Lisinopril and Hydrochlorothiazide in elderly hypertensives is caused by reducing of vascular resistance and accompanied by pronounced LVH regression with concomitant improvement of diastolic function myocardium.

Key words: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, Lisinopril, Hydrochlorothiazide.

Поступила 25.01.07

СУБКМПЕНСИРОВАННОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ И ЕГО ТЕРАПИЯ

В.Н. Погорелов, В.И. Жуков, А.С. Домбровский, С.М. Какалец

Харьковский государственный медицинский университет

У 42 больных субкомпенсированным ХЛС, получавших антагонист рецептора (тип АТ₁) ангиотензина II лозартан (группа сравнения) и индапамид с лозартаном, изучали показатели гемодинамики, вентиляционной и геморенальной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамику циклических нуклеотидов и эндотелина-1. У больных, получавших индапамид с лозартаном, отмечалась более выраженная положительная клинико-лабораторная динамика, направленная на восстановление функции миокарда у больных ХЛС, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: субкомпенсированное легочное сердце, отечный синдром, индапамид, лозартан.

У больных субкомпенсированным хроническим легочным сердцем (ХЛС) задерживается избыточное количество жидкости в малом круге кровообращения и ухудшается газообмен. Нарастающая гиперкапния снижает периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к венозному застою и перемещению жидкости из сосудистого русла в ткани [1, 2]. При этом снижение эффективной циркуляции крови стимулирует продукцию ренина и повышает секрецию вазопрессина, что способствует задержке ионов натрия и воды, уменьшению диуреза и развитию отечного синдрома [2–6].

В терапии ХЛС используются антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов (тип АТ₁) ангиотензина II [7, 8], а также диуретики. Известно антигипертензивное действие индапамида [3, 9, 10]. Он метаболически нейтральный, ему присущи вазодилататорные и диуретические свойства, многими авторами рассматривается как препарат с сердечно-сосудистой и нефропротекторной направленностью [7, 9, 10].

Целью данной работы была сравнительная оценка индапамида и его комбинации с лозартаном у больных субкомпенсированным ХЛС.

Материал и методы. В кардиологическом отделении ДКБ ст. Харьков в 2006–2007 гг. под наблюдением находились 42 больных субкомпенсированным ХЛС. Средний возраст больных – (61±4) года. Обследование проводилось при госпитализации и при выписке из стационара. Все больные дополнительно получали метаболические и антикоагулянтные средства [3]. Больным 1-й группы (20 чел.) в комплексную терапию дополнительно включали лозартан 25 мг/сутки (группа сравнения), 2-й группы (22 чел.) – индапамид 1,5 мг/сутки + лозартан. Обе группы больных ХЛС были сопоставимы по полу, возрас-

ту, клинико-функциональной форме и тяжести заболевания. Отмечалась клинико-лабораторная идентичность больных.

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали с помощью ЭхоКГ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – с помощью доплерЭКГ. Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали методом спирометрии. Состояние газового состава крови оценивали по показателям рСО₂ и рО₂ в артериальной крови. Уровень эндотелина-1 и циклические нуклеотиды определяли радиоиммунологическим методом. Содержание холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности, апо-А1 и апо-В, а также соотношение апо-В / апо-А1 определяли по А.Н. Климову (1999). Используемые методы позволили охарактеризовать состояние гемодинамики, ФВД, функцию почек и факторы релаксации сосудов, а также влияние индапамида и его комбинации с лозартаном на липопротеидный обмен в указанных группах больных ХЛС.

Результаты и их обсуждение. На фоне проведенной терапии с включением индапамида с лозартаном у больных 2-й группы наблюдения в сравнении с больными 1-й группы отмечалось значительное улучшение общего состояния: уменьшались одышка, перебои в области сердца, слабость, недомогание, а также уменьшалась в размере печень и практически исчезали отеки. Уменьшились интенсивность, продолжительность и частота возникновения ангинозного синдрома, что сопровождалось увеличением порога переносимости физической нагрузки без заметного для больного прироста ЧСС. Показатели гемодинамики у больных субкомпенсированным ХЛС представлены в табл. 1.

Таблиця 1. Показатели гемодинамики у больных субкомпенсированным ХЛС под влиянием индапамида и его комбинации с лозартаном ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СДЛА, мм рт. ст.	41,10±1,26	36,80±1,35*	40,90±1,28	28,10±1,48 [#]
КДО ПЖ, мл	132,90±9,30	158,10±11,00*	142±12	162±13*
КСО ПЖ, мл	45,10±4,10	50,40±3,11*	40,10±1,04	54,50±4,06*
УИ ПЖ, мл/м ²	36,90±1,54	39,20±1,69	35,80±1,50	39,40±1,59
СИ ПЖ, л·мин·м ⁻²	3,01±0,09	3,07±0,11	3,13±0,06	3,08±0,11*
ФИ ПЖ, %	49,00±2,04	53,60±2,22	48,00±2,16	56,50±2,05*
ЧСС в 1 мин	80,50±2,14	78,40±2,30	94,00±2,15	74,20±2,19 [#]

Примечание. Здесь и в табл. 2–4. Различия достоверны: * $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$.

Показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне терапии индапамидом в его комбинации с лозартаном сопровождались улучшением ФВД и газового состава крови (табл. 2).

Геморенальные показатели под влиянием комплексной терапии у больных субкомпенсированным ХЛС представлены в табл. 3.

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

Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и содержание электролитов натрия и калия в плазме крови на фоне терапии индапамидом и его комбинации с лозартаном представлены в табл. 4.

Показатели динамики РААС больных, принимавших лозартан и индапамид в комбинации с лозартаном, были следующими. Исходный уровень ренина в 1-й группе – (7,39±

1,19) нг·мл·ч⁻¹, во 2-й – (9,25±1,20) нг·мл·ч⁻¹; ангиотензина II – соответственно (17,9±2,3) и (19,3±2,3) нг/мл; альдостерона – (331,4±41,6) и (318,0±31,4) нг/мл. После лечения уровень ренина в 1-й группе – (4,19±1,05) нг·мл·ч⁻¹ и во 2-й – (4,32±1,14) нг·мл·ч⁻¹; ангиотензина II – соответственно (11,03±2,10) и (12,01±1,80) нг/мл; альдостерона – (202,3±33,8) и (184,0±24,3) нг/мл.

Исходный уровень ионов натрия в 1-й группе – (144,6±4,1) ммоль/л и во 2-й – (143,5±2,2) ммоль/л; ионов калия – соответственно (4,11±0,18) и (3,96±0,37) ммоль/л. После лечения уровень ионов натрия в 1-й группе – (142,90±3,84) ммоль/л и во 2-й – (136,1±3,6) ммоль/л; ионов калия – соответственно (4,19±0,23) и (3,78±0,25) ммоль/л.

Состояние компенсации сопровождалось увеличением объема выделяемой мочи без заметного увеличения частоты мочеотделения, уменьшением одышки, исчезновением периферических отеков, а также стеснения и перебоев в грудной клетке, улучшением обще-

Таблиця 2. Показатели ФВД и газового состава крови у больных субкомпенсированным ХЛС под влиянием индапамида и его комбинации с лозартаном ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ, % к должной	68,40±2,72	78,90±3,04*	69,70±3,06	84,50±2,49*
МВЛ, % к должной	51,30±3,88	74,80±3,96 [#]	50,90±3,29	73,80±3,54 [#]
ОФВ ₁ , % к должной	51,80±3,27	70,30±3,84*	51,40±4,63	67,30±3,34*
ИТ, %	49,00±2,84	60,00±2,78*	47,80±3,12	58,90±2,24*
pO ₂ , мм рт. ст.	69,90±3,68	80,50±3,77*	70,80±7,05	79,90±2,52*
pCO ₂ , мм рт. ст.	40,80±3,08	38,40±2,19	39,90±2,58	36,40±2,53

Таблиця 3. Изменение геморенальных показателей у больных субкомпенсированным ХЛС под влиянием индапамида и его комбинации с лозартаном ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мочевина крови, ммоль/л	9,20±1,00	8,90±0,50*	9,10±0,20	5,80±0,01 [#]
Креатин крови, ммоль/л	0,17±0,09	0,12±0,03*	0,17±0,06	0,10±0,07 [#]
Канальцевая реабсорбция воды, %	96,60±0,20	97,10±0,10	95,40±0,50	98,00±0,60

Таблиця 4. Показатели ренин-ангиотензин-альдостеронової системи і содержание калія і натрія в плазмі крові під впливом індапаміда і його комбінації з лозартаном ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ренин, нг·мл·ч ⁻¹	7,39±1,19	4,19±1,05*	9,25±1,20	4,32±1,14 [#]
Ангиотензин II, нг/мл	17,90±2,30	11,03±2,10*	19,30±2,30	12,01±1,80 [#]
Альдостерон, нг/мл	331,40±41,60	202,30±33,80*	318,00±31,40	184,00±24,30 [#]
Натрий, ммоль/л	144,60±4,10	142,9±3,84	143,50±2,20	136,10±3,60
Калій, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	3,96±0,37	3,78±0,25

го состояния больных в 1-й и особенно во 2-й группе наблюдения. Из-за развития гипотензии у одного больного во 2-й группе наблюдения был отменен лозартан.

Улучшение клинко-функциональных проявлений ХЛС сопровождалось изменением состояния циклических нуклеотидов как показателей активности оксида азота, вызывающего генерализованную сосудистую релаксацию. Показатели цАМФ, цГМФ и эндотелина-1 представлены в табл. 5.

Особенности влияния индапаміда и его комбинации с лозартаном на липиды и липопротеиды представлены в табл. 6.

Лечение больных субкомпенсированным ХЛС индапамідом и его комбинацией с лозартаном не привело к существенным изменениям липидов и липопротеидов в наблюдаемых группах больных. Данное лечение

сопровождалось незначительным повышением уровня общего ХС с (238,0±4,7) до (255,5±5,5) мг/дл во 2-й группе наблюдения. Отмечалась тенденция к повышению концентрации ХС ЛПВП и снижение коэффициента атерогенности как в 1-й, так и во 2-й группе наблюдения.

Таким образом, приведенные в таблицах цифровые данные свидетельствуют в пользу того, что данная терапия больных субкомпенсированным ХЛС является метаболически нейтральной. Перспективой исследования следует считать результаты влияния индапаміда и его комбинации с лозартаном на вышеперечисленные показатели и состояние больных на протяжении 12 месяцев.

Выводы

1. Применение в терапии больных субкомпенсированным хроническим легочным серд-

Таблиця 5. Изменение состояния цАМФ, цГМФ и эндотелина-1 в плазме крови больных субкомпенсированным ХЛС под влиянием комбинации индапаміда с лозартаном ($M \pm t$)

Показатель	Здоровые (n=15)	2-я группа (n=22)	
		до лечения	после лечения
цАМФ, нмоль/л	10,70±1,30	25,40±0,22*	31,20±0,02 [#]
цГМФ, нмоль/л	8,10±2,00	7,39±0,12*	6,00±0,06 [#]
эндотелин-1, пг/мл	6,00±1,90	7,88±0,04*	7,00±0,01 [#]

Примечание. $p < 0,05$; * различия достоверны по сравнению со здоровыми; [#] различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

Таблиця 6. Содержание липидов и апопротеидов в плазме крови у больных субкомпенсированным ХЛС под влиянием индапаміда и его комбинации с лозартаном ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий ХС, мг/дл	243,00±6,20	228,00±4,20*	238,00±4,70	255,00±5,50*
Триглицериды, мг/дл	142,00±9,30	133,00±6,20	128,00±6,10	134±10
ХС ЛПВП, мг/дл	44,20±2,10	48,30±3,00	47,50±1,70	48,20±1,50
ХС ЛПОНП, мг/дл	24,50±1,40	28,40±1,70	28,00±1,40	32,00±2,10
ХС ЛПНП, мг/дл	163,00±5,20	146,00±4,50*	152,00±3,90	161,00±4,30
Коэфф. атерогенности	4,12±0,14	4,06±0,12	4,17±0,11	4,15±0,20
апо-А1	95,30±4,50	111,00±4,90*	98,40±5,30	93,20±2,10
апо-В	132,00±6,90	123,00±5,50	121,00±4,90	137,00±6,50
Соотношение апо-В/апо-А1	1,41±0,11	1,13±0,05*	1,25±0,08	1,45±0,12

Примечание. * $p < 0,05$; различия достоверны в сравнении с данными до лечения.

цем індапаміда в комбінації з лозартаном сприяло покращенню показателів внутрисерцевої гемодинаміки, функції зовнішнього дихання і клініко-функціональних проявів серцевої недостатності.

2. Застосування вказаної комбінації супроводжалося відновленням геморенальної функції. При цьому зменшувалися розміри печінки, зникали набряки, зменшувалися або зникали прояви ціаноза і акроціаноза.

3. Лікування хворих субкомпенсованим хронічним легочним серцем індапамідом в комбінації з лозартаном клінічно не супроводжалося явними ознаками

нарушення іонного обміну натрія і калія, що позитивно відрізняє індапамід від тiazидових діуретиків. Індапамід в комбінації з лозартаном доповнює терапію набряку хронічним легочним серцем.

4. Динаміка показателів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, циклічних нуклеотидів, ендотеліну, ліпідів і ліпопротеїдів позитивно характеризує дану комбінацію препаратів в терапії хронічного легочного серця. Вказані позитивні гуморальні зміни створюють умови для процесу ремоделювання серця.

Література

1. Гавришук В.К., Ячник А.И., Гуменюк Н.И. Хронічне легочне серце: принципи діуретичної терапії. Укр. мед. газета 2006; 3: 23.
2. *Vaquet J.P., Robitail S., Boyer L. et al.* A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Amer. J. Cardiovasc. Drugs* 2005; 5, 2: 131–140.
3. *Погорелов В.Н., Жуков В.И., Иванцов В.Н.* Хронічне легочне серце і його антигіпертензивна корекція. *Експерим. і клініч. медицина* 2006; 4: 66–69.
4. *Фуштей І.М., Паламарчук О.І., Донець Л.Я.* Деякі патологічні механізми розвитку первинної і вторинної легеневої гіпертензії. *Запоріжж. мед. журн.* 2004; 5 (26): 68.
5. *Redon J., Luque-Otero M., Martell N., Chaves F.J.* Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5: 14–20.
6. *Wilkins H.* Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy. *Anaesthesist* 2004 Aug.; 53 (8): 734–740.
7. *Задіонченко В.С., Погонченко І.В., Гриньова З.О. і др.* Хронічне легочне серце. *Новітні медицини і фармації* 2004; 6 (146): 22–23.
8. *White W.B., Lacourciere Y., Davidai G.* Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Amer. J. Hypertens.* 2004; 17: 347–353.
9. *Shiavi P., Jochemsen R., Guez D.* Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeat oral administration in healthy volunteers. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2000; 14 (2): 139–146.
10. *Weidmann P.* Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies. *Drug Saf.* 2001; 24, 15: 1155–65.

СУБКОМПЕНСОВАНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ ТА ЙОГО ТЕРАПІЯ

В.М. Погорелов, В.І. Жуков, А.С. Домбровський, С.М. Какалець

У 42 хворих на субкомпенсоване ХЛС, які приймали антагоністи рецептора (тип AT₁) ангіотензину II лозартан (група порівняння) та індапамід з лозартаном, вивчали показники гемодинаміки, вентиляційної та геморенальної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміку циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. У групі хворих, що приймали індапамід з лозартаном, були більш виражені позитивні клінічно-лабораторні показники динаміки, спрямованої на відтворення функції міокарда, ніж у групі порівняння.

Ключові слова: субкомпенсоване легеневе серце, набряковий синдром, індапамід, лозартан.

SUBCOMPENSATE PULMONARY HEART AND ITS THERAPY

V.N. Pogorelov, V.I. Jukov, A.S. Dombrovsky, S.M. Kakalets

At 42 patients suffered from subcompensate pulmonary heart treated by angiotensin II receptor antagonists, which cured losartan (comparative group) and another indapamid with losartan, were investigated the hemodynamics, ventilative and hemorenal functions, renin-angiotensin and aldosterone rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of cyclic nucleotids. There were discovered that more positive clinical-laboratory dynamics, directing to recovery miocard function was the group treated with losartan and indapamid.

Key words: subcompensate pulmonary heart, edematous syndrome, indapamid, losartan.

Поступила 21.05.07

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОАМІНОСУЛЬФАТУ (ДОНА) У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ДІАБЕТИЧНОЮ ОСТЕОАРТРОПАТІЄЮ

В.О. Федоров, О.В. Сокруто, Н.В. Єрахторіна

Харківський державний медичний університет

Обстежено 38 хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів у стадії компенсації і субкомпенсації з діабетичною остеоартропатією, яка частіш за все проявлялась обмеженням рухів у суглобах, припухлістю над суглобами, їхньою деформацією, осалгіями. Вивчено стан мінерального балансу у хворих, який характеризувався порушенням фосфорно-кальцієвого обміну. Проведена порівняльна оцінка застосування в комплексній терапії диклофенаку і оригінального глюкозоаміносольфату (ДОНА). Доведена перевага препарату порівняно з диклофенаком при лікуванні діабетичних остеоартропатій.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетичні остеоартропатії, диклофенак, оригінальний глюкозоаміносольфат (ДОНА).

Цукровий діабет (ЦД), враховуючи його тривалий перебіг і системний, поліорганний характер уражень, є однією з найбільш значущих медичних і соціально-економічних проблем сучасної медицини. Серед пацієнтів переважають хворі на ЦД 2-го типу похилого віку, які мають схильність до захворювань опорно-рухового апарату [1, 2]. Специфічними проявами ЦД з боку кістково-суглобової системи є діабетичні остеоартропатії (ДОАП) – тендовагініти, долоневий апоневроз, синдром карпального каналу, контрактура Дюпюїтрена, остеопороз, синдром обмеження рухливості суглобів – «Limited joint mobility». На сьогодні доведено, що ЦД, особливо 2-го типу, супроводжується гіперкальціурією та ранніми трабекулярними втратами мінеральної щільності кісткової тканини, особливо в молодому віці. Тому ДОАП розглядають як одну з важливих причин ранньої інвалідації таких хворих [3, 4].

Є чимало чинників розвитку ДОАП. Ряд авторів вказують на пряму кореляційну залежність між остеоартропатією та наявністю мікро- і макроангіопатій, особливо гострої інсулінової недостатності і ступеня компенсації ЦД, що зумовлює зниження активності остеобластів та розвиток негативного азотистого балансу [5]. Порушення гормонального фону у хворих на ЦД призводить до порушення мінералізації кісток внаслідок змін фосфорно-кальцієвого балансу через недостатність кальцію, дефіцит якого є одним із чинників остеопорозу. На засвоєння кальцію впливають метаболіти вітаміну D₃, які регулюють синтез і активність специфічних білків, ферментів, а також мінеральний обмін

клітин. Підвищення рівня кальцію в цитолізі, який гормонально індукується, може бути пов'язане з підвищенням його виходу з клітини внаслідок зменшення активності специфічної АТФази або мобілізації кальцію із внутрішньоклітинних пулів [6, 7]. Головною метою лікування ЦД на сучасному етапі є забезпечення хворому якості життя, якої він вартий. Цього можна досягти шляхом повної компенсації порушеного обміну речовин: нормалізації обміну вуглеводів, ліпідів, білків та мінералів. Саме задля цього в комплексну терапію хворих на ЦД з наявністю ураження опорно-рухового апарату (ДОАП) доцільно включати препарати кальцію з провітаміном D₃, а також хондропротектори, що позитивно впливають на стан хрящової тканини [8–12]. Не всі з них мають достатній клінічний ефект і не всі вивчені в повному обсязі. Тому подальше вивчення клінічних властивостей хондропротекторів і особливостей їх застосування у хворих з діабетичними остеоартропатіями є актуальним питанням, яке потребує постійної уваги клініцистів.

Мета роботи – визначення ефективності застосування оригінального глюкозоаміносольфату (ДОНА) у хворих на ЦД з ознаками діабетичної остеоартропатії.

Матеріал і методи. Під спостереженням в умовах ендокринологічного відділення ХОКЛ знаходилось 38 хворих на ЦД з діабетичною остеоартропатією (17 чоловіків, 21 жінка) у стадії декомпенсації та субкомпенсації: 16 хворих (42,1 %) на ЦД 1-го типу, 22 хворих (57,9 %) на ЦД 2-го типу. Тривалість захворювання була від 6 до 30 років,

вік хворих – від 35 до 65 років. У контрольну групу увійшло 20 здорових осіб.

Основними клінічними проявами захворювань були біль (38 осіб, 100 %), обмеження рухів у суглобах (27 осіб, 71,1 %), припухлість над суглобами (16 осіб, 42,1 %) та їх деформація (12 осіб, 31,6 %), осалгії (7 осіб, 18,4 %).

Для верифікації діагнозу поряд із загальноприйнятими методами дослідження вивчали стан білкового спектра сироватки крові, вуглеводний обмін з визначенням глікемічного (глюкозооксидантний метод) і глюкочуричного профілей, рівня HbA_{1c} , у окремих хворих – імунореактивного інсуліну, а також визначали ліпідний спектр сироватки крові, біоелементний баланс – вміст калію, кальцію, магнію, фосфору. Крім того, вивчали активність ЛФ, рівні СМ, СК та СРП сироватки крові, ревматоїдний фактор (за показаннями), визначали індекс маси тіла (ІМТ). Всім хворим проводили рентгенологічне дослідження опорно-рухової системи, реовазографію та інші інструментальні дослідження з метою виявлення ангіопатій. Дослідження проводили на початку лікування, через 2 тижні та через 8–12 тижнів після початку лікування.

Результати та їх обговорення. Всі обстежені хворі на ЦД знаходились в стані декомпенсації або субкомпенсації. Середній рівень глюкози натщесерце у хворих на ЦД 1-го типу склав $(11,75 \pm 0,70)$ ммоль/л, 2-го типу – $(9,35 \pm 0,60)$ ммоль/л; рівень HbA_{1c} при ЦД 1-го типу становив $(9,40 \pm 0,25)$ %, 2-го типу – $(8,25 \pm 0,23)$ %. ІМТ тіла був значно вищий у хворих на ЦД 2-го типу – $(31,300 \pm 0,068)$ кг/м² проти $(25,60 \pm 0,74)$ кг/м² у хворих на ЦД 1-го типу. У контрольній групі ці показники становили відповідно $(4,46 \pm 0,20)$ ммоль/л; $(5,47 \pm 0,16)$ % і $(25,40 \pm 0,87)$ кг/м². Достовірність усіх показників порівняно з контрольними $p < 0,05$.

У хворих з тривалим перебігом частіш за все серед патології опорно-рухового апарату було діагностовано системний остеопороз (29 випадків, 76,3 %) та LІМ-синдром (14 випадків, 36,8 %). У деяких пацієнтів відмічено поєднання декількох видів кістково-суглобової патології – остеопороз із LІМ-синдромом або остеопороз із суглобом Шарко (2 випадки, 5,3 %).

При проведенні біохімічних досліджень у ряді випадків відмічалось підвищення рівня сіромукоїдів до $(198,7 \pm 8,3)$ ОД і сіалових кислот до $(202,2 \pm 8,4)$ ОД у сироватці крові. При визначенні біоелементного балансу спостерігались зниження вмісту фосфору $[(0,80 \pm 0,05)$ ммоль/л] сироватки крові і гіперкальціурія $[(6,20 \pm 0,15)$ ммоль/л], які були більш виражені у хворих на ЦД в стадії декомпенсації та при тяжкому перебігу захворювання. Ці зміни, скоріш за все, обумовлені недостатністю інсуліну (абсолютною або відносною), що призводить до порушення метаболічних процесів і негативно впливає на стан кісткової матриці. У свою чергу, підвищення осмотичного діурезу при декомпенсації ЦД веде до порушення реабсорбції кальцію та фосфору в ниркових каналцях (наявність гіперкальціурії та гіперфосфатурії) і послідовно до негативного балансу кальцію, фосфору, іноді і магнію в організмі (таблиця). У окремих хворих, що мали епізоди часті декомпенсації в анамнезі, відмічена тенденція до більш швидкого розвитку не тільки ангіопатій, але й різного роду ДООП.

Отримані результати досліджень свідчать про порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ЦД, особливо при його декомпенсації, і тим самим обґрунтовують необхідність медикаментозної корекції виявлених порушень. З урахуванням цього всі хворі за методом лікування були розподілені на дві групи. На тлі стандартної терапії ЦД (дієта № 5, інсулінотерапія або цукрознижуючі пре-

Біохімічні показники у хворих на ЦД в динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦД		
		до лікування	через 2 тижні	через 8 тижнів
Кальцій сироватки крові, ммоль/л	$2,46 \pm 0,20$	$2,26 \pm 0,18^*$	$2,37 \pm 0,08$	$2,47 \pm 0,10$
Кальцій сечі, ммоль/л	$3,47 \pm 0,16$	$6,20 \pm 0,15^*$	$4,56 \pm 0,40$	$3,68 \pm 0,30$
Магній сироватки, ммоль/л	$1,15 \pm 0,15$	$0,95 \pm 0,06$	$1,10 \pm 0,17$	$1,16 \pm 0,20$
Фосфор сироватки, ммоль/л	$0,93 \pm 0,07$	$0,80 \pm 0,05^*$	$0,84 \pm 0,09$	$0,95 \pm 0,08$
ЛФ, ОД	$1,20 \pm 0,08$	$1,12 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,09$
Серомукоїди, ОД	$166,3 \pm 10,6$	$198,7 \pm 8,3^*$	$186,5 \pm 14,5$	$178,7 \pm 9,8$
Сіалові кислоти, ОД	$170,8 \pm 10,2$	$202,2 \pm 8,4^*$	$197,6 \pm 11,4$	$177,3 \pm 12,5$

* $p < 0,05$, вірогідно порівняно з контролем.

парати) 1-ша група хворих (18 осіб) отримувала лікування з призначенням диклофенаку (75 мг, 1–2 рази в/м), у 2-й групі замість диклофенаку (18 хворих) був застосований препарат оригінальний глюкозоаміносульфат (ДОНА) виробництва «Rottapharm» (Італія). Препарат призначався за схемою: по 2 мл в/м через день № 6, потім по одному пакетику внутрішньо кожного дня протягом трьох днів.

Після закінчення курсу лікування в стаціонарі відмічена позитивна динаміка в обох групах хворих. Відмічалось зменшення больового синдрому в уражених суглобах (1-ша група – 10 хворих, 2-га – 12), збільшення об'єму рухів (6 та 7 хворих відповідно), зникнення осалгій (4 та 7 хворих відповідно). За даними біохімічних досліджень сироватки крові (ЛФ, СМ та СК) відмічена незначна позитивна динаміка у хворих обох груп. Проте при проведенні контрольного обстеження через 3 місяці мала вірогідна нормалізація мінерального балансу в 1-й та 2-й групах.

При аналізі показників болі за ВАШ-шкалою було відмічено достовірне зниження болю через 4 тижні після початку лікування в обох групах. До 12-го тижня після початку лікування в групі хворих, які отримували оригінальний глюкозоаміносульфат (ДОНА), біль зменшився на 52 %, тоді як в групі хворих, які застосовували диклофенак, на 33 %, що свідчить про чіткий вплив препарату на больовий синдром.

Оцінка ефективності даних методів лікування проводилась також з урахуванням динаміки поліпшення функції суглобів. Відмічалось більш виражене поліпшення функції через 12 тижнів в групі хворих, які приймали оригінальний глюкозоаміносульфат

(ДОНА) – на 52,7 %, тоді як в групі хворих, які застосовували диклофенак, тільки на 43 %. Отже, за отриманими даними встановлена здатність препарату позитивно впливати на зменшення больового синдрому та поліпшення функції уражених суглобів. Відмічена гарна переносимість препарату. З побічних явищ у одного пацієнта спостерігався періодичний біль в епігастрії.

З урахуванням цього оригінальний глюкозоаміносульфат (ДОНА) може бути рекомендований як структурно-модифікуючий препарат, який можна використовувати при патології опорно-рухового апарату. Препарат не впливає на перебіг ЦД.

Висновки

1. У хворих на ЦД спостерігаються порушення мінерального обміну, які проявляються порушенням фосфорно-кальцієвого обміну і при тривалому перебігу призводять до ураження кісток та суглобів – діабетичних остеоартропатій.

2. Характерними клінічними критеріями діабетичних остеоартропатій є біль у суглобах, синдром обмеження рухливості суглобів, осалгії, наявність рентгенологічних змін (остеопороз), що пов'язане з втратою мінеральної щільності кісткової тканини, порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, що, у свою чергу, призводить до порушення структури суглобових хрящів.

3. Використання оригінального глюкозоаміносульфату (ДОНА) у хворих на ЦД протягом не менш 14 тижнів дає скоріший та повний ефект, що проявляється зменшенням больового синдрому та поліпшенням функції суглобів у більш стислі терміни у порівнянні з іншими препаратами.

Література

1. *Hyyponen E., Laara E., Jarvelin M.* Intake vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–03.
2. *Балаболкин М.И.* Диабетическая остеоартропатия и синдром диабетической стопы. *Диабетология*. М.: Медицина, 2000: 439–452.
3. *Герасимчук П.О.* Ураження кісткової системи ступні при цукровому діабеті (діабетична остеопатія). *Шпитальна хірургія* 1999; 2: 130–135.
4. *Балацкий Е.Р., Ковальчук В.С.* Остеомическое и остеоартропатическое нарушение при синдроме диабетической стопы. *Клін. хірургія* 2001; 8: 5–6.
5. *Іванюта Л.І., Корнацька А.Г., Беліс Н.І. та ін.* Стан мінерального обміну у жінок з ендокринною неплідністю. *Укр. ревматол. журн.* 2001; 1 (3): 49–51.
6. *Ringe J.D.* Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with calcium, vitamin D and D-metabolites. *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. Eds. A. Giustina et al. *Front Horm.* — Basel: Res. Karger 2002; 30: 127.
7. *Zella J., DeLuca H.* Vitamin D and autoimmune diabetes. *Cell Biochem.* 2002; 88: 216–222.
8. *Шварц Т.Я.* Витамин Д и Д-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
9. *Zhang W.* Euler evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis. *Annals Rheumatic Diseases* 2005; 64: 669–681.
10. *Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis.* *NEJM* 2006; 354: 795–808.
11. *Nutritional supplements for knee osteoarthritis – still no resolution.* *NEJM* 2006; 354: 858–860.
12. *Glucoseamine for osteoarthritis. Evidence-Based Healthcare & Public Health* 2005; 9: 322–331.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОАМИНОСУЛЬФАТА (ДОНА) У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ***В.А. Федоров, О.В. Сокруто, Н.В. Ерахторина***

Обследовано 38 больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов в стадии компенсации и субкомпенсации с наличием диабетической остеоартропатии, которая чаще всего проявлялась ограничением движений в суставах, припухлостью над суставами, их деформацией, оссалгиями. Изучено состояние минерального баланса у больных, которое характеризовалось нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Проведена сравнительная оценка применения в комплексной терапии диклофенака и оригинального глюкозаминосульфата (ДОНА). Доказано преимущество препарата перед диклофенаком при лечении диабетических остеоартропатий.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические остеоартропатии, диклофенак, оригинальный глюкозаминосульфат (ДОНА).

EFFECT OF USING OF ORIGINAL GLUCOSAMINESULFATIS (DONA) IN PATIENTS BY DIABETUS MELLITUS WITH DIABETIC OSTEOARTHROPATHY***V.O. Fedorov, O.V. Sokruto, N.V. Erahtorina***

38 patients by saccharine diabetes mellitus type I and type II in the stage of compensation and subcompensation with diabetic osteoarthropathy were examined. The main complains: decrease workability of joints, joints oedema, deformation and ossalgias. The state of mineral balance was studied in patients, which was characterized by violation of phosphoric-calcium exchange. The therapy in different groups included: diclofenak and original glucosaminosulfatis (DONA). DONA showed prevalence in treatment of patients with diabetic osteoarthropathy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy, diclofenak, original glucosaminosulfatis (DONA).

Поступила 31.05.07

БІОХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЖОВЧІ ТА ХОЛЕСЕКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ЖИРОВУ ДИСТРОФІЮ ПЕЧІНКИ ТА ПРИ ЇХ ПОЄДНАННІ

А.В. Власенко

Харківський державний медичний університет

У хворих на цукровий діабет встановлені основні порушення холесекреторної функції печінки зі змінами біохімічних властивостей жовчі, що виявляються при жировій дистрофії печінки. Наведено залежність основних біохімічних показників жовчоутворення і жовчовиділення від рівня компенсації обміну вуглеводів. Доведено, що ці зміни були найбільш виражені у хворих на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з жировою дистрофією печінки і підвищеною масою тіла.

Ключові слова: *жирова дистрофія печінки, холесекреторна функція печінки, цукровий діабет, вуглеводний обмін.*

Актуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) зумовлена значною поширеністю захворювання і тим, що воно є базою для розвитку ускладнень, які призводять до ранньої інвалідизації та смертності [1]. В Україні поширеність ЦД становить 8 % і має тенденцію до невинного росту [2].

ЦД супроводжується ураженням печінки ще на доклінічних стадіях [3, 4]. З урахуванням поліетіологічного та поліпатогенетичного характеру уражень на сьогодні найбільш прийнятним слід вважати термін «діабетична гепатопатія», що включає діабетичну гепатомегалію, жирову дистрофію печінки (ЖДП) і хронічний реактивний гепатит [5]. Домінуючими клінічними ознаками ЖДП найчастіше є астеничний синдром і метеоризм [5, 6]. Ехоскопічно виявляється збільшення розмірів печінки на 2–4 мм у поєднанні з гіперехогенністю, неоднорідністю структури паренхіми. Ожиріння печінки виявляється у цьому випадку у вигляді дрібно-, середньо- та великокраплинних включень у гепатоцитах [7]. Першим і в найбільшій мірі страждає вуглеводний метаболізм. Під дією інсуліну в печінці відбувається полімеризація глюкози з утворенням глікогену – основної форми депонування вуглеводів в організмі людини [8]. Печінка забезпечує основні процеси гліюконеогенезу – утворення ендогенної глюкози з амінокислот і молочної кислоти. При некомпенсованому ЦД спостерігається неконтрольоване збільшення продукції ендогенної глюкози печінкою: у разі дефіциту інсуліну відбувається активація процесів гліюкенолізу та гліюконеогенезу. Причиною цього є зменшення співвідношення інсулін/глюкагон і стимулювальна дія на гліюконео-

генез надлишку вільних жирних кислот [9]. Інсулін і глюкагон мають прямий вплив на біліарну систему: глюкагон стимулює жовчоутворення, а інсулін потенціює його дію [1, 6].

Патогенез ЖДП – багатофакторний процес. Формування ЖДП у хворих на ЦД відбувається на фоні незадовільної компенсації метаболізму – значних добових коливань глікемії, підвищення концентрації HbA_{1c} і вмісту в сироватці крові жовчних кислот [10].

Холесекреторна функція печінки у хворих на ЦД вивчена недостатньо. В літературі повідомлень про зміни біохімічних властивостей жовчі у хворих на ЖДП, ЦД та при їх поєднанні мало.

Корекція дози інсуліну не ліквідує морфологічні зміни у печінці. Погана компенсація ЦД призводить до формування ЖДП, а остання збільшує ризик кетоацидозу і не дає змоги досягти повної компенсації порушень обміну [11].

Метою даної роботи було вдосконалення діагностики ЖДП при ЦД шляхом визначення основних біохімічних властивостей жовчі та стану холеретичної функції печінки, їх впливу на розвиток і прогресування ЖДП та подальшого впливу на особливості перебігу ЦД.

Матеріал і методи. Обстежено 137 хворих, які знаходились на лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях ХОКЛ. При постановці діагнозу було використано класифікацію МКХ-10 (1999 р.). Відповідно до класифікації ЦД (1985 р.) усі хворі були розподілені на групи. Першу групу склали хворі на ЦД 1-го типу без ЖДП – 22 (16 %) пацієнти, 2-гу – хворі на ЦД 2-го типу без ЖДП – 18 (13 %) па-

цієнтів, до 3-ї групи увійшли хворі на ЖДП без ЦД – 20 (15 %) осіб, 4-ту групу склали пацієнти, хворі на ЦД 1-го типу із ЖДП і нормальною масою тіла – 34 (25 %) особи, 5-ту – хворі на ЦД 2-го типу із ЖДП і нормальною масою тіла – 21 (15 %) пацієнт і 6-ту клінічну групу – пацієнти з ЦД 2-го типу, ЖДП і підвищеною масою тіла – 22 (16 %) особи. У контрольну групу увійшло 20 здорових осіб. Розподіл хворих за статтю і віком проводився відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів. Для визначення стану вуглеводного обміну, верифікації діагнозу ЦД досліджували глюкозу сироватки крові натщесерце (ГКН) та після навантаження (ГКП), амплітуду добових коливань глюкози сироватки крові (ГКА), визначали концентрацію глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Мікроальбумінурію в сечі діагностували імуноферментним методом. З метою визначення жовчоутворювальної і жовчовивідної функції печінки проводили багатомоментне дуоденальне зондування з наступним біохімічним дослідженням жовчі з визначенням білірубину, холестерину, жовчних кислот, С-реактивного протеїну, сіалових кислот. Для визначення стану холесекреторної функції печінки досліджували вільні та кон'юговані жовчні кислоти у сироватці крові. Проводили також ультразвукове дослідження печінки.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали із застосуванням t-критерію Стьюдента, методів варіаційної статистики та багатовимірного кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення. У всіх групах обстежених хворих мало місце достовірне підвищення рівня середнього добового вмісту ГКН, але у хворих 6-ї групи (ЦД 2-го типу та ЖДП з підвищеною масою тіла) цей показник був достовірно вищим, ніж у хворих інших груп. Рівень середньої постпрандіальної глікемії був достовірно підвищеним у всіх групах, але найбільше у 6-й групі. Показники амплітуди добових коливань глікемії були підвищені у хворих 2-ї та 3-ї груп, вірогідно підвищені у хворих 1, 4 та 5-ї груп і максимально високі у пацієнтів 6-ї групи. HbA_{1c} був помірно підвищений у хворих 2-ї групи, а також вірогідно високий у всіх інших групах (табл. 1).

Незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну в усіх групах обстежених хворих, найгірше досягнення його компенсації мало місце у хворих на ЦД 2-го типу з ЖДП і підвищеною масою тіла, що пов'язане зі збільшенням маси тіла на фоні зниженої фізичної активності, надмірним надходженням глюкози з їжею, вторинно – з

інсулінозалежністю в більшості випадків і наявністю пізніх ускладнень.

Паралельно відмічено збільшення екскреції мікроальбумінів (ЕМА), вірогідне підвищення якої спостерігалось в усіх групах, але максимальні показники були в групі хворих на ЦД 2-го типу та ЖДП з підвищеною масою тіла.

HbA_{1c} справляв позитивний кореляційний вплив на ГКН та ГКП у різних групах обстежених. Отже, у групах хворих на ЦД 2-го типу без ЖДП, ЦД 2-го типу з ЖДП та нормальною масою тіла, ЦД 2-го типу в поєднанні з ЖДП та підвищеною масою тіла показники становили відповідно $r = +0,82$; $+0,88$; $+0,94$ для ГКН; $r = +0,81$; $+0,86$; $+0,91$ для ГКП, зростання останніх залежало від тяжкості перебігу, стадії захворювання, наявності пізніх ускладнень, підвищення маси тіла та формування вторинної інсулінозалежності. Показники ЕМА поступово зменшувалися під впливом HbA_{1c} у хворих 2, 5 та 6-ї груп, які мали ЦД у поєднанні з ЖДП ($r = +0,82$; $+0,68$; $+0,41$). У пацієнтів із ЦД 1-го типу без ЖДП та ЦД 1-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла показники ГКН, ГКП позитивно корелювали з HbA_{1c} зі збільшенням у динаміці ($r = +0,93$; $+0,99$ для ГКН; $r = +0,89$; $+0,98$ для ГКП). Кореляційні зв'язки ЕМА та HbA_{1c} мали достовірно позитивний характер ($r = +0,90$; $+0,87$ для ЕМА).

Встановлено позитивне збільшення показників у групі хворих із ЖДП без ЦД при кореляції з HbA_{1c} та в інших групах, за виключенням показника ГКН ($r = +0,85$); для ГКП $r = +0,95$; для ЕМА $r = +0,88$.

Отримані дані при обстеженні хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні свідчать про порушення вуглеводного обміну з достовірним підвищенням ГКН, ГКП, ГКА, HbA_{1c} , ЕМА, наростаючу інсулінорезистентність, негативний вплив ЖДП на перебіг ЦД, а також дедалі гірше досягнення ранньо- та пізньострокової компенсації вуглеводного обміну і підсилення апоптозу гепатоцитів, які зумовлені зростанням ступеня інсулінорезистентності.

При аналізі біохімічних властивостей жовчі в обстежених хворих, одержаних при багаторазовому дуоденальному зондуванні, були виявлені певні особливості ураження гепатобіліарної системи (табл. 2).

У всіх обстежених хворих відмічалось достовірне збільшення сіалових кислот і поява С-реактивного протеїну в жовчі, що свідчило про наявність запального синдрому з порушенням функціонального стану гепатобіліарної системи в цілому. Спостерігалось достовірне зниження білірубину та су-

Таблиця 1. Показники вуглеводного і білкового обмінів

Показник	Контроль (здорові) (n=20)	Групи	
		1-ша (n=22)	2-га (n=18)
ГКН, ммоль/л	3,85±0,18	9,31±0,23	7,90±0,19
ГКП, ммоль/л	4,79±0,24	10,20±0,26	8,90±0,19
ГКА, ммоль/л	1,46±0,18	2,20±0,08	1,80±0,15
НbA _{1c} , %	4,72±0,04	9,15±0,21	8,90±0,21
ЕМА, мг/доба	15,00±0,31	23,10±0,22	22,60±0,17

Примітка. p<0,05.

Таблиця 2. Біохімічні показники жовчі у хворих

Показник	Порція	Контроль (здорові) (n=20)	Групи
			1-ша (n=22)
Білірубін, мкмоль/л	В	622±14	592±13
	С	305±15	281±11
Холестерин, ммоль/л	В	3,42±0,21	4,92±0,27
	С	0,92±0,07	0,98±0,12
Жовчні кислоти, ммоль/л	В	41,00±1,90	37,10±1,40
	С	8,70±0,60	8,20±0,60
СРП, г/л	В	0	0,85±0,03
	С	0	0,14±0,04
Сіалові кислоти, мкмоль/л	В	1,65±0,19	2,10±0,19
	С	1,24±0,20	2,64±0,13

Примітка. p<0,05 порівняно з контролем щодо В.

ми жовчних кислот у міхуровій порції жовчі, що було пов'язане зі зниженням концентраційної здатності жовчного міхура, структурно-функціональними змінами в слизовій оболонці жовчного міхура, які сприяли уповільненню процесу резорбції води, а також змінам швидкості всмоктування основних компонентів жовчі слизовою оболонкою жовчного міхура та достовірному підвищенню рівня холестерину у хворих на ЦД, ЖДП та ЦД 1-го і 2-го типів із ЖДП з нормальною та під-

вищеною масою тіла (1-ша–6-та клінічні групи). Відзначено порушення процесу синтезу жовчних кислот із холестерину, а також ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот із зниженням всмоктування жовчних кислот у тонкому кишечнику (табл. 3).

При вивченні розладів холесекреторної функції печінки у хворих на ЦД, ЖДП та при їх сполученні звертало на себе увагу достовірне підвищення рівня всіх жовчних кислот у сироватці крові в усіх групах обсте-

Таблиця 3. Показники холеретичної функції печінки

Показник	Контроль (здорові) (n=20)	Групи
		1-ша (n=22)
Таурохолева кислота, мкмоль/л	4,80±0,39	5,70±0,12
Глікохолева кислота, мкмоль/л	5,70±0,35	6,80±0,13
Глікохенодезоксихолева + глікодезоксихолева кислоти, мкмоль/л	3,45±0,19	4,70±0,35
Холева кислота, мкмоль/л	3,00±0,27	4,30±0,10
Дезоксихолева кислота, мкмоль/л	11,20±0,29	12,80±0,25
Сума ЖК, мкмоль/л	27,80±0,72	34,30±0,66

Примітка. p<0,05.

у хворих на ЦД, ЖДП і при їх поєднанні ($M \pm m$)

хворих			
3-тя (n=20)	4-та (n=34)	5-та (n=21)	6-та (n=22)
5,08±0,16	9,32±0,17	9,45±0,23	11,50±0,23
6,20±0,16	11,30±0,18	11,40±0,21	13,40±0,26
1,59±0,07	2,40±0,11	2,42±0,08	2,80±0,08
5,99±0,16	9,60±0,17	9,32±0,21	9,80±0,21
17,80±0,27	25,60±0,29	24,00±0,27	28,20±0,22

на ЦД, ЖДП і при їх поєднанні ($M \pm m$)

хворих				
2-га (n=18)	3-тя (n=20)	4-та (n=34)	5-та (n=21)	6-та (n=22)
587±13	564±14	518±13	553±12	519±12
279±14	269±12	274±13	268±15	276±13
5,03±0,28	5,12±0,28	5,73±0,33	5,14±0,29	5,70±0,30
1,01±0,13	0,99±0,11	0,96±0,13	1,02±0,10	1,04±0,12
37,80±1,30	36,50±1,30	30,70±1,20	35,20±1,20	30,00±1,30
8,30±0,70	8,10±0,90	8,00±0,10	7,80±0,60	7,60±0,50
0,94±0,06	0,97±0,08	1,06±0,06	0,92±0,07	1,02±0,09
0,19±0,03	0,26±0,04	0,20±0,05	0,27±0,01	0,29±0,03
2,36±0,18	2,97±0,20	3,96±0,24	3,02±0,23	3,94±0,21
1,78±0,14	1,94±0,13	2,08±0,12	2,64±0,13	2,73±0,14

жених хворих, але найбільшим воно було у хворих на ЦД у поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла, що підтверджувало порушення холесекреторної функції печінки та ентрогепатичної циркуляції жовчних кислот.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між порушенням вуглеводного обміну та станом холеретичної функції печінки. Позитивний кореляційний вплив зростаючого рівня HbA_{1c} в сироватці крові на таурохолеву кислоту в сироватці крові відзначено у хво-

рих на ЦД 1-го типу без ЖДП ($r = +0,92$), ЦД 2-го типу без ЖДП ($r = +0,90$), ЖДП без ЦД ($r = +0,60$), ЦД 1-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла ($r = +0,81$); на глікохолеву кислоту – у хворих на ЦД 1-го типу без ЖДП ($r = +0,81$), ЦД 2-го типу без ЖДП ($r = +0,88$), ЖДП без ЦД ($r = +0,52$), ЦД 1-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла ($r = +0,77$); на глікохенодезоксихолеву + глікодезоксихолеву кислоту – у хворих на ЦД 1-го типу без ЖДП ($r = +0,83$), ЦД 2-го типу без ЖДП

у хворих на ЦД, ЖДП і при їх поєднанні ($M \pm m$)

хворих				
2-га (n=18)	3-тя (n=20)	4-та (n=34)	5-та (n=21)	6-та (n=22)
6,30±0,12	6,70±0,13	7,50±0,08	8,00±0,13	8,10±0,13
7,40±0,12	7,80±0,12	8,60±0,09	9,00±0,13	9,30±0,13
5,30±0,13	5,70±0,13	6,50±0,08	7,00±0,13	7,60±0,13
4,90±0,14	5,20±0,11	6,00±0,09	6,30±0,14	7,00±0,13
14,30±0,25	15,00±0,22	17,00±0,18	17,60±0,23	19,10±0,21
38,40±0,84	40,40±0,67	45,60±0,49	48,40±0,75	51,10±0,70

($r = +0,86$), ЖДП без ЦД ($r = +0,63$), ЦД 1-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла ($r = +0,79$); на холевую кислоту – у хворих на ЦД 1-го типу без ЖДП ($r = +0,82$), ЦД 2-го типу без ЖДП ($r = +0,73$), ЖДП без ЦД ($r = +0,62$), ЦД 1-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла ($r = +0,79$); на дезоксихолеву кислоту – у хворих на ЦД 1-го типу без ЖДП ($r = +0,77$), ЦД 2-го типу без ЖДП ($r = +0,88$), ЖДП без ЦД ($r = +0,57$), ЦД 1-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла ($r = +0,73$); на суму жовчних кислот – у хворих на ЦД 1-го типу без ЖДП ($r = +0,87$), ЦД 2-го типу без ЖДП ($r = +0,89$), ЖДП без ЦД ($r = +0,61$), ЦД 1-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла ($r = +0,80$).

Сума жовчних кислот значно впливала практично на всі досліджувані показники майже в усіх групах, за винятком прямого білірубину у хворих на ЦД 2-го типу з ЖДП і підвищеною масою тіла, у яких цей вплив був негативним ($r = -0,51$). Слабким позитивним вплив суми жовчних кислот був тільки на прямий білірубін у хворих на ЦД 2-го типу з ЖДП і нормальною масою тіла ($r = +0,20$).

Отже, вивчення біохімічних властивостей жовчі та холесекреторної функції печінки у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні є важливим для уточнення уражень гепатобілярної системи при ЦД.

Література

1. Боднар П.М., Михальчишин Г.П. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету. Мистецтво лікування 2003; 1: 51–55.
2. Хворостинка В.Н., Бобронникова Л.З., Ильченко И.А., Цивенко О.И. Особенности иммунных нарушений при различных типах сахарного диабета. Врач. практика 2002; 2: 80–83.
3. Feldman M. Pathophysiology of diabetes mellitus. Diabetes mellitus, ninth edition. Indiana: Eli Lilly and Company, 1998: 28–43.
4. Zalloway A. Diabetes mellitus. – Ninth Edition. – Indianapolis: Lilly Research Laboratories, 1998. 335 p.
5. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение. Сучасна гастроентерол. 2003; 2: 9–17.
6. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshani F. Non alcoholic steatohepatitis, association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterol. 2001; 120: 1183–92.
7. Соляник Ф.Т. Клініка, патогенез та лікування захворювань гепатобілярної системи на фоні цукрового діабету: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Луганськ, 1998. 20 с.
8. Sharp P., Gohnston D. Mechanism of hyperglycaemia and disorder of intermediary metabolism. Textbook of Diabeter. London: Oxford Bleckwell Scientific Publication 1991; 2: 303–312.
9. Субботина Т.Н. Изменение активности некоторых ферментов плазмы крови как показатель функциональных нарушений печени у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом. Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины. Новосибирск, 2000: 112–113.
10. Туркина С.В. Состояние антиоксидантной системы при диабетическом поражении печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 1999, 23 с.
11. Хворостинка Е.М., Моисеенко Т.А., Москаленко О.И. Диагностика диабетических гепатопатий. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 1: 43.

БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛЧИ И ХОЛЕСЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ И ПРИ ИХ СОЧЕТАНИИ

А.В. Власенко

У больных сахарным диабетом установлены основные нарушения холесекреторной функции печени с изменением биохимических свойств желчи, выявляемые при жировой дистрофии печени. Приведена зависимость основных биохимических показателей желчеобразования и желчевыделения от уровня компенсации обмена углеводов. Доказано, что эти изменения были наиболее выражены

Висновки

Порушення функціонального стану гепатобілярної системи у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні з наявністю С-реактивного протеїну в жовчі, запального синдрому, достовірне збільшення сіалових кислот, порушення біохімічних властивостей жовчі (зниження білірубину та суми жовчних кислот у печінковій та міхуровій порціях жовчі) за умов інсулінорезистентності призводять до формування жирової дистрофії печінки, яка збільшує ризик кетоацидозу та не дає змоги досягти повної компенсації вуглеводного обміну.

Погіршення стану холесекреторної функції печінки збільшує компенсацію вуглеводного обміну, призводить до прогресування жирової дистрофії печінки.

Формування жирової дистрофії печінки супроводжувалось порушенням процесів жовчоутворення та жовчовиділення зі зниженням інтенсивності холатоутворення та екскреції компонентів жовчі в жовчовидні шляхи, що призводить до дисліпідемії. Гіперглікемія та дисліпідемія негативно впливають на розвиток цукрового діабету і формування пізніх ускладнень у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с жировой дистрофией печени и повышенной массой тела.

Ключевые слова: жировая дистрофия печени, холесекреторная функция печени, сахарный диабет, углеводный обмен.

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF BILE AND CHOLESECRETORIC FUNCTION OF LIVER AT SICK OF THE DIABETES MELLITUS, THE FATTY DYSTROPHIA OF LIVER AND AT THEIR COMBINATION

A.V. Vlasenko

At sick the diabetes mellitus establishes the basic disturbances cholesecretoric functions of liver with change of biochemical properties if bile taped at fatty dystrophia of liver. Dependence of the basic biochemical parameters of biliation and bile excretion from level of compensation of an exchange of carbohydrates is resulted. It is proved, that these changes have been most expressed at 2 types sick of diabetes mellitus in combination to fatty dystrophia of liver and the increased mass of body.

Key words: fatty dystrophia of liver, cholesecretoric function of liver, diabetes mellitus, carbohydrate exchange.

Поступила 11.04.07

ПЕДІАТРІЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЦЕНОЗА КОЖИ ДЕТЕЙ,
СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ*В.А. Клименко**Харьковский государственный медицинский университет*

В микробном биоценозе кожи детей, страдающих атопическим дерматитом, преобладает грампозитивная флора – *S. aureus*, *S. epidermidis*; *S. saprophytum* и *Enterococcus*. Нет различий в микробном пейзаже кожи при неосложненном и осложненном инфицировании течения атопического дерматита. Сохраняется высокая чувствительность микробной флоры кожи к меропенему, абакталу, гентамицину, рифампицину, цiproфлоксацину, норфлоксацину, цефазолину, цефтриаксону, линкомицину, что необходимо учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, биоценоз кожи, чувствительность флоры.

Атопический дерматит – мультифакторное заболевание, в патогенезе которого особое место занимает проблема взаимодействия атопии и инфекции. С одной стороны, воздействие инфекции способствует формированию иммунного ответа по Th1-типу и предупреждает развитие атопии, с другой – колонизация кожного покрова стафилококком является одним из триггерных механизмов, запускающих и поддерживающих хроническое аллергическое воспаление кожи. Особые сложности возникают при лечении атопического дерматита, осложненного вторичным инфицированием. Широкое применение антибиотиков в клинической практике вызывает эволюционные изменения в мире микроорганизмов с формированием резистентности последних ко многим препаратам. В последние десятилетия проблема резистентности приобрела глобальный характер [1–3]. В США ежегодно умирает до 14 тыс. человек от инфекций, вызванных резистентными штаммами [4]. Экономические затраты, связанные с резистентностью микроорганизмов, в США составляют 4–5 млрд долларов ежегодно [5]. С каждым годом ситуация ухудшается. В мае 2005 г. в резолюции 58-й Ассамблеи ВОЗ было признано, что резистентность микроорганизмов к антибиотикам достигла размеров, требующих urgent мер, и является причиной теневой эпидемии («shadow epidemic») [1]. Задача клиницистов в решении проблемы резистентности – это прежде всего рациональное применение антибактериальных препаратов. Для

этих целей созданы Международные проекты The Global Advisory on Antibiotic Resistance Data (GAARD), Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) и др. [1, 4]. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам значительно различается в разных географических регионах. Так, например, устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину колеблется от 2,4 % в Германии до 50,1 % в Южной Африке, а к макролидам – от 14,7 % в Канаде до 88,3 % во Вьетнаме [6]. Таким образом, для рационального использования антибиотиков особое значение приобретает создание национальных, региональных регистров чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Целью настоящего исследования явилось определение микробного биоценоза кожи у детей, страдающих атопическим дерматитом при неосложненном течении заболевания и при наличии вторичного инфицирования, а также определение чувствительности микрофлоры для рационального использования антибиотиков.

Материал и методы. В исследование были включены 30 детей в возрасте 1–16 лет, страдающих атопическим дерматитом и находящихся на лечении в детском аллергологическом центре г. Харькова в 2004–2006 гг. При верификации диагноза использовали диагностические критерии Hanifin, Rajka [7] и классификацию, предложенную О.И. Ласицей [8]. Клинико-параклиническое обследование, кроме рутинных методов, включало бактериологическое исследование пора-

женных участков кожи. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам устанавливали методом диффузии в агар с использованием дисков.

Математическая обработка результатов выполнена с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находилось 30 детей, из них 16 девочек и 14 мальчиков в возрасте:

лет	девочки	мальчики
1-3	1	4
4-6	2	3
7-11	10	6
12-16	3	1

У двух больных диагностирована экссудативная форма атопического дерматита, у 11 – эритематосквамозная, у 15 – эритематосквамозная с лихенизацией, у двух – лихеноидная. Все пациенты находились в периоде обострения легкой (3 ребенка), средней (21 ребенок) и тяжелой (6 детей) степени. У 9 детей отмечено осложненное инфицированием течение дерматита. Инфицирование у всех детей произошло в «домашних» условиях.

При бактериологическом исследовании в 100 % наблюдений выделена микробная флора: у 24 больных – монокультура, у 6 – ассоциации микроорганизмов. Были идентифицированы следующие микроорганизмы: *S. aureus* – у 16 больных, *S. epidermidis* – у 9; *S. saprophytum* – у 4; *Enterococcus* – у 5; *S. pneumoniae* и *S. ruogenes* – по одному наблюдению. У больных с инфекционными осложнениями атопического дерматита (9 детей) были идентифицированы следующие микроорганизмы: *S. aureus* – у 5 больных,

S. epidermidis – у 1; *S. saprophytum* – у 1; *Enterococcus* – у 3 (из них у одного в ассоциации с *S. aureus*). При анализе степени обсеменности микробной флорой (количество колоний на чашку Петри) кожных покровов детей, больных атопическим дерматитом, выявлено, что чаще всего встречался массивный рост микроорганизмов (более 100) – в 60 % случаев, в то время как единичные колонии отмечены в 13,4 % случаев, умеренный рост (30–50) – в 6,7 % и обильный рост (до 100) – 20 %.

Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам представлена в таблице.

Как видно из таблицы, высокая чувствительность микробной флоры кожи установлена к следующим антибиотикам (в порядке снижения чувствительности) – меронему, абакталу, гентамицину, рифампицину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, цефазолину, цефтриаксону, линкомицину.

Таким образом, стафилококк остается ведущим микроорганизмом в биоценозе кожи при атопическом дерматите, но, согласно литературным данным, попытки снижения колонизации кожи больных (путем применения антимикробных препаратов, УФО) не привели к клиническому улучшению, более того, у половины пациентов заболевание осложнилось стрептодермией [9, 10]. Литературные данные и собственный клинический опыт позволил выработать алгоритм ведения больных с атопическим дерматитом. Антибактериальные препараты для элиминации стафилококка применялись только при наличии вторичного инфицирования. В нашем наблю-

Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам, %

Антибиотик	Штаммы микроорганизмов				Суммарная
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophytum</i>	<i>Enterococcus</i>	
Пенициллин	22,2	16,7	50	0	22,2
Ампициллин	22,2	42,9	33,3	33,3	32,9
Оксациллин	40	28,6	50	0	29,7
Линкомицин	81,8	33,3	50	100	66,3
Цефазолин	72,7	100	50	66,7	72,4
Цефтриаксон	88,9	100	100	0	72,2
Левомецетин	50	42,9	66,7	50	52,4
Рифампицин	100	80	100	н/о	93,3
Гентамицин	100	80	100	100	95
Норфлоксацин	100	75	50	66,7	72,9
Ципрофлоксацин	83,3	100	100	50	83,3
Меронем	100	100	100	100	100
Абактал	100	100	100	100	100

дении элиминационная терапия применялась у девяти больных с осложненным течением дерматита: у всех детей применялись наружные антибактериальные средства в сочетании с противовоспалительными препаратами, только у одного больного с выраженной интоксикацией потребовалось проведение системной антибактериальной терапии. Данный клинический алгоритм позволил добиться ремиссии заболевания у 100 % детей.

Выводы

1. В микробном биоценозе кожи при atopическом дерматите преобладает грампозитивная флора – монокультуры стафилококка, их ассоциации с энтерококком и реже со стрептококком. Преобладает массивная степень обсемененности кожных покровов.

Литература

- Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. Shadow epidemic: the growing menace of drug resistance. Executive summary of the 2005 GAARD report. Boston: APUA, 2005.
- Levy S.B., O'Brien T.F. Global antimicrobial resistance alerts and implications. Clin. Infect. Dis. 2005; 41: 219–220.
- Levy S.B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat. Med. 2004; 10 (Suppl. 12): 1229.
- World Health Organization (WHO). Overcoming antimicrobial resistance, World Health Organization report on infectious diseases. Geneva: WHO, 2000.
- Institute of Medicine. Microbial threats to health: emergence, detection, and response. Washington, DC: National Academies Press, 1998.
- Low D.E. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: it's not all bad news. Clin. Infect. Dis. 2005; 41 (Suppl. 4): 228–233.
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol. Venerol. 1980; 92, 1: 44–47.
- Ласиця О.І. Основні положення щодо діагностики і лікування atopічного дерматиту: Матер. до консенсусу «Діагностика і лікування atopічного дерматиту». К., 2000. 10 с.
- Мокроносова М.А. Влияние Staphylococcus aureus на течение atopического дерматита. Аллергология 2003; 1: 46–51.
- Jekler J., Bergbrant I.M., Faergemann J., Larko O. The in vivo effect of UVB radiation on skin bacteria in patients with atopic dermatitis. Acta Dermatol. Venerol. 1992; 72, 1: 33–36.

ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЦЕНОЗУ ШКІРИ ДІТЕЙ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

В.А. Клименко

У микробному біоценозі шкіри дітей, що страждають на atopічний дерматит, переважає грампозитивна флора – S. aureus, S. epidermidis; S. saprophytum та Enterococcus. Немає різниці у микробному пейзажі шкіри при неускладненому й ускладненому інфікуванням перебігу atopічного дерматиту. Зберігається висока чутливість микробної флори шкіри до меронему, абакталу, гентаміцину, рифампіцину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, цефазоліну, цефтріаксону, лінкоміцину, що необхідно враховувати при призначенні емпіричної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, біоценоз шкіри, чутливість микрочлони.

THE CHARACTERISTIC OF SKIN MICROFLORA IN CHILDREN SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITIS

V.A. Klimentko

The Gram-positive microorganisms (S. aureus, S. epidermidis, S. saprophytum and Enterococcus) prevail in skin microflora of children suffering from atopic dermatitis. There are no distinctions in skin microflora of children who have complicated and not complicated current of atopic dermatitis. It was stated high susceptibility of skin microbic flora to Meronem, Abactal, Gentamycin, Rifampicin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Cefasolin, Ceftriaxon, Lincomycin. It is recommended to take into account for empirical antibacterial therapy.

Key words: children, atopic dermatitis, skin microflora, antimicrobial susceptibility.

Поступила 04.06.07

ГЕНЕТИКА

АНАЛИЗ МАСКУЛИННОСТИ–ФЕМИННОСТИ У НАСЕЛЕНИЯ ВОСТОЧНОЙ УКРАИНЫ: ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, СВЯЗЬ СО СТРУКТУРОЙ СЕМЬИ И СОЦИАЛЬНЫМИ ПРИЗНАКАМИ

О.В. Филиппова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Впервые проведен популяционно-генетический анализ маскулинности–феминности среди жителей урбанизированных популяций Восточной Украины. Обнаружена более высокая выраженность маскулинности–феминности у мужчин молодого поколения (представленного академической молодежью) по сравнению с женщинами. Половые различия в старшем поколении сохранены и выражены в большей степени. Женщины старшего поколения более феминны по сравнению с женщинами младшего поколения. Выявлена относительно высокая корреляция по маскулинности–феминности в однополых sibсовых парах. Не обнаружено связи типа семьи и порядкового номера рождения с выраженностью маскулинности–феминности. Обнаружены тенденции выраженности маскулинности–феминности в разных профессиональных группах.

Ключевые слова: *маскулинность–феминность, пол, возраст, генетика, урбанизированные популяции, Восточная Украина.*

Маскулинность–феминность определяется широким спектром поведенческих стратегий и отношений ко многим жизненным проявлениям, реакции на которые у представителей противоположного пола в целом различаются. В большинстве популяций мужские и женские стереотипы одинаковы, и с мужчинами традиционно ассоциируется сила и активность (маскулинность), а с женщинами – слабость и пассивность (феминность). Относительно высокая наследуемость и слабое влияние общей семейной среды свидетельствуют о том, что маскулинность–феминность можно рассматривать как типичную личностную черту [1]. Одним из первых исследователей маскулинности–феминности был американский психолог начала XX в. Л.-М. Термен, измерявший данное личностное свойство единым показателем. Впоследствии другими учеными было предложено использование дискретных шкал маскулинности и феминности [2].

Предполагается, что биологической основой маскулинности–феминности является уровень половых гормонов либо чувствительность к ним. В частности, показан популяционный полиморфизм по длине повторов (от 11 до 31) в гене андрогенного рецептора, расположенного в X-хромосоме [3],

связанного с выраженностью маскулинности–феминности.

Накоплен большой фактический материал по отношению длины второго (указательного) пальца к длине четвертого (безымянного) пальца (отношение «2D : 4D»), связанному, предположительно, с внутриутробным воздействием андрогенов, в частности тестостерона, и, соответственно, маскулинностью [4–6]. Данному антропометрическому показателю присущ половой диморфизм, хотя и не такой выраженный, как, например, росту. Так, у мужчин наблюдается тенденция к тому, что указательный палец короче безымянного. У женщин длина этих пальцев примерно одинакова либо, наоборот, указательный палец несколько длиннее. По данному показателю имеются межпопуляционные различия в зависимости от географической широты (у представителей северных популяций отношение «2D : 4D» более высокое). С пальцевым отношением коррелируют определенные соматические, психические и другие признаки, а именно количество вырабатываемых сперматозоидов [7], патологии сердца [6], ожирение и метаболический синдром [8], аутизм [6], депрессия, «маскулинность» почерка, шизофрения, пространственные и музыкальные способности [9], эротические предпочте-

ния [10], леворукость, асимметрия лица [9]. В ряде исследований показано, что отношение «2D : 4D» у мужчин отрицательно коррелирует с эстетическим восприятием женщинами мужских лиц маскулинными [11].

Прослежена связь маскулинности–феминности с физической привлекательностью, к которой большинство мужчин традиционно относят размеры наружных половых органов. В частности, процедура обрезания, распространенная в ряде культур и проводимая в раннем детстве, может оказывать негативное влияние на психическое здоровье взрослых мужчин (эффект утраты значимой части тела), сходное с таковым после проведения мастэктомии у женщин. Популяционные исследования в США позволили связать последующее снижение половой чувствительности как следствие обрезания с высокой частотой импотенции среди взрослых мужчин (более 50 % лиц 40–70 лет имеют разное по степени выраженности ослабление потенции), что в целом способствует депрессивным расстройствам и суициду [12].

С маскулинностью–феминностью, как личностной чертой, ассоциируются определенные когнитивные признаки, в частности, более высокие математические и пространственно-образные способности у мужчин. Показано, что в разнополых близнецовых парах женщины имеют менее выраженные вербальные способности, предположительно, из-за повышенного внутриутробного воздействия тестостерона [13].

Социально одобряемые стандарты маскулинности поддерживаются в политике, что в свою очередь может приводить к определенному поведению избирателей [14]. С маскулинностью ассоциируется склонность к насилию в молодежных группировках [15].

Популяционно-генетические исследования маскулинности–феминности в Украине отсутствуют, и, даже несмотря на распространенность организаций по гендерной политике, биологические и социокультурные особенности представителей разного пола часто не разграничены, что затрудняет работу психологов, социальных работников, педагогов, социологов. Целью настоящего исследования является оценка генерального параметра маскулинности–феминности среди академической молодежи урбанизированных популяций Восточной Украины, выявление возрастной динамики и половых особенностей маскулинности–феминности, необходимых для последующего генетического анализа данного личностного признака.

Материал и методы. В исследованиях приняли участие 1200 жителей Украины. Сбор информации проведен с учетом этиче-

ских требований при работе с человеком. Об исследуемых получена биологически значимая и социодемографическая информация. Для оценки маскулинности–феминности использовалась модифицированная версия опросника FPI [16]. Высокие значения показателя свидетельствуют о протекании психической деятельности преимущественно по мужскому типу, низкие – по женскому типу. Найдены характеристики распределений (\bar{X} , s , Me). Связь между признаками, распределенными нормально, оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) и однофакторного дисперсионного анализа. Статистический анализ проведен с использованием t -критериев с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, F и χ^2 [17].

Результаты и их обсуждение. Для расчета среднепопуляционных характеристик использованы данные о лицах, не состоящих в родстве и не являющихся брачными партнерами, а также относящихся к группе академической молодежи (учащиеся выпускных классов школ, лицеев, студенты техникумов, колледжей, вузов). Данные о родственниках первой степени родства, а также о брачных партнерах использовались для предварительных оценочных значений внутрипарной корреляции и брачной ассортативности по маскулинности–феминности, являющейся индикатором отклонения популяции от состояния панмиксии по данному признаку. Группы мужчин и женщин основной группы (академическая молодежь) сопоставимы по возрасту и этнической принадлежности (табл. 1).

Отмечены половые различия в выраженности маскулинности–феминности ($F = 11,10$, $p < 0,001$). Так, у мужчин средние значения данного показателя выше ($\bar{X} = 5,5$, $s = 2,0$,

Таблица 1. Возрастные и этнические характеристики обследованных

Показатель	Муж	Жен
Возраст		
$\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$	17,4±0,3	17,5±0,1
s	2,4	1,7
Me	17	17
F	0,24	0,24
Этническая принадлежность, %		
укр.	80,2	80,6
рус.	12,8	17,1
другие	7,0	2,3
χ^2	5,0	5,0

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 $p > 0,05$.

Me = 5), чем у женщин ($\bar{X} = 4,6$, $s = 2,3$, Me = 5). Среди молодежи не обнаружено связи между маскулинностью-феминностью и возрастом в изученном узком интервале, что, по-видимому, указывает на определенную стабилизацию данного признака, оформившегося в более раннем возрасте – в период полового созревания.

Была предпринята попытка поиска антропометрического маркера маскулинности-феминности, которым в данном исследовании выступил рост человека – признак, по которому известен половой диморфизм. В изученной выборке, однако, рост не связан с выраженностью изучаемого личностного признака как среди мужчин ($r = 0,07$), так и среди женщин ($r = 0,08$).

Анализ структуры семьи показал, что лица обоего пола, воспитанные как в полных (с обоими биологическими родителями), так и в неполных (родители разведены) семьях, не отличаются по выраженности маскулинности-феминности. Не обнаружено достоверных различий в среднем уровне маскулинности-феминности у лиц с разным порядковым номером рождения, причем тенденции разнонаправленные для мужчин и женщин (табл. 2). Для сравнения можно указать, что

Таблица 2. Уровень маскулинности-феминности и порядковый номер рождения обследованных

Порядковый номер рождения	Муж	Жен
Первый		
%	68,7	62,3
\bar{X}	5,4	4,8
s	1,9	2,4
Второй и выше		
%	31,3	37,3
\bar{X}	5,8	4,7
s	2,2	2,0
F	0,50	0,78

в ряде исследований показано влияние порядкового номера рождения на степень выраженности маскулинности у мужчин и вероятность развития гомосексуализма. В частности, склонность мужчины к гомосексуализму повышается на 33 % при наличии старшего брата и, соответственно, пропорционально увеличивается с последующим повышением значения порядкового номера рождения при условии того, что старшие сибсы в семье – мужчины. В отношении женщин и их старших сибсов обоего пола подобный эффект не прослежен. По предположению исследователей, причина подобного явления заключается в реакции иммунной системы

матери на плод мужского пола, который вырабатывает мужские специфические Y-сцепленные антигены гистосовместимости. В ответ на них организм матери синтезирует антитела, которые, по-видимому, частично подавляют развитие мозга плода по типичному мужскому типу, в результате чего мальчик рождается менее маскулинным, чем большинство мальчиков-первенцев, а будучи взрослым, проявляет повышенный интерес к мужчинам [18].

Исследования в отношении влияния уровня экзогамии на психические и соматические признаки многочисленны, однако их результаты до настоящего времени не однозначны. Поскольку этническая принадлежность ассоциирована с определенным генофондом (хотя в нашей популяции этот признак в определенной степени номинальный), было проведено сравнение маскулинности-феминности у потомков разной степени экзогамии по этнической принадлежности. К потомкам с умеренной степенью экзогамии отнесены лица, которые происходят от браков, где оба родителя были представителями одной этнической группы. К потомкам с повышенной степенью экзогамии отнесены лица, которые происходят от браков, где оба родителя были представителями разных этнических групп. В первой группе потомков можно ожидать проявление эффектов инбридинга, во второй – аутбридинга. Результаты, представленные в табл. 3, указывают на отсутствие достоверных различий между

Таблица 3. Уровень маскулинности-феминности у потомков разной степени экзогамии

Степень экзогамии	Муж	Жен
Умеренная		
%	55,4	65,2
\bar{X}	5,3	4,6
s	1,8	2,3
Повышенная		
%	44,6	34,8
\bar{X}	5,7	4,5
s	2,3	2,2
F	0,92	0,05

группами как среди мужчин, так и среди женщин, хотя между мужчинами умеренной и повышенной степени экзогамии различия более выраженные. Этот результат находится в согласии с теорией генетического гомеостаза. Согласно этой теории лица женского пола, независимо от генетических факторов и факторов среды, «удерживают» фенотип, то есть фенотипическая дисперсия среди них меньше, чем среди мужчин. Применяя эту

теорию к настоящему исследованию, можно предположить, что мужчины более лабильно отреагировали на смену генетических факторов (объединение генетически более разнородной информации).

Для последующего генетического анализа маскулинности–феминности была проведена предварительная оценка корреляции в однополых парах «родитель–ребенок» и «сибс–сибс». Из анализа были исключены разнополые пары родственников первой степени родства («отец–дочь», «мать–сын», «брат–сестра»), поскольку данный признак зависит от пола. Так, относительно высокая внутривариационная корреляция по маскулинности–феминности показана для сибсовых однополых пар ($r = 0,51, p < 0,01$), сравнительно низкая – в парах «родитель–ребенок» ($r = 0,10–0,14$). Полученные различия в коэффициентах корреляции требуют дальнейшего детального анализа и выяснения причин того, почему между сибсами и родителями и потомками (индивиды в парах обеих категорий имеют 50 % общих генов) столь высокие различия. Следует подчеркнуть, что сибсы, в отличие от родителей и детей, принадлежат к одному и тому же поколению. Сибсы выросли в однородной среде, родители и дети – в разных. Возможно, изменения политической, экономической, социальной обстановки отразились на разной степени выраженности маскулинности–феминности у современной молодежи и представителей старшего поколения. Другим объяснением может служить онтогенетическая изменчивость данного признака, однако из-за отсутствия психогенетических исследований в бывшем СССР нет возможности провести сравнительный анализ маскулинности–феминности в динамике. На данный момент фактом является лишь то, что по уровню маскулинности–феминности современная академическая молодежь превосходит старшее поколение (группа, представленная преимущественно родителями и не родственными индивидами старшего возраста; возрастное распределение $\bar{X} = 39,5, s = 10,4$ у мужчин и $\bar{X} = 41,9, s = 9,1$ у женщин). У представителей старшего поколения половые различия в уровне маскулинности–феминности более выраженные. Кроме того, женщины старшего поколения достоверно более феминны (возможно, в связи с гормональными изменениями, рождением детей), чем женщины, принадлежащие к современной академической молодежи (возможно, в связи с повышенной потребностью к конкурентоспособности в современных условиях). Следует учитывать также, что заниженная корреляция «родитель–потомок» по маскулин-

ности–феминности также может быть следствием использования «сырых», не нормированных по возрасту значений. Между мужчинами разных поколений достоверных различий по изучаемому показателю не выявлено (табл. 4).

Таблица 4. Уровни маскулинности–феминности у представителей старшего и младшего поколений

Поколение	Муж	Жен
Старшее		
\bar{X}	5,2	4,1
s	2,1	2,0
Младшее		
\bar{X}	5,5	4,6
s	2,0	2,3
F	1,03	5,67
p	>0,05	<0,05

Возможно, что меньшая выраженность маскулинности у мужчин старшего поколения отражает гормональную гипотезу маскулинности–феминности (пик концентрации тестостерона наблюдается в возрасте около 20 лет, затем происходит его снижение). Также можно предположить, что современная экологическая обстановка не благоприятствует поддержанию высокого уровня тестостерона, и мужчины становятся более феминизированными. Действительно, многие консерванты, красители, загрязняющие компоненты атмосферы имеют сходную в химическом отношении структуру с женскими половыми гормонами – эстрогенами [19] и имеют сродство с эстрогеновыми рецепторами. Культурные и социальные изменения ослабили связь между нормами маскулинности и представлениями о мужчине как о семейном человеке, главе семьи, следствием чего в определенной степени является большой удельный вес неполных семей, падение рождаемости, перераспределение полорольевых установок в обществе [20]. В изученной выборке не обнаружено корреляции по маскулинности–феминности между супругами, что свидетельствует об отсутствии необходимости учитывать это обстоятельство при генетическом анализе признака.

После Второй мировой войны во многих странах мира произошли существенные половые сдвиги на рынке рабочей силы, связанные с нехваткой мужчин, однако традиционные семейные роли не претерпели трансформации. Вне зависимости от степени профессиональной вовлеченности и занятости супругов женщины в целом по-прежнему больше времени проводят в уходе за детьми и ведении домашнего хозяйства, чем муж-

чины. В ряде популяций к определенным профессиям традиционно тяготеют лица определенного пола, хотя в ряде случаев наблюдаются стабильные различия. Так, в Европе на протяжении многих веков в медицинской сфере (за исключением акушерства) в основном были заняты мужчины. В России же работа в системе здравоохранения была и остается в большей степени прерогативой женщин-врачей. В связи с возможными различиями в уровне маскулинности-феминности представителей разных профессиональных групп в настоящем исследовании у лиц старшего поколения были изучены средние показатели изучаемого признака в наиболее представленных группах. Хотя достоверных различий обнаружено не было (возможно, они будут получены при расширении выборки), можно говорить об определенных тенденциях. В частности, наиболее «маскулинными» мужчинами являются военнослужащие, частные предприниматели, преподаватели и юристы, наименее «маскулинными» – инженерно-технические работники. Наиболее «феминные» женщины работают в образовательной сфере либо являются ИТР, более «маскулинизированные» – с системе здравоохранения.

Полученные результаты свидетельствуют о психогенетическом своеобразии украинского населения по маскулинности-феминности и будут учтены при выполнении последующего генетического анализа.

Литература

1. *Loehlin J.C., Jonsson E.G., Gustavsson J.P.* Psychological masculinity-femininity via the gender diagnosticity approach: heritability and consistency across ages and populations. *J. Personality* 2005; 73, 5: 1296–320.
2. *Bem S.L.* The Measurement of psychological androgeny. *J. Consulting and Clinical Psychology* 1974; 42: 155–162.
3. *Jonsson E.G., von Gertten C., Gustavsson J.P. et al.* Androgen receptor trinucleotide repeat polymorphism and personality traits. *Psychiatric Genetics* 2001; 11: 19–23.
4. *Brown W.M., Finn C.J., Cooke B.M., Breedlove S.M.* Differences in finger length between self-identified «butch» and «femme» lesbians. *Archives of Sexual Behavior* 2002; 31: 123–128.
5. *Lutchmaya S., Baron-Cohen S., Raggatt P. et al.* 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Human Development* 2004; 77: 23–28.
6. *Manning J.T., Bundred P.E., Newton D.J., Flanigan B.F.* The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evolution and Human Behavior* 2003; 24: 399–405.
7. *Manning J.T., Wilson D.J., Lewis-Jones D.I.* The ration of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentration to testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction* 1998; 13, 11: 3000–04.
8. *Fink B., Grammer K., Mitteroecker P. et al.* Second to fourth digit ratio and face shape. *Proc. R. Soc. London B. Biol. Sci.* 2005; 272: 1995–2001.
9. *Fink B., Manning J.T., Neave N., Tan U.* Second to fourth digit ratio and hand skill in Austrian children. *Biol. Psychology* 2004; 67, 3: 375–384.
10. *McIntyre M.H.* Digit ratios, childhood gender role behavior and erotic role preferences of gay men. *Archives of Sexual Behavior* 2003; 32: 495–497.
11. *Neave N., Laing S., Fink B., Manning J.T.* Second to fourth digit ratio, testosterone and perceived male dominance. *Proc. R. Soc. London. B. Biol. Sci.* 2003; 270, 1529: 2167–72.
12. *Goldman R.* The psychological impact of circumcision. *BJU Intern.* 1999; 83, Suppl. 1: 93–102.
13. *Geary D.C.* Sexual selection and sex differences in mathematical abilities. *Behavioral and Brain Sciences* 1996; 19, 2: 229–284.

Исследование является частью психогенетического проекта по изучению личностных и когнитивных признаков в населении Украины и выполнено при поддержке гранта Президента Украины «Оцінка інтелектуального потенціалу молоді України засобами генетики».

Выводы

1. Среди академической молодежи урбанизированных популяций Восточной Украины обнаружены половые различия по маскулинности-феминности. Более высокие значения изучаемого показателя наблюдаются у мужчин.

2. Половые различия у родительского поколения по маскулинности-феминности сохранены и выражены в большей степени.

3. У женщин старшего поколения феминность выражена сильнее по сравнению с женщинами младшего поколения.

4. Отмечена относительно высокая корреляция по маскулинности-феминности в однополых sibсовых парах.

5. Не обнаружено влияния полноты семьи и порядкового номера рождения на выраженность маскулинности-феминности.

6. Обнаружены тенденции выраженности маскулинности-феминности в разных профессиональных группах.

7. Особенности половой и возрастной специфики маскулинности-феминности следует учитывать при проведении генетического анализа.

14. Рябова Т.Б. Маскулинность в политическом дискурсе современного российского общества: Тез. докл. ежегодн. научн. конф. «Мужское» в традиционном и современном обществе. Москва, 16–18 апреля 2003 г. М., 2003: 66.

15. Шашкин А.В. Конструирование уличных маскулинностей: власть и насилие в молодежных группировках. Там же: 84.

16. Балин В.Д., Гайда В.К., Гербачевский В.К. и др. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии: Учеб. пособие. Под общ. ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. СПб.: Питер, 2000. 560 с.

17. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1990. 352 с.

18. Blanchard R. Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones and Behavior* 2001; 40: 105–114.

19. Lewis R. Life. Wm. C. Brown Publishers, 1995.

20. Blankenhorn D. Fatherless America: Confronting our most urgent social problem. N. Y.: Basic Books, 1995.

АНАЛІЗ МАСКУЛІННОСТІ–ФЕМІННОСТІ У НАСЕЛЕННЯ СХІДНОЇ УКРАЇНИ: СТАТЕВІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ, ЗВ'ЯЗОК ЗІ СТРУКТУРОЮ СІМ'Ї ТА СОЦІАЛЬНИМИ ОЗНАКАМИ

О.В. Філіпцова

Вперше проведено популяційно-генетичний аналіз маскулінності–фемінності серед мешканців урбанізованих популяцій Східної України. Виявлено більш високу виразність маскулінності–фемінності у чоловіків молодого покоління (репрезентованого академічною молоддю) у порівнянні з жінками. Статеві розходження у старшому поколінні збережені і виражені більшою мірою. Жінки старшого покоління більш фемінні в порівнянні з жінками молодшого покоління. Виявлена відносно висока кореляція з маскулінності–фемінності в одностатевих сибсових парах. Не виявлено зв'язку типу сім'ї та порядкового номера народження з виразністю маскулінності–фемінності. Виявлено тенденції виразності маскулінності–фемінності в різних професійних групах.

Ключові слова: *маскулінність–фемінність, стать, вік, генетика, урбанізовані популяції, Східна Україна.*

MASCULINITY–FEMINITY ANALYSIS IN EASTERN UKRAINIAN POPULATION: SEX AND AGE PECULIARITIES, FAMILY STRUCTURE AND SOCIAL CHARACTERISTICS RELATIONSHIP

О.В. Filiptsova

For the first time population and genetics analysis of masculinity–femininity among residents of urban Eastern Ukraine populations was conducted. Higher expression of masculinity–femininity in males of younger generation (composed of academic youth) comparatively to females is revealed. Sex differences in older generation are maintained and more expressed. Females of older generation are more feminine comparatively to females of younger generation. Relatively high correlation on masculinity–femininity in same-sex sibling pairs is found. No relationship between family composition and birth order and masculinity–femininity was found. Certain tendencies in masculinity–femininity expression among different professional groups are discovered.

Key words: *masculinity–femininity, sex, age, genetics, urban population, Eastern Ukraine.*

Поступила 12.03.07

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ВЛИЯНИЕ ЕСТЕСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ
НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА
У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНЫМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ

В.И. Сухорук, И.Н. Никишкова, Л.П. Бакуменко

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Исследовали влияние возмущений естественного электромагнитного поля (ЕЭМП) на динамику церебрального электрогенеза у пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями гипертонического генеза. Выявлены три типа реакций ЦНС на снижение и повышение напряженности ЕЭМП. Степень выраженности патологических форм активности на ЭЭГ относительно суммарного суточного значения K_p -индекса у пациентов 1-й группы увеличивалась при росте напряженности ЕЭМП, в то время как у пациентов 3-й группы – при снижении напряженности ЕЭМП. У пациентов 2-й группы четкой корреляции изменений ЭЭГ с величиной суточных значений K_p -индекса не было выявлено.

Ключевые слова: естественное электромагнитное поле, K_p -индекс, дисциркуляторные энцефалопатии, ЭЭГ-корреляты, церебральный электрогенез.

Естественные электромагнитные поля (ЕЭМП) оказывают на жизнедеятельность организма как регулирующее, так и дестабилизирующее влияние. Регулирующее влияние оказывают периодически изменяющиеся ЕЭМП, спорадические изменения, подчас выраженные, в той или иной мере нарушают процессы жизнедеятельности организма. При этом влияние фактора ЕЭМП является применительно к максимально лабильным параметрам, в частности, возбудимости центральной и вегетативной нервной системы, что особенно ярко проявляется в условиях неустойчивого состояния организма – в период болезни [1]. Согласно данным литературы, существует связь между уровнем ежедневной напряженности магнитного поля Земли и характером течения неврологических и психических заболеваний [1, 2].

Материал и методы. Исследовали особенности изменений ЭЭГ и ЭЭГ-коррелятов активности церебральных структур на различные функциональные нагрузки у 25 больных с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза при различных показателях напряженности ЕЭМП. У 13 человек показатели церебрального электрогенеза изучали в динамике. Всего было проведено более 90 исследований.

Для оценки влияния ЕЭМП на нервную систему по данным электроэнцефалографии в качестве маркеров использовали проявление

патологических форм электрической активности структур мозга, электрографические корреляты ликворной гипертензии и сосудистого компонента, снижение порога судорожной готовности различных образований мозга, диффузную пароксизмальную и/или эпилептиформную активность, амплитудную и/или частотную асимметрию [3, 4].

Анализ динамики церебрального электрогенеза осуществляли применительно к суммарным суточным значениям K_p -индекса, так как реорганизация функционального состояния структур головного мозга является процессом с определенной инерционностью и исследования влияния ЕЭМП на церебральный электрогенез по 3-часовым интервалам изменения K_p -индекса недостаточно показательны. В связи с тем, что проведенные нами ранее исследования влияния ЕЭМП на церебральный электрогенез по данным 3-часовых отрезков значения K_p -индекса показали, что изменения функционального состояния головного мозга и проявления патологических форм активности зависят не столько от абсолютных значений K_p -индекса, сколько от самого процесса их изменений, анализ ЭЭГ проводили с учетом значений K_p -индекса в предшествующие исследованию и последующие сутки.

Результаты и их обсуждение. Анализ динамики церебрального электрогенеза относительно суммарного суточного значения K_p -

индекса показал, что изменения функционального состояния головного мозга и проявление патологических форм активности зависят как от динамики K_p , так и от абсолютных его значений. Выявлена определенная корреляция изменений ЭЭГ (степени выраженности патологических форм активности) с величиной суточных значений K_p -индекса, в соответствии с чем испытуемые были разделены на три группы.

К 1-й группе отнесены больные, на ЭЭГ которых с увеличением значений K_p наблюдалось усиление патологических проявлений. Ко 2-й группе – больные, у которых проявления патологических форм электрической активности мозга не имели четкой зависимости от значения K_p , эти изменения носили волнообразный характер. В 3-ю группу вошли пациенты, на ЭЭГ которых при возрастании значений K_p наблюдались изменения с тенденцией к нормализации церебрального электрогенеза. Поскольку при четких региональных различиях на ЭЭГ элек-

трографические корреляты реактивности структур мозга более выражены, чем при низкоамплитудной ЭЭГ без региональных различий, функциональное состояние структур головного мозга оценивали исходя из индивидуально-типологических особенностей церебрального электрогенеза больных.

В 1-й группе у пациентов с классическим распределением частотно-амплитудного спектра ЭЭГ (10–25 и 20–40 мкВ) при низких значениях суточного K_p (3–10) фиксируются выраженная частотная асимметрия, высокий уровень пароксизмальных проявлений полиморфного характера лимбического генеза с частыми острыми колебаниями в височно-затылочной области с амплитудой колебаний до 110 мкВ и комплексами спайк-острая волна в лобных отделах; диффузно наблюдаются ярко выраженные корреляты сосудистого компонента (рис. 1, а).

При высоких значениях K_p (23, 26, 30) на ЭЭГ у пациентов 1-й группы преобладает α -активность с амплитудой в лобных отде-

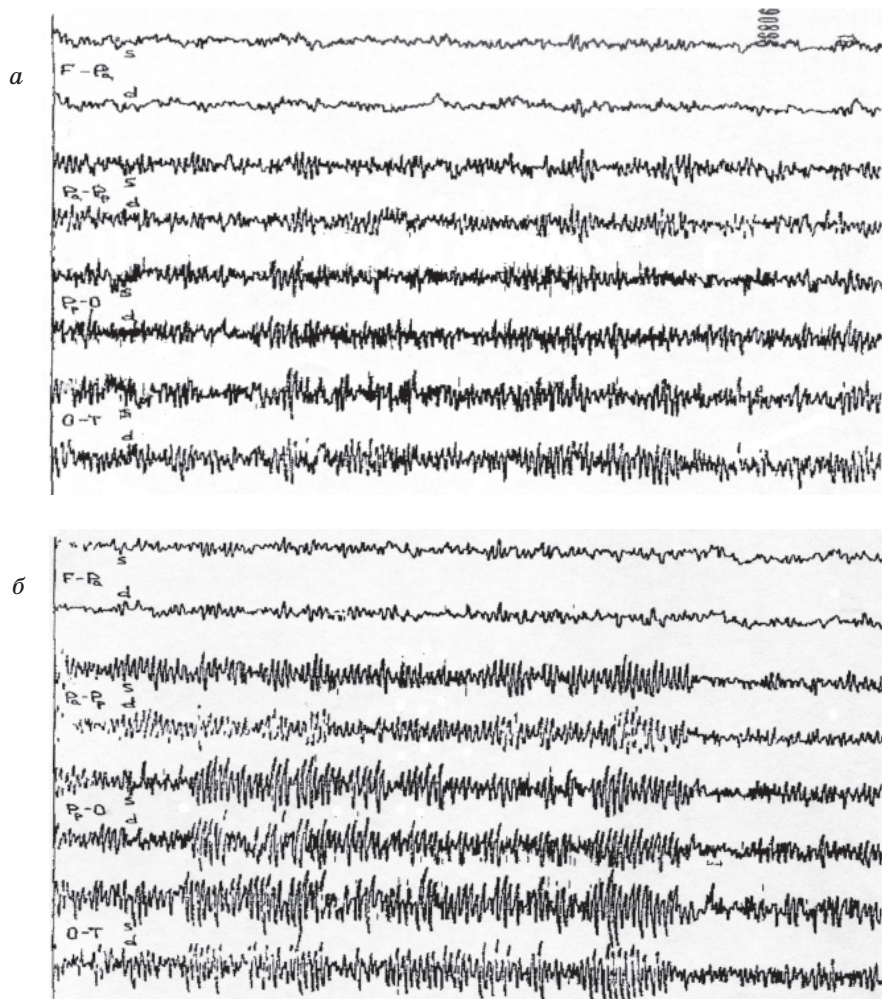


Рис. 1. ЭЭГ с региональными отличиями у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1-й группы при $K_p=7$ (а) и $K_p=30$ (б)

лах 20–40 мкВ, в темені до 45 мкВ, в височино-затылочних отделах 50–100 мкВ. При этом сохранялись частотная асимметрия, сосудистый компонент и усиливались корреляты ликворной гипертензии. Пароксизмы острой полиморфной α -, β -, θ -, δ -активности с акцентом в височной и теменной областях имеют эпилептиформный характер. При функциональных пробах наблюдаются генерализованные пароксизмы острой активности и увеличение их амплитуды от 150 до 220–250 мкВ, в височных отделах до 270 мкВ (рис. 1, б), то есть наблюдается повышение судорожной готовности диэнцефально-лимбических структур, при этом судорожная активность имеет тенденцию к диффузному проявлению – наблюдается вовлечение стволовых образований.

У пациентов 1-й группы с низкоамплитудной ЭЭГ при низких значениях суточного K_p (3–10) фиксируется медленная активность с частотой 3–6 кол/с и амплитудой 15–20 мкВ, со сглаженными региональными

различиями, а при гипервентиляции регистрируется диффузная α -активность (рис. 2, а). Кроме того, наблюдается снижение уровня асимметрии и пароксизмальных проявлений, однако усиливающееся при функциональных пробах. Корреляты ликворной гипертензии слабо выражены, в основном в теменной области.

При высоких значениях K_p у пациентов 1-й группы с низкоамплитудной ЭЭГ наблюдается выраженная асимметрия, усиление пароксизмальной активности с акцентом в височных отведениях и иррадиацией ее в лобные отделы, усиление сосудистого компонента и коррелятов ликворной гипертензии (рис. 2, б).

У пациентов 2-й группы усиление патологических проявлений на ЭЭГ наблюдается как при низких, так и при высоких значениях суточного K_p (14, 19, 27). При низких значениях K_p (4, 7, 9) формируется смешанная ЭЭГ-активность с амплитудой 15–50 мкВ, наблюдается выраженная амплитудная и час-

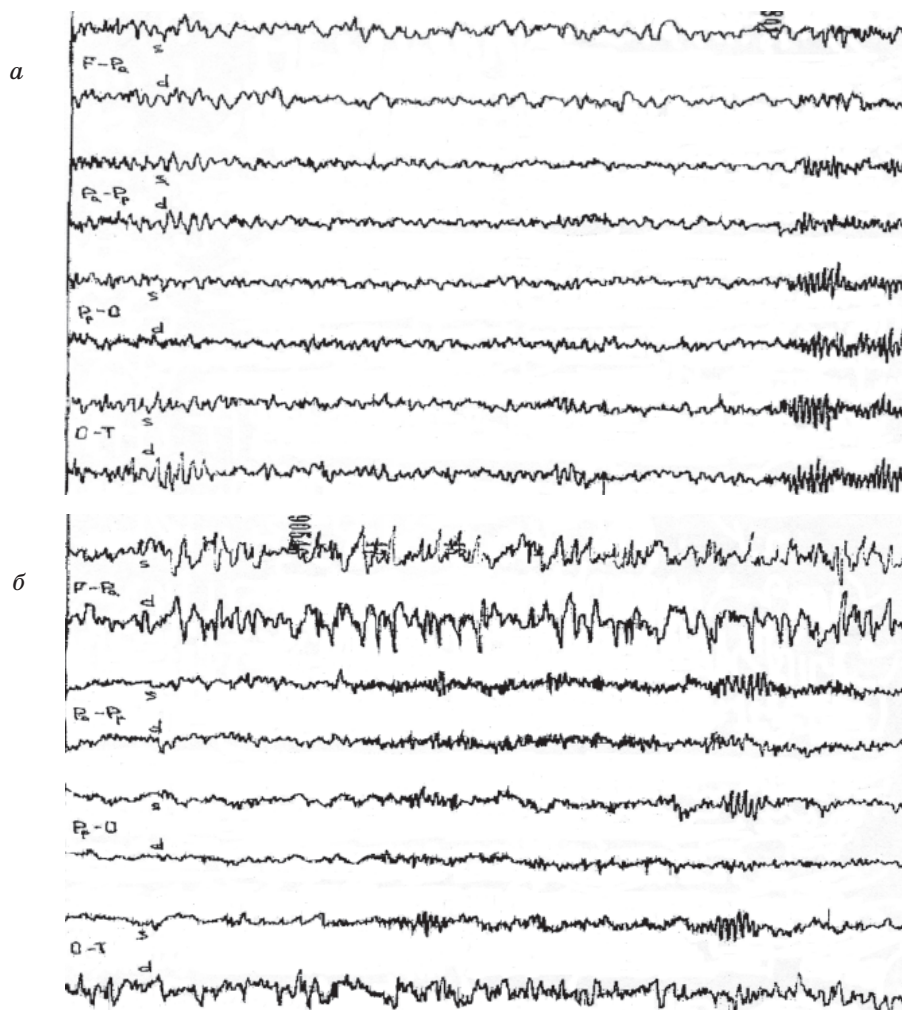


Рис. 2. Низкоамплитудная ЭЭГ без региональных отличий у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1-й группы при $K_p=7$ (а) и $K_p=28$ (б)

тотная асимметрия (рис. 3, а). Нередко регистрируются пароксизмы смешанной структуры с доминированием острых колебаний α -, δ - и θ -диапазона и с амплитудой от 10 до 90 мкВ, значительно усиливающиеся под влиянием гипервентиляции до 150–180 мкВ. Акцент проявлений пароксизмальной активности наблюдался в теменных отделах – корковой проекции диэнцефальных структур мозга. У больных этой группы наблюдается также повышение судорожной готовности. В отдельных случаях регистрируется диффузный роландический ритм с акцентом в височно-затылочных отведениях, что свидетельствует о пароксизмах формирования состояния напряжения. В переднецентральных отделах усиливались ЭЭГ-корреляты ликворной гипертензии и сосудистого компонента, что свидетельствует об усилении ликвородинамических и сосудистых нарушений. При высоких значениях K_p на ЭЭГ пациентов этой группы наблюдается усиление пароксизмов диффузно, но с акцентом в темени в виде комплексов спайков, острых волн с амплитудой

до 40–80, 90 мкВ. Применение функциональных нагрузок сопровождается либо усилением судорожной готовности и формированием пароксизмов в теменных и височных отведениях с амплитудой в 110–120 мкВ, либо стабильной эпилептиформной активностью с сохранением коррелятов ликворной гипертензии и сосудистого компонента (рис. 3, б).

Относительное улучшение показателей функционального состояния мозга у пациентов 2-й группы наблюдается при значениях $K_p=10, 13, 14, 19$. При этом в передних отделах наблюдается снижение асимметрии ЭЭГ-показателей, а в задневисочных и затылочных отделах асимметрия четко выражена при функциональных пробах. В целом на ЭЭГ больных 2-й группы при средних величинах K_p преобладают β_n - и α -подобная активность с амплитудой 15–40 мкВ, одиночные острые колебания и диффузные пароксизмы той же активности с амплитудой 30–50, 70 мкВ. Применение функциональных нагрузок способствует некоторому возрастанию амплитудных показателей в пределах

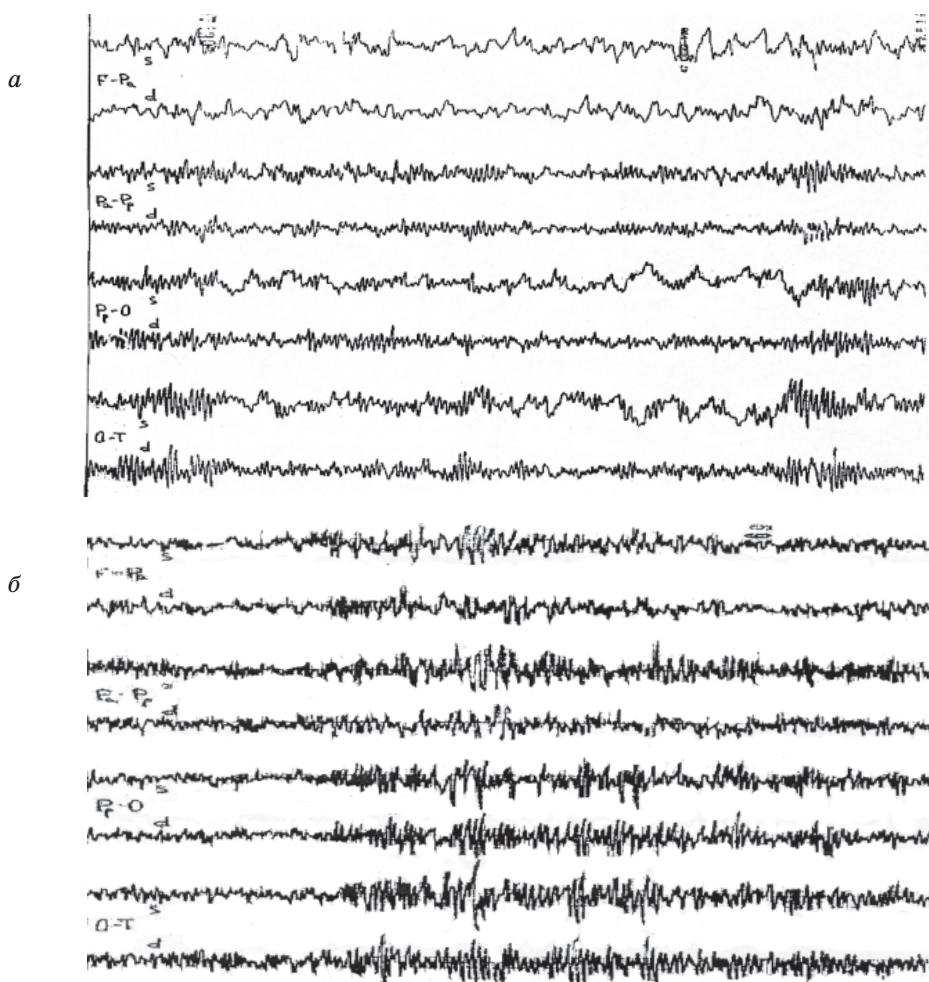


Рис. 3. ЭЭГ пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2-й группы при $K_p=4$ (а) и $K_p=27$ (б)

30–70, 100 мкВ и сопровождается сдвигом частотного спектра в диапазон низких частот. В лобно-центральных отделах регистрируются электрографические корреляты ликворной гипертензии и сосудистого компонента (рис. 4, а, б).

рых спайк-острая волна; наблюдается усиление сосудистого компонента, коррелятов ликворной гипертензии и судорожной готовности вплоть до возникновения эпилептиформной активности в височно-затылочных отведениях, с акцентом в затылке (рис. 5, а).

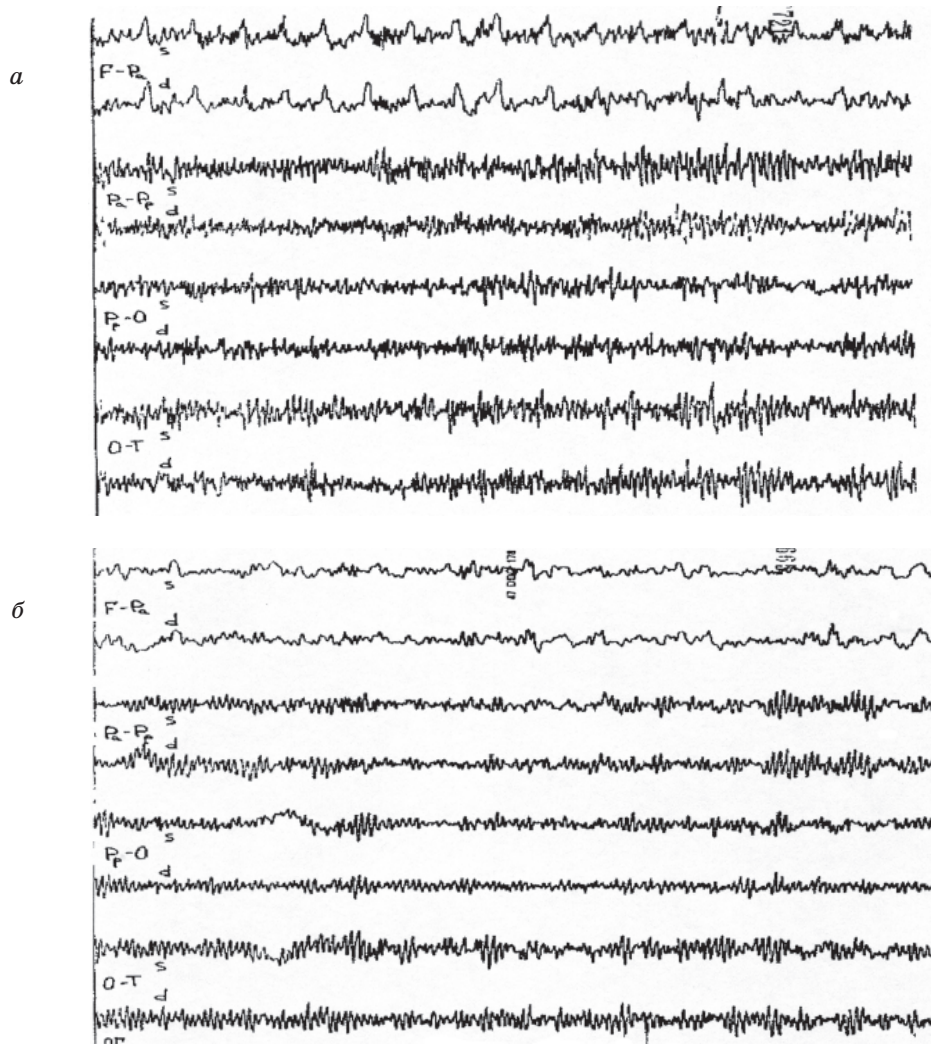


Рис. 4. ЭЭГ пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2-й группы при $K_p=19$ (а) и $K_p=14$ (б)

В электрогенезе пациентов 3-й группы при низких значениях K_p (3, 9, 10, 13) преобладает α -активность либо с чередованием высокоамплитудных участков ЭЭГ с амплитудой 25–60 и 80–90 мкВ и низкоамплитудных участков с активностью (10–30 мкВ), либо ЭЭГ с модуляциями α -активности с амплитудой 50–100 мкВ. Отмечается выраженная амплитудная и частотная асимметрия; в височно-затылочных отведениях наблюдается α -острая активность пароксизмально-го характера. При функциональных пробах фиксируются повторяющиеся диффузные полиморфные пароксизмы, в структуре кото-

При высоких значениях K_p (17, 21, 28, 36) фиксируется либо классическое распределение α -активности с амплитудой 10–30 мкВ, с тенденцией к усилению α -модуляций и иррадиации α -активности на передние отделы, либо диффузная регулярная α -активность с амплитудой 5–20 мкВ, модулированная веретенами, амплитуда которых составляла 40–110 мкВ, с акцентом в теменно-височных отведениях. При функциональных пробах наблюдается усиление регулярной α -активности и увеличение амплитуды до 35 мкВ. Пароксизмальная активность либо полностью отсутствует, либо на-

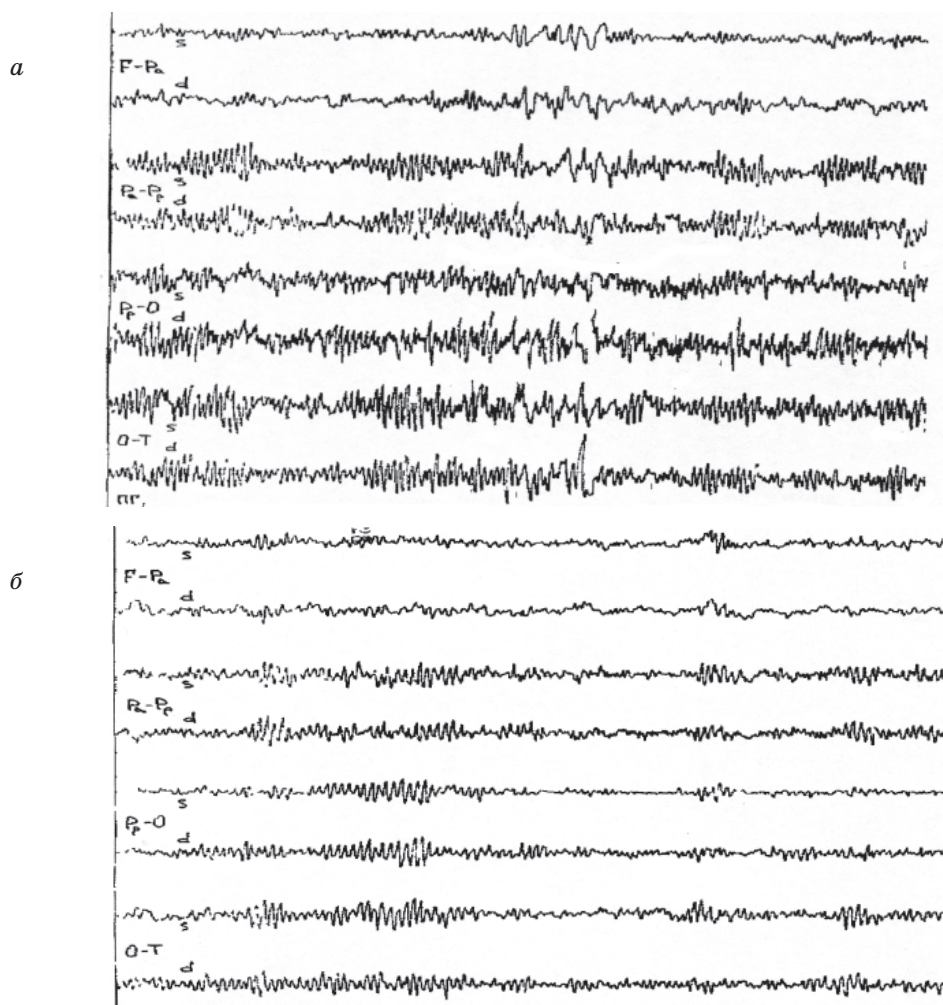


Рис. 5. ЭЭГ пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 3-й группы при $K_p=9$ (а) и $K_p=36$ (б)

блюдается периодически при нагрузках в виде диффузных α -острых пароксизмов с амплитудой до 45 мкВ, после гипервентиляции – до 80 мкВ (рис. 5, б). В переднецентральных отделах фиксируются корреляты ликворной гипертензии и сосудистого компонента.

Выводы

1. В ходе анализа полученных результатов выявлена определенная корреляция изменений ЭЭГ (степени выраженности патологических форм активности) с величиной суточных значений K_p -индекса, в соответствии с которой было выделено три группы пациентов.

Литература

1. Рождественская Е.Д. Существует ли зависимость характера течения сердечно-сосудистых заболеваний от колебаний солнечной активности и геомагнитных воздействий? Уральск. кардиол. журн. 2001; 1: 3–9.
2. Селицкий Г.В., Карлов В.А., Сорокина Н.Д. Влияние гипогеомагнитного поля на биоэлектрическую активность мозга при эпилепсии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1999; 4: 48–51.
3. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: ТГРУ, 2000. 636 с.
4. Земков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕД-прессинформ, 2002. 368 с.

ВПЛИВ ПРИРОДНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ПОЛЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПАЦІЄНТІВ З ДИСЦИРКУЛЯТОРНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ***V.I. Sukhorukov, I.M. Nikishkova, L.P. Bakumenko***

Досліджували вплив збурень природного електромагнітного поля (ПЕМП) на динаміку церебрального електрогенезу у пацієнтів з дисциркуляторними енцефалопатіями гіпертонічного ґенезу. Виявлено три типи реакцій ЦНС на зниження та підвищення напруги ПЕМП. Ступінь вираженості патологічних форм активності на ЕЕГ відносно сумарного добового значення K_p -індексу у пацієнтів 1-ї групи збільшувалася при зростанні напруги ПЕМП, тоді як у пацієнтів 3-ї групи – при зниженні напруги ПЕМП. У пацієнтів 2-ї групи чіткої кореляції змін ЕЕГ з величиною добових значень K_p -індексу не було виявлено.

Ключові слова: *природне електромагнітне поле, K_p -індекс, дисциркуляторні енцефалопатії, ЕЕГ-кореляти, церебральний електрогенез.*

INFLUENCE OF NATURAL ELECTROMAGNETIC FIELD ON FUNCTIONAL BRAIN ACTIVITY IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHIES***V.I. Sukhorukov, I.N. Nikishkova, L.P. Bakumenko***

The influence of fluctuation of a natural electromagnetic field (NEMF) on dynamics of a cerebral electrogenesis in patients with dyscirculatory encephalopathies of hypertensive genesis is described. Three types of CNS reactions on decreasing and increasing of NEMF tension were defined. The EEG level of pathological forms of activity regarding a total daily K_p -index in patients from the 1st group was elevating during increasing of NEMF tension, while in patients from the 3rd group the same process occurred during decreasing of NEMF tension. In patients of 2nd group no significant correlation between EEG changes and total daily K_p -index was defined.

Key words: *natural electromagnetic field, K_p -index, dyscirculatory encephalopathies, EEG-correlates, cerebral electrogenesis.*

Поступила 28.05.07

НЕПСИХОТИЧЕСКИЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Л. Гавенко, В.И. Коростий

Харьковский государственный медицинский университет

Исследовали распространенность, синдромальную структуру и характер протекания непсихотических психических расстройств среди больных с психосоматическими расстройствами. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании среди названной категории больных невротических реакций, тревожных и депрессивных синдромов.

Ключевые слова: *непсихотические психические расстройства, психосоматические расстройства, тревожные и депрессивные синдромы.*

В настоящее время актуальной задачей здравоохранения является сближение психиатрии с общемедицинской сетью и изучение психических расстройств у больных, которые не находятся под наблюдением психиатрических учреждений [1–4]. Выявление этих расстройств и их диагностика имеют определенные трудности. В частности, для депрессий, наблюдаемых в общемедицинской практике, характерны стертость психопатологических симптомов, значительная представленность соматических ощущений, фобических и ипохондрических сверхценных образований [1, 5, 6].

Особое значение имеет своевременная диагностика непсихотических психических расстройств (НППР) у больных с психосоматическими заболеваниями (язвенная болезнь, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь) молодого возраста в связи с возможной существенной патогенетической ролью психических расстройств в развитии и дальнейшем течении этих заболеваний [5, 7, 8].

Целью данного исследования была разработка принципов дифференцированной терапии непсихотических психических расстройств при психосоматических заболеваниях у молодых лиц на основе комплексного изучения их клинико-психопатологических и биоритмологических особенностей и выявления возможной патогенетической роли в развитии и течении психосоматических заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 300 человек обоих полов в возрасте от 18 до 35 лет, впервые находящихся на лечении в неврологическом, гастроэнтерологическом и терапевтическом отделениях ОСБ, в неврологическом, гастроэнтерологическом и кардиологическом отделениях Украинского НИИ терапии, аллергологическом отделении ОКБ по поводу психосоматической патологии (язвенная болезнь, бронхиальная астма, арте-

риальная гипертензия). Все обследованные в каждой нозологической группе в дальнейшем были разделены на две клинические группы: 1-я – больные с НППР (основная группа); 2-я – лица без НППР (группа сравнения). Контрольную группу составили 100 здоровых лиц обоих полов аналогичного возраста без психических и соматических расстройств.

Были использованы методы клинико-анамнестический (специально разработанный «Анамнестический опросник больного с психосоматическим расстройством»); клинико-психопатологический с использованием специально разработанной «Карты оценки психического состояния больного с психосоматическим расстройством», шкал для стандартизованной оценки выраженности депрессии Гамильтона и тревоги Гамильтона, больничной шкалы тревоги и депрессии (для первичного скрининга), шкалы самооценки тревоги и депрессии Цунга; экспериментально-психологический – тест ММП1, цветовой тест Люшера, Торонтская шкала алекситимии; тест агрессивности Басса-Дарки; электрофизиологический – кардиоинтервалография, электроэнцефалография с топографическим картированием, реоэнцефалографии; биоритмологический – суточный мониторинг variability сердечного ритма; катamnестический – катamnестическое наблюдение в течение не менее 1 года.

Статистический анализ полученных данных проводился по методу Стьюдента. Для оценки взаимосвязей между полученными показателями использовали корреляционный и факторный анализ.

Результаты и их обсуждение. При клиническом и психологическом обследовании у 261 (87 %) больного из всех нозологических групп установлено сочетание в клинической картине заболевания соматических симптомов с невротическими явлениями и личностными расстройствами. В зависимо-

сти от ведущего психопатологического синдрома в структуре непсихотических психических расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями выделены следующие клинические подгруппы: больные с осевым астеническим синдромом – 51,7 %, с преобладанием депрессивного синдрома – 32,5 %, с выраженным ипохондрическим синдромом – 15,8 % от числа больных с НППР.

У больных 1-й группы с преобладанием астенического синдрома клиническая картина была менее тяжелой, чем у больных двух других подгрупп, у них реже имелась наследственная отягощенность психическими заболеваниями. По уровню невротических расстройств и психической травматизации в детстве, сопутствующих соматических заболеваний они не отличались от здоровых лиц контрольной группы. Семейные отношения у них также страдали не чаще, чем у здоровых. Высоким был уровень профессиональной неудовлетворенности. Депрессивные симптомы, которые не были определяющими, отмечены более чем у половины больных этой группы (55,4 %). Выраженность депрессивных переживаний в какой-то мере зависела от личностных особенностей больных, так как положительно коррелировала с выраженностью эмоционально-лабильных черт характера. У 32,8 % обнаруживались идеи ипохондрического содержания, преимущественно по типу нозофобий.

У больных с преобладанием депрессивных симптомов клиническая картина была тяжелой. Этим больным был свойствен высокий уровень наследственной отягощенности, невротических проявлений и психических травм в детстве, сопутствующих соматических заболеваний. Вместе с тем семейное положение у них было менее стабильным, а отношения в семье страдали чаще, чем у других больных и лиц контрольной группы. В отличие от остальных групп выраженность депрессивной симптоматики не коррелировала с особенностями личности, а прямо за-

висела от тяжести травмирующих факторов, в частности от глубины нарушения внутрисемейных отношений. Представленность истерических черт была невысокой. Ипохондрические расстройства встречались часто, но не были определяющими. Распределение депрессивных расстройств по их нозологической принадлежности представлено в таблице.

У больных с преобладанием ипохондрии, клинически более тяжелых, в генезе нарушений существенное значение имели конституциональные факторы. Больные отличались более молодым возрастом в начале заболеваний, высокой наследственной отягощенностью, наиболее высоким уровнем невротических нарушений в детстве. Ситуация на производстве и обстановка в семье мало чем отличались от таковых у лиц контрольной группы. Психосоматические расстройства наблюдались чаще (86,3 %) и характеризовались полисистемностью и сложностью, больным был свойствен тревожно-ипохондрический тип реакции личности на болезнь. У большинства наблюдались симптомы депрессий, их интенсивность также положительно коррелировала с астеносенситивными и эмоционально-лабильными свойствами личности.

Лечение было комплексным с использованием психотерапии и психофармакотерапии, продолжалось в течение 4–6 недель, в том числе и после выписки из стационара. В катамнестическом периоде положительную динамику отметили 71,6 % больных, получавших лечение. Обратное развитие претерпели практически все симптомы. Однако надо отметить, что у больных, чьи депрессивные переживания были связаны с личностными свойствами, а также в группе, где симптомы депрессии имели более глубокие связи с травмирующими ситуациями, которые устранить не удавалось, депрессивные нарушения оказались более стойкими. Интересно, что у части больных обнаружена отрицательная корреляция между результатами лечения

Распределение депрессивных расстройств

Диагноз	Частота, %			
	по М.Е. Stewart et al.	по Н.Е. Koenig et al.	по [2, 3]	Собственные данные
Соматогенные депрессии (органическое аффективное расстройство)	–	1	1,4	1,8
Депрессивные реакции:				
нозогенные	17	14	10	15,5
прочие	10	0,6	2	5,2
Дистимии	–	2	4	3,2
Эндогенные депрессии (большой депрессивный эпизод, циклотимия)	3	9	2	3,3

и уровнем отягощенности соматическими заболеваниями, то есть реальные соматические болезни не ухудшали субъективное самочувствие, более того они сочетались с положительной динамикой в отдаленном периоде. Возможно, соматические болезни смягчали ситуацию в семье благодаря более внимательному отношению родственников к больным.

Выводы

1. Сопоставление динамики развития соматического заболевания и психических нарушений в различные периоды его течения показало, что возрастание тревоги и эмоциональной напряженности, усиление отрицательных эмоций, ипохондрические тенден-

ции, развивающиеся в рамках тревожно-депрессивных нозогенных реакций, способствуют повышению психической уязвимости, увеличивается число потенциально фрустрирующих ситуаций (ранее нейтральных).

2. Депрессивные нарушения имеют патогенетическое значение в течении психосоматических заболеваний. Под влиянием «накопления» стрессовых факторов нозогенные реакции переходят в затяжные невротические расстройства с утратой в переживании больного преобладающего звучания факта болезни. В дальнейшем у большинства больных наблюдается параллелизм психических нарушений и соматических расстройств, которые усугубляются одновременно.

Литература

1. Белокрылова М.Ф., Смирнова Т.А. Особенности функциональных кардиоваскулярных расстройств, сопряженных с кардиофобиями, у пациентов амбулаторной сети: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Под ред. акад. РАМН, проф. В.Я. Семке. Томск: МГП «Раско», 2001; 10: 15–18.
2. Дробижев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 35 с.
3. Смулевич А.Б., Рапопорт С.И., Сыркин А.Л. и др. Органые неврозы: клинический подход к анализу проблемы. Журн. невропатол. и психиатрии 2002; 1: 15–21.
4. Козырев В.Н. Модели интеграции психиатрической службы в систему медицинской помощи населению. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 34 с.
5. Ищенко Э.Н. Клинические особенности течения, внутренняя картина болезни и нозогенные реакции при бронхиальной астме. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 20 с.
6. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида). Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2, 3: 112–114.
7. Keeley D., Liesl O. Dysfunctional breathing and asthma. BMJ 2001; 322: 1074–75.
8. Homnick D.N., Pratt H.D. Respiratory diseases with a psychosomatic component in adolescents. Adolesc. Med. 2000 Oct.; 11 (3): 547–565.

НЕПСИХОТИЧНІ ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ СЕРЕД ХВОРИХ НА ПСИХОСОМАТИЧНІ РОЗЛАДИ

В.Л. Гавенко, В.І. Коростій

Досліджували розповсюдженість, синдромальну структуру та характер перебігу непсихотичних психічних розладів серед хворих на психосоматичні розлади. Одержані результати свідчать про переважання серед хворих вказаної категорії невротичних реакцій, тривожних і депресивних синдромів.

Ключові слова: непсихотичні психічні розлади, психосоматичні розлади, тривожні та депресивні синдроми.

NONPSYCHOTIC PSYCHIC DISORDERS AT PATIENTS WITH PSYCHOSOMATIC DISORDERS

V.L. Gavenko, V.I. Korostiy

The prevalence, syndromological structure and type of current of depressive disorders at patients with psychosomatic disorders have been examined. The results indicate that among nonpsychotic psychic disorders at patients with neurotic reactions, anxiety and depressive syndromes are prevailed.

Key words: nonpsychotic psychic disorders, psychosomatic disorders, anxiety and depressive syndromes.

Поступила 26.04.07

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И СОДЕРЖАНИЕ СИСТЕМЫ ПСИХОКОРРЕКЦИИ СОСТОЯНИЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ

И.М. Соколова, В.М. Синайко

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено массовое обследование студентов 1-го и 2-го курсов медицинского университета с оценкой их психического состояния, психологических и психофизиологических особенностей, микросоциальных факторов. Выделены группы студентов с преимущественными проявлениями психической, психофизиологической и социально-психологической дезадаптации. Разработаны основные принципы системы психокоррекции состояний дезадаптации студентов с поэтапным использованием различных методов психотерапии. **Ключевые слова:** *психическое состояние, психологические и психофизиологические особенности, социальный фактор, психокоррекционная программа.*

Высокая дифференциация научных дисциплин, динамическое развитие самого знания приводят к постоянной интенсификации процесса обучения, к мобилизации воли, духовных и физических сил студента на усиление процесса познания. Поэтому одной из главных задач высшей школы является воспитание у студента высокой требовательности к себе, жизненной потребности трудиться, умения работать творчески, пополнять и совершенствовать свои знания, вести здоровый образ жизни и заботиться о своем здоровье [1–3].

Нами было проведено массовое обследование студентов 1-го и 2-го курса Харьковского государственного медицинского университета с оценкой их психического состояния, индивидуально-психологических и психофизиологических особенностей, микросоциальных условий жизни и обучения. Были выделены группы студентов с преимущественными проявлениями психической, психофизиологической и социально-психологической дезадаптации.

Основные методы коррекции и профилактики состояний дезадаптации студентов должны быть направлены на повышение устойчивости личности к действию неблагоприятных микросоциальных факторов. Это психотерапия, в том числе аутогенная тренировка, методы релаксации, системы биологической обратной связи, дыхательная гимнастика, музыкотерапия, оптимизация двигательного режима, физиотерапевтические мероприятия, рефлексотерапия и др. В структуре коррекционных мероприятий важное место занимают этапность, сочетание различных методов, их дозированность [4–6].

Результаты проведенного нами исследования показывают, что для коррекции возникающих нарушений адаптации студентов целесообразно применять комплексные психокоррекционные программы, предусматри-

вающие поэтапное введение соответствующих психотерапевтических методик в зависимости от индивидуальных, психофизиологических, психических и социально-психологических особенностей дезадаптации студентов, которые должны включать принцип взаимного потенцирования, независимо от применения и ввода методов коррекции. В состав указанных программ входят следующие методы.

Рациональная психорегуляция в рамках рациональной психотерапии или самостоятельно, направлена на осознание сути конфликта, определяющего причины возникновения дезадаптации, активацию позитивных индивидуально-психологических особенностей личности, коррекцию неадекватных эмоциональных реакций, переработку стереотипа поведения, нормализацию системы эмоционально-волевого реагирования и регулирования поведения, изменение системы межличностных и внутриличностных отношений [7, 8].

Личностно-ориентированная психотерапия, предполагает самокоррекцию и формирование адекватного самосознания, направлена на раскрытие и переработку внутреннего психологического конфликта и коррекцию неадекватных личностных отношений. Механизмы воздействия данного метода лежат в трех основных плоскостях – когнитивной, эмоциональной и поведенческой. Наиболее адекватным является использование группового варианта личностно-ориентированной психотерапии [9].

Социально-психологический тренинг (групповая работа), направлен на повышение способности студентов адекватно реагировать на проблемные ситуации и принимать конструктивные решения. Задачи групповой работы заключаются в изменении отношения студентов к проявлениям дезадаптации в тех случаях, когда невозможно их полностью ниве-

лизовать, и к своему состоянию, в коррекции поведенческих реакций, регенерации личностной активности, эквивалентном моделировании психосоциальной деятельности [4, 9].

Анонимное обсуждение и психотерапевтической зеркала по Либиху [10]. Приемы, используемые при данном методе, позволяют опосредованным путем достичь осознания студентом связи между дезадаптивным состоянием и собственными проблемами и понимания значения неконструктивных способов своего поведения в возникновении этих проблем и их поддержании. Осознание обычно ограничивается когнитивным уровнем.

Аутогенная тренировка в различных модификациях, направлена на восстановление динамического равновесия системы гомеостатических саморегулирующих механизмов организма человека, нарушенного в результате стрессового воздействия, развитие и усиление процессов саморегуляции, самоконтроля и самообладания, регуляции нарушений в вегетативной нервной системе, формирование компенсаторных механизмов. Основными приемами метода являются различные релаксации: тренировка мышечной релаксации, самовнушение и самовоспитание [9, 11].

Нами осуществлен дифференцированный подход к групповым тренингам в зависимости от ведущего механизма и проявлений дезадаптации на том или ином курсе. При этом методический подход реализовался разными приемами. Группы студентов формировались по принципу преимущественных проявлений дезадаптации. Следует отметить, что цикл групповых тренингов, включавший в себя элементы групповой дискуссии, психодрамы, психопантомиму, проективный рисунок, психогимнастику и т. д., каждый раз нес преимущественную направленность и был подчинен уяснению, осознанию и разрешению проблем, коррекции психофизиологических, эмоциональных и поведенческих реакций.

В группах студентов с преобладанием социально-психологических проявлений предлагается использовать социально-перцептивные тренинги, личностного роста, разнообразные социальные навыки. В группах студентов с преобладанием психических проявлений дезадаптации предлагается использовать приемы психической саморегуляции, рациональной психотерапии, ситуационно-психологических тренингов, направленных на снятие стрессовых факторов, разнообразные релаксационные, суггестивные методики. В группах студентов с преобладанием психофизиологического механизма формирования дезадаптации предлагается использовать эмоциональную разгрузку и психологическую самокоррекцию с элементами психической и

мышечной релаксации, коррекцию самооотношения, самосознания и самооценки. Необходимо уделять внимание теоретическим вопросам работоспособности и утомления, так как одной из основных причин возникновения состояний с преобладанием психофизиологической дезадаптации является переутомление, возникающее в результате интенсивной умственной деятельности студентов. Его признаки – ослабление внимания, восприятия, памяти, появление головных болей, апатия, вялость, мышечная слабость. Физиологическим механизмом умственного переутомления является чрезмерное повышение тонуса артериальных сосудов головного мозга и ухудшение кровоснабжения мозга студентов.

На 1-м курсе (1-й этап) диагностировали состояния дезадаптации студентов и выбрали дифференцированные подходы к ее коррекции. В группах студентов с преимущественно социально-психологической дезадаптацией проводили социально-психологические тренинги по ранее описанной методике. Среди студентов (16 чел.), согласившихся участвовать в социально-психологическом тренинге, только один сказал, что данный метод ему не помог. На 2-м курсе (2-й этап) использовали приемы рациональной психорегуляции.

В группах студентов с преобладанием психофизиологических проявлений дезадаптации использовались приемы рациональной психорегуляции и аутогенная тренировка с целью вскрытия, осознания и разрешения конфликтных ситуаций и установок; осознания того, что конфликт сопровождается эмоциональным напряжением, дезорганизирующим психофизиологическое функционирование и вызывающим соответствующие проявления. Как показали результаты, эффективность использования данных методов по самоотчетам отмечалась у 68 % студентов, 27 % студентов отметили частичное улучшение функционального состояния, а 5 % – не отметили выраженных изменений психофизиологического состояния. На 2-м курсе в группе студентов с психофизиологической дезадаптацией использовалась аутогенная тренировка в модификации Х. Клейнзорге (группы «Голова» и «Сосуды») с целью усиления тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, нейтрализация стрессового состояния, а также индивидуальное консультирование с применением метода рациональной психотерапии [12]. Из 53 студентов, которые пожелали и регулярно использовали этот метод, 40 отметили у себя субъективное улучшение состояния, а 13 отметили выраженное повышение психофизиологической готовности к возросшим учебным нагрузкам.

Среди студентов с преимущественно психической дезадаптацией на первом курсе (1-й этап) использовались приемы рациональной психорегуляции с целью осознания связи между дезадаптивным состоянием и собственными проблемами, понимания значения неконструктивных способов своего поведения в возникновении этих проблем и в их поддержании, а также индивидуальное консультирование студентов, направленное на осознание роли жизненных обстоятельств, внешних и внутренних факторов в возникновении состояний дезадаптации, имеющих преимущественно психический эквивалент. Среди студентов (43 чел.), применявших данный метод коррекции, 34 отметили, что рациональная психорегуляция помогает в жизни и обучении справляться с различными ситуациями, девять отметили существенное улучшение психического функционирования. На 2-м курсе использовалась рацио-

нальная психорегуляция с элементами аутогенной тренировки с целью осознания роли внешних и внутренних факторов в возникновении состояний психической дезадаптации, адекватного восприятия ситуации, купирование проявлений психической дезадаптации. Все 27 студентов, самостоятельно использовавших сочетанный метод коррекции, отметили его благоприятное воздействие при стрессовых ситуациях, а трое отметили, что используют эти приемы регулярно и они им очень помогают.

Соблюдение данных принципов, по нашему мнению, обеспечивает коррекцию психофизиологической дезадаптации, возникающей под влиянием неблагоприятных факторов учебной деятельности. Объем и конкретное содержание психокоррекционных и профилактических мероприятий может иметь свои особенности в вузах различной направленности (гуманитарных, технических).

Литература

1. *Авилов О.В.* Физиологические изменения при коррекции срывов адаптации у студентов: Тез. докл. Междунар. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем». СПб., 1999: 7.
2. *Балабанова Л.М.* Категория нормы в психологии студенческого возраста (теоретико-методологический аспект). Харьков: КОНСУМ, 1999. 240 с.
3. *Ильин Е.П.* Психофизиология состояния человека. СПб.: Питер, 2005. 412 с.
4. *Владимирова И., Овчинников Б.В.* Индивидуально-типологический подход в психокоррекционной работе. Вестн. психосоц. и коррекц. реабил. работы 1995; 3: 21–28.
5. *Крыжановская Л.М.* Сеансы психологической помощи – психотренинги: Учеб. пособие. Тверь: Изд-во Твер. ун-та, 1993. 21 с.
6. *Фролова О.П., Юркова М.Г.* Психологический тренинг как средство адаптации студентов к обучению в вузе. Вопросы профориентации, адаптации и профессиональной подготовки. Иркутск, 1994: 55–64.
7. *Леонова А.Б.* Психологическая саморегуляция и профилактика неблагоприятных функциональных состояний. Психол. журн. 1988; 9, 3: 24–27.
8. *Ядов В.А.* Саморегуляция и прогнозирование социального поведения личности. Л.: Наука, 1979. 264 с.
9. *Карвасарский Б.Д.* Психотерапевтическая энциклопедия. СПб.: Питер, 2002. 1024 с.
10. *Либих С.С.* Коллективная психотерапия неврозов. Л., 1974. 160 с.
11. *Карпухина А.М.* Системный анализ психофизиологического состояния в решении прикладных задач контроля и коррекции состояния человека-оператора. Проблемы нейрокибернетики: диагностика и коррекция функциональных состояний. Под ред. Г.А. Кураева. Ростов, 1989: 15–23.
12. *Клейнзорге Х., Клюбмисс Г.* Техника релаксации. М., 1965. 86 с.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ТА ЗМІСТ СИСТЕМИ ПСИХОКОРЕКЦІЇ СТАНІВ ДЕЗАДАПТАЦІЇ СТУДЕНТІВ

І.М. Соколова, В.М. Сінайко

Проведено масове обстеження студентів 1-го та 2-го курсів медичного університету з оцінкою їх психічного стану, психологічних і психофізіологічних особливостей, мікросоціальних факторів. Виділено групи студентів із переважними проявами психічної, психофізіологічної та соціально-психологічної дезадаптації. Розроблено основні принципи системи психокорекції станів дезадаптації студентів з поетапним використанням різних методів психотерапії.

Ключові слова: психічний стан, психологічні і психофізіологічні особливості, соціальний фактор, психокорекційна програма.

MAIN PRINCIPLES AND MEANING OF PSYCHOCORRECTION SYSTEM FOR THE DESADAPTIVE STATES IN STUDENTS

I.M. Sokolova, V.M. Sinayko

The mass investigation of 1 and 2 years students of medical university with estimation of their mental state, psychological and psychophysiological features, microsocial factors was carried out. The groups of students with prevail features of mental, psychophysiological and social-psychological desadaptation were chosen. The main principles of psychocorrection system for the desadaptive states in students with various methods of psychotherapy were worked out.

Key words: mental state, psychologic and psychophysiological features, social factors, psychocorrection programme.

Поступила 26.04.07

ДЕТСКИЙ АУТИЗМ: КЛИНИЧЕСКАЯ ТИПОЛОГИЯ И КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

А.М. Кожина, Г.А. Самардакова

Харьковский государственный медицинский университет

Описана специфика клинической картины раннего детского аутизма, которая включает избирательность контакта, зрительный аутизм, специфичность речи, «симбиотическую связь» с матерью, дисфорические вспышки, нарушения цикла сон–бодрствование, необычные пристрастия, односторонний характер развития способностей и увлечений, асинхронии формирования функций и систем. Обоснована необходимость комплексного медикаментозного и психокоррекционного подхода к терапии детского аутизма, которая включает обучение по программе ТЕАССН, использование элиминационной диеты и терапии атипичными нейролептиками.

Ключевые слова: детский аутизм, психокоррекционные меры, элиминационная диета, нейролептики.

Ранний детский аутизм, или синдром Каннера, – это аномалия психического развития, состоящая главным образом в субъективной изолированности ребенка от внешнего мира [1–3].

В настоящее время в детской психиатрии выделены два основных направления исследований – «Нарушения поведения» и «Задержки психического развития». Поскольку при раннем детском аутизме формируются личностные аномалии, сочетающиеся с расстройствами поведения и повреждением умственного развития, проблема аутизма в детстве сохраняет свою значимость и может быть отнесена к числу приоритетных научных направлений, имеющих не только медицинскую, но и социальную значимость [4–6].

Однако, несмотря на многоплановые генетические, биохимические, патоморфологические исследования заболеваний, в структуре которых наиболее часто встречаются аутичные расстройства, до сих пор недостаточно разработаны методы диагностики детского аутизма и его терапии [7–9].

Целью настоящего исследования явилось изучение специфики клинической картины раннего детского аутизма и разработка подходов к его терапии и реабилитации больных.

Материал и методы. Проведено комплексное клиничко-психопатологическое и психодиагностическое обследование 15 детей (10 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 2,5–11 лет с установленным диагнозом детский аутизм (F84.0), либо ранняя детская шизофрения (F20.0). Больных отбирали с учетом следующих основных критериев:

- соответствие состояния больных критериям диагностики общих расстройств развития (F84) по МКБ-10;

- соответствие критериям диагностики детского аутизма и аутистических расстройств по классификации НЦПЗ РАМН (2005);

- манифестация болезни в первые три года жизни;

- доминирование аутистической симптоматики на всем протяжении течения болезни;

- наличие тяжелого аутизма по шкале Childhood Autism Rating Scale – CARS (Schopler E. et al., 1988).

Результаты и их обсуждение. Как показало клиничко-психопатологическое обследование, у детей, страдающих аутизмом, отсутствует необходимость в общении с окружающими. Они практически не пользуются разговорной речью, а если и говорят, то их манера говорить весьма специфична – аутичные дети не употребляют личных местоимений, говорят о себе во втором или в третьем лице. При этом речь фрагментирована, монотонна, избылует неологизмами, эхολалическими фрагментами.

Отличительной чертой поведения аутичных детей является то, что они никогда не смотрят в глаза другому человеку. Они проявляют большой интерес к разнообразным механическим предметам, с необыкновенной ловкостью обращаются с ними. К обществу же аутисты, напротив, равнодушны, у них отсутствует потребность сопоставлять себя с другими людьми или со своим собственным «Я». При этом отмечается сверхизбирательность контакта: общение только с одним человеком (чаще всего с матерью), даже полная зависимость от него – так называемая «симбиотическая связь». Контакт с внешним миром в этом случае осуществляется только через этого человека (чаще мать), ре-

бенок постоянно находится под страхом его потери.

Согласно данным клинико-анамнестического исследования у обследованных детей в младенческом возрасте патологии физического и психического развития переплетаются особенно тесно. Возможны трудности кормления таких детей: вялое сосание, ранний отказ от груди, избирательность в принятии прикорма. Функция пищеварения неустойчива, часто нарушается, отмечается склонность к запорам.

Когда дети-аутисты начинали ходить, то обычно не следовали за родителями по дому, не обнаруживали страха остаться одному или встретиться с посторонним. В более старшем возрасте у них появляются элементы привязанности в отношениях с родными, но сверстников они избегают или не выражают интереса к общению с ними. В играх и общении с родными отсутствует подражание поведению окружающих.

Однако чрезмерная антипатия страдающих аутизмом детей к контактам с другими людьми смягчается радостью, которую они нередко испытывают, когда с ними обращаются как с совсем еще маленькими. В этом случае ребенок не будет уклоняться от ласковых прикосновений до тех пор, пока вы не начнете настаивать, чтобы он посмотрел на вас или поговорил с вами.

Дети-аутисты по сравнению со здоровыми сверстниками значительно реже жалуются. На конфликтную ситуацию они, как правило, реагируют криком, агрессивными действиями либо занимают пассивно-оборонительную позицию. Обращения за помощью к старшим чрезвычайно редки.

Дисфорические вспышки являются постоянной реакцией на малейшие изменения внешней обстановки и распорядка дня, на стимуляцию к освоению какой-то новой деятельности.

Для синдрома детского аутизма характерным является нарушение цикла сон-бодрствование. Таким детям очень трудно заснуть, период сна может быть сокращен до минимума, к тому же отсутствует регулярность сна. Некоторые дети не могут засыпать в одиночку, с ними непременно должны находиться отец или мать. Некоторые дети не могут засыпать в собственной кровати, засыпают на каком-нибудь определенном стуле, и только в сонном состоянии их можно перенести в кровать. Есть и такие дети, которые засыпают, лишь прикоснувшись к родителям.

Для аутичных детей характерны необычные пристрастия, фантазии, влечения, причём они полностью захватывали ребенка, его

было невозможно отвлечь от этих действий, диапазон которых очень широк. Одни дети раскачиваются, перебирают пальцами, терпят веревочку, рвут бумагу, бегают по кругу или от стены к стене. Другие проявляют необычные пристрастия к схемам движения транспорта, планам улиц, электропроводке и др. У некоторых имеются фантастические идеи перевоплощения в животное или сказочный персонаж. Часть детей стремится к странному, неприятным на обычный взгляд действиям: они залезают в подвалы, на помойки, постоянно рисуют жестокие сцены насилия, проявляют агрессивность в своих поступках, обнаруживают сексуальное влечение. Такие особые действия, пристрастия, фантазии играют важную роль в патологическом приспособлении детей-аутистов к окружающему их миру и к себе.

Обращает на себя внимание однообразный и односторонний характер развития способностей и увлечений детей-аутистов: они любят перечитывать одни и те же книги, коллекционировать однообразные предметы.

Ни на одном возрастном этапе они не играют со сверстниками в сюжетные игры, не принимают социальных ролей и не воспроизводят в играх ситуации, отражающие реальные жизненные отношения (профессиональные, семейные и др.). Интерес и склонность к воспроизведению такого рода взаимоотношений у них отсутствует.

Недостаточная социальная направленность, порождаемая аутизмом, у этих детей проявляется в отсутствии интереса не только к ролевым играм, но и к просмотру кинофильмов и телепередач, отражающих межличностные отношения.

При аутизме наиболее отчетливо проявляются явления асинхронии формирования функций и систем: развитие речи нередко обгоняет развитие моторики, абстрактное мышление опережает развитие наглядно-действенного и конкретно-образного. Раннее развитие формально-логического мышления усиливает способность к абстракции и решению множества умственных упражнений, не ограниченных рамками социально значимых оценок.

Проявления раннего детского аутизма меняются с возрастом. Клиническая картина формируется постепенно к 2,5–3 годам и остается наиболее выраженной до 5–6 лет, представляя собой сложное сочетание первичных расстройств, обусловленных болезнью, и вторичных трудностей, возникающих в результате неправильного, патологического приспособления к ним и ребенка, и взрослых.

Данные клинико-психопатологического исследования свидетельствуют о необходи-

мости комплексного медикаментозного и психокоррекционного подхода к терапии детского аутизма.

По нашему мнению, основными акцентами лечебной программы детей, страдающих детским аутизмом, являются стимуляция речевого и социального развития ребенка и контроль над дезадаптивным поведением. Работа по модификации поведения и воспитанию в структурированном окружении проводится в тесном контакте с семьей больного. Программа поведенческой терапии должна быть индивидуализированной. Важно обеспечить преемственность наблюдения, чтобы убедиться, что приобретенные в клинических условиях навыки продолжают использоваться больным и в семье. Поэтому пребывание в стационаре не должно быть излишне продолжительным.

На наш взгляд, наиболее оптимальной для коррекционной работы с детьми-аутистами является обучение по программе ТЕАССН (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children), направленное на облегчение социально-бытовой адаптации аутичного человека с помощью зрительной организации внешней среды.

Первыми шагами в процессе обучения являются установление контакта с ребенком, исследования его возможностей, особенностей и интересов и работа по общей организации его поведения. Стереотипность, свойственную аутистам, можно хорошо использовать для формирования бытовых стереотипов. При обучении навыкам речь должна быть четкой и краткой, следует продумывать фразы, сопровождающие действия, которые будут повторяться раз за разом. Необходимо сначала подключать ребенка к самым легким операциям, подчеркивая, как у него хорошо и ловко все получается, какой он сильный, как быстро одевается, аккуратно ест и т. п.

Прежде чем начать обучение, следует тщательно продумать схему действий, выбрать наиболее удобную и простую последовательность действий для конкретной ситуации. Например, при умывании найти удобное место для мыла, зубной щетки, определить, какой рукой лучше брать щетку, а какой – пасту. Эти детали, не имеющие значения для обычных детей, могут оказаться критическими при обучении аутичного ребенка.

При обучении важен ритм занятия, необходимо учитывать, что аутичный ребенок не способен долго оставаться в ситуации, когда от него требуется произвольное внимание и выполнение произвольных действий.

Уменьшению тревожности, упорядочению поведения аутичного ребенка способствует и конструктивная организация его жизни.

Существует четкий распорядок дня, семейных привычек и традиций, и если последовательность событий предсказуема, они неукоснительно должны соблюдаться, повторяясь изо дня в день (еда, прогулка, сон, занятия и т. д.). Сочетание четкой пространственной организации, расписаний и игровых моментов может заметно облегчить обучение аутичного ребенка навыкам бытового поведения.

Очень важным в терапии детского аутизма является использование специальной диеты, базирующейся на опиодной теории патогенеза детского аутизма. Согласно данной теории, у детей, страдающих аутизмом, в желудочно-кишечном тракте не происходит расщепление двух белков – глютен и казеина. Нерасщепленные остатки казеина и глютен представляют собой два пептида – казо- и глидил-морфин. Химическая структура этих пептидов очень близка к сильнодействующим морфиноподобным веществам, оказывающим разрушающее действие на ЦНС. Таким образом, в основе элиминационной диеты лежит исключение из рациона ребенка четырех компонентов: глютен, казеина, глутамата натрия и аспартама.

Глютен содержится в четырех видах круп: пшеничной, ржаной, овсяной и ячменной. Казеин – белок, содержащийся во всех видах животного молока и молочных продуктов. Глутамат натрия – моносодиевая соль, встречающаяся в природе в виде глутаминовой кислоты, используется как пищевая добавка в производстве некоторых продуктов и напитков. Аспартам – искусственное низкокалорийное подслащающее средство.

Детям-аутистам строго запрещается употребление следующих продуктов: пшеницы, ржи, овса, геркулеса, толокна, манки, ячневой и перловой круп, молока и молочных продуктов, продуктов, содержащих соли, глутаминовую кислоту и аспартам.

Кроме психокоррекционных мероприятий и элиминационной диеты, необходимой является медикаментозная терапия. Нами в комплексе терапевтических мероприятий использовался атипичный нейролептик Рилептид.

Рилептид – выборочный антагонист моноаминергических рецепторов с высоким сродством к 5-НТ₂-серотонинергическим и D₂-дофаминергическим рецепторам. Антипсихотический эффект рисперидона проявляется комбинированным антагонизмом по отношению к серотониновым (5-НТ₂) и дофаминовым (D₂) рецепторам. Блокирование одновременно серотониновых и дофаминовых рецепторов создает качественно новые механизмы антипсихотического и тимолеп-

тического эффекта в лечении детского аутизма и ранней детской шизофрении и обуславливает выраженный антидефицитарный и антипсихотический эффект при малой выраженности экстрапирамидных побочных действий препарата.

Одна таблетка Рилептида содержит 1, 2, 3 либо 4 мг рисперидона. Максимальная концентрация препарата в крови достигается на протяжении 1,0–2,5 часов после приема.

На применение Рилептида было получено информированное согласие родителей детей с условием регулярного (не реже 1 раза в неделю) посещения врача и письменной фиксации по определенным показателям психического и физического состояния ребенка родителями в домашних условиях.

В ходе исследования всем детям до начала приема Рилептида были отменены все психотропные препараты сроком на 7–10 дней. Для определения терапевтической дозы для каждого ребенка использовали традиционные параметры его возраста и веса. Исходя из опубликованных данных об оптимальной эффективной дозе рисперидона (действующего вещества Рилептида) без возникновения побочных действий у взрослых 4–6 мг в сутки, разработали схему приема Рилептида у детей. Априорно максимальной для детей была принята доза в 1 мг для детей в возрасте до 4 лет и 2 мг для детей в возрасте 4–11 лет в сутки или половинная доза от средней терапевтической дозировки для взрослых в 4 мг в сутки. В зависимости от возраста ребенка выбранная максимальная доза варьировала.

Рилептид назначали в минимальных дозах с постепенным их повышением. Так, прием препарата начинался с 0,001 мг для детей до 4 лет и с 0,005 мг для детей 4–11 лет 1 раз в день на протяжении трех дней с по-

следующим постепенным на протяжении пяти дней увеличением дозы до 1 мг в сутки.

Программа наблюдения за эффективностью препарата Рилептид составила 6 месяцев.

Как показали результаты исследования, начальный эффект препарата достигался через 2 недели регулярного приема, максимальный эффект отмечен на 7–8-й неделе лечения. На второй неделе приема Рилептида отмечено снижение тревожных проявлений, беспокойства, количества стереотипий, дисфорических реакций. У детей оживлялась мимика, появлялся блеск глаз, речь становилась более четкой, быстрой, увеличивался запас активно используемых слов. Уменьшались проявления активного негативизма, дети разрешали себя одеть, в ряде случаев пытались это сделать самостоятельно, как и выполнять другие навыки опрятности и самообслуживания. Улучшались зрительный, эмоциональный и социальный контакты. Редуцировались феномены избегания взгляда и псевдоглухоты.

В комплексе медикаментозной терапии также применялись церебролизин, луцетам, фенибут развернутыми курсами для купирования, сглаживания задержек психического развития и некоторого смягчения аутистических расстройств. Нормализовался цикл сон-бодрствование.

Выводы

1. Оптимальным для коррекции детского аутизма является комплексное использование поведенческой терапии, элиминационной диеты и атипичных нейролептиков.

2. В ходе исследования показана эффективность атипичного нейролептика Рилептид в терапии раннего детского аутизма и ранней детской шизофрении у детей.

Литература

1. *Башина В.М.* Современное состояние проблемы аутизма детского возраста. Психиатрия 2003; 3: 7–11.
2. *Либлинг М.М.* Подготовка к обучению детей с ранним детским аутизмом. Дефектология 1997; 4: 10–15.
3. *Симашкова Н.В.* Психотические формы атипичного аутизма в детском возрасте. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2006; 106, 10: 11–18.
4. *Башина В.М., Симашкова Н.В., Горбачевская Н.Л. и др.* Клинические, нейрофизиологические и дифференциально-диагностические аспекты изучения тяжелых форм раннего детского аутизма. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1994; 94, 4: 68–71.
5. *Веденина М.Ю., Окунева О.Н.* Использование поведенческой терапии аутичных детей для формирования навыков бытовой адаптации. Дефектология 1997; 3: 5–7.
6. *Лебединская К.С., Никольская О.С., Баенская Е.Р.* Дети с нарушениями общения: Ранний детский аутизм. М., 1989. 44 с.
7. *Никольская О.С.* Проблемы обучения аутичных детей. Дефектология 1995; 2: 21–25.
8. *Чуприков А.П., Шевченко Ю.Ю., Шевченко М.Ю.* Дієтичне харчування дітей з аутичними розладами. К., 2006. 44 с.
9. *Knivsberg A.M., Wiig R., Lind G.* Dietary interventions in autistic syndromes. Brain Dysfunction 1990; 3 (5–6): 315–327.

ДИТЯЧИЙ АУТИЗМ: КЛІНІЧНА ТИПОЛОГІЯ І КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ*Г.М. Кожина, Г.О. Самардакова*

Описано специфіку клінічної картини раннього дитячого аутизму, що містить надвибірковість контакту, очний аутизм, специфічність мови, «симбіотичний зв'язок» з матір'ю, дисфоричні спалахи, порушення циклу сон-неспанья, незвичайні пристрасті, однобічний характер розвитку здібностей і захоплень, асинхронії формування функцій і систем. Обґрунтовано необхідність комплексного медикаментозного та психокорекційного підходу до терапії дитячого аутизму, що містить навчання за програмою ТЕАССН, використання елімінаційної дієти і терапії атиповими нейролептиками.

Ключові слова: *дитячий аутизм, психокорекційні заходи, елімінаційна дієта, нейролептики.*

INFANTILE AUTISM: TYPOLOGY AND COMPLEX THERAPY*A.M. Kozhina, G.O. Samardakova*

The specificity of infantile autism clinical picture, including hyperselectivity of contact, eye-autism, speech specificity, «symbiotic connection» with mother, dysphoric fits, disorders of cycle sleep-wakefulness, unusual predilection, one-sided character of development of inclinations and infatuations, asynchronicity of functions and systems forming was described. It was grounded the necessity of complex drug therapy and psychocorrection approach to the treatment of infantile autism; it includes the trainings according to program TEACCH, use of elimination diet and therapy with atypical antipsychotic drugs.

Key words: *infantile autism, psychocorrection methods, elimination diet, neuroleptics.*

Поступила 26.04.07

ОНКОЛОГІЯ

ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ТАКСОТЕРОМ
НА РАЗВИТИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ІІБ–ІІІБ СТАДИЙ*С.Н. Пушкарь**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучены клинические (гематологические и негематологические) и метаболические (про-антиоксидантные показатели, концентрация ЦИК, среднемoleкулярные пептиды) показатели в сыворотке крови больных местно-распространенным раком грудной железы ІА–ІА и ІІБ–ІІІБ стадий с целью определения степени эндогенной интоксикации. Наличие онкоочага сопровождалось эндогенной интоксикацией 1-й степени, которая нарастала (2-я степень) после лучевой и химиолучевой терапии с таксотером, особенно у больных раком грудной железы ІІБ–ІІІБ стадий. Сделан вывод о целесообразности назначения патогенетически обоснованной терапии в период курса лучевой и химиолучевой терапии.
Ключевые слова: рак грудной железы, химиолучевая терапия, таксотер, эндогенная интоксикация.

Среди проблем онкологии вопросы, связанные с токсемией, развившейся как в результате жизнедеятельности злокачественной опухоли, так и в процессе антибластной терапии, приобретают большое значение. Нередко из-за выраженных клинических и метаболических нарушений приходится прерывать комплексное противоопухолевое лечение [1].

Синдром эндогенной интоксикации можно охарактеризовать как комплекс метаболических нарушений, которые обусловлены эндогенными токсическими веществами. Токсическое действие оказывают вещества, возникающие в результате извращения обменных процессов под влиянием продуктов жизнедеятельности, деструкции и распада злокачественной опухоли, изменения ее биохимических свойств [2–4].

Комбинированная противоопухолевая терапия с последовательным воздействием лучевого и химиотерапевтического компонентов также сопровождается нарушением всех видов обмена веществ в организме с образованием высокотоксических соединений [5, 6].

Комплексная оценка неспецифических клинических проявлений и метаболических нарушений позволяет определить тяжесть состояния онкологического больного и назначить адекватное специальное лечение для достижения максимального эффекта с воз-

можностью избежания нежелательных осложнений.

Наиболее общими и типичными изменениями обмена веществ в организме являются нарушения белкового обмена. В частности, очень показательными являются изменения белкового спектра сыворотки крови (гипоальбуминемия, диспротеинемия, появление белков «острой фазы», пептидных соединений), которые отражают степень нарастания интоксикации у раковых больных и особенно на фоне антибластной терапии [7].

В последнее десятилетие большое значение в развитии и поддержании эндотоксемии при различных заболеваниях (ожоги, лучевая болезнь, заболевания гепатобилиарной зоны) придает накоплению в крови среднемoleкулярных (500–5000 Д) токсических факторов [8–10]. По своей природе молекулы средней массы являются олигопептидами. Конкретным отражением действия токсических пептидов являются нарушения микроциркуляции, угнетение процессов тканевого дыхания, угнетение неспецифических и специфических факторов защиты, мембранные повреждения, нарушения функции и структуры элементов кроветворной системы [11].

Существующая в норме концентрация образующихся в результате метаболизма молекул средней массы является достаточно

регламентированной, поддерживается на постоянном уровне, но в условиях патологии прослеживается четкая прямая взаимосвязь между тяжестью процесса и уровнем накопления средних молекул и других токсических факторов в биологических жидкостях.

Весомый вклад в развитие эндотоксемии приносят продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в активной пероксидной или свободнорадикальной форме [12]. ПОЛ ведет к повреждению белков и липидов биомембран с нарушением их функциональной активности, сопровождается накоплением продуктов перекисаации (гидроперекиси, органические перекиси, эпокисиды, диен- и трикетоны, шиффовые основания), которые являются высокотоксичными и интенсивно увеличивают уровень эндотоксемии. При этом возможны разрушения клеточных органелл и самой клетки в целом. Активность процессов перекисаации у онкологических больных нарастает по мере удлинения сроков развития опухоли, ее размеров, степени деструктивных процессов, а также под влиянием лучевой и химиотерапии [13].

Роль циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в общей картине эндогенной интоксикации связана с их физиологической ролью в организме. Прежде всего образование ЦИК связано с иммунным ответом, то есть с реакцией антиген-антитело *in vivo* [14].

При воздействии на организм экзогенных повреждающих факторов (инфекционный, радиационный, токсический и др.) наблюдается рост концентрации циркулирующих иммунных комплексов, которые в растворимом состоянии циркулируют в сосудистом русле организма.

Ввиду того, что иммунные комплексы способны активировать гуморальные и клеточные медиаторные системы – протеолитические ферменты, комплемент плазмы, гистамин, то есть факторы, влияющие на проницаемость стенки сосудов, возможен выход высоких концентраций патогенных комплексов в стенки сосудов и ткани. Как только ЦИК откладываются в тканях, они начинают реагировать с гуморальными и клеточными элементами, вызывая биохимические и морфологические изменения с гидролизом и разрушением жизненно важных структур клеток и тканей [15, 16]. Все это является составной частью проявлений эндотоксемии. Поэтому оценка иммунных комплексов может быть полезна для определения выраженности динамики и прогноза развития эндогенной интоксикации.

Целью данного исследования стало изучение влияния неoadъювантной лучевой (ЛТ) и химиолучевой (ХЛТ) терапии с так-

сотером на проявления эндогенной интоксикации у больных с местно-распространенным раком грудной железы IIБ–IIIБ стадий.

Материал и методы. Обследованы больные с местно-распространенным раком грудной железы (РГЖ) IA–IIA стадий – $T_1N_0M_0$ – $T_1N_1M_0$ (40 больных, 1-я группа) и РГЖ IIБ–IIIБ стадий – $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ – $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ (49 больных, 2-я группа). Контрольную группу составили 25 здоровых доноров-женщин. Возраст обследованных был в пределах 35–65 лет.

Облучение проводили на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» (Россия). Больные 1-й группы проходили курс лучевой терапии (ЛТ) в предоперационном периоде (суммарная очаговая доза – с.о.д. 25,0 Гр на грудную железу и 20,0 Гр на подмышечную область). Больные 2-й группы получали радикальный курс ЛТ (с.о.д. 60 Гр) на первичный очаг с классическим фракционированием (2,0 Гр × 5 фракций в неделю). Девятнадцать пациенток этой группы получали ЛТ в указанном режиме в сочетании с толерантной дозой таксотера (20,0 мг) перед началом каждого недельного курса ЛТ в течение 5–6 недель.

По характеру гистологической структуры наибольшее количество случаев РГЖ приходилось на дольковый рак, который зарегистрирован в 59,5 % случаев (53 женщины). Протоковый рак составлял 18,0 % случаев (16 женщин), у остальных больных (20 женщин – 22,5 %) наблюдался медулярный рак и тубулярная аденокарцинома. Метастазы определялись в 52,8 % случаев, то есть у 47 больных были метастазы в регионарные лимфатические узлы. Количество пораженных метастазами лимфоузлов у одной больной колебалось от 1 до 5.

Проявления эндогенной интоксикации оценивали по показателям метаболических нарушений и течению клинических проявлений (гематологических и негематологических).

Признаки проявлений токсичности на метаболическом уровне в сыворотке крови оценивали по показателям среднемолекулярных пептидов (СМП) [17], ЦИК [18], по состоянию продуктов ПОЛ – уровню диеновых конъюгат (ДК) [19], малонового диальдегида (МДА) [18] и активности АО-ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) [20] и каталазы [21]. Контролем служила сыворотка здоровых доноров.

За основу установления степени метаболических изменений взята трехступенчатая классификация выраженности изменений [22]. Степень токсичности по клиническим проявлениям (негематологическим и гематологическим показателям) оценивали по шкале ВОЗ.

Результаты и их обсуждение. При поступлении в стационар больные РГЖ IIB–IIIB стадий практически не предъявляли жалоб на слабость, утомляемость, нарушение сна, расстройства аппетита и функций ЖКТ. Показатели периферической крови, неврологические признаки также не выходили за пределы нормальных значений.

У всех пациенток на разных этапах ЛТ и ХЛТ с таксотером наблюдались субъективные и объективные симптомы, характеризующие гематологическую и негематологическую токсичность (табл. 1). Среди больных, которые получали неoadъювантную ЛТ и ХЛТ с таксотером, как субъективные, так и объективные симптомы интоксикации встречались в 100 % случаев.

Таблица 1. Гематологическая и негематологическая токсичность у больных раком грудной железы IIB–IIIB стадий до и после лучевой (ЛТ) и химиолучевой (ХЛТ) терапии с таксотером в неoadъювантном режиме (в скобках % случаев)

Показатель	До лечения	После ЛТ при степени токсичности			После ХЛТ при степени токсичности		
		0	1	2	0	1	2
<i>Гематологические</i>							
Нв, г/100 мл	10,5–12,7	11,8 (94)	10,4 (6)	–	11,2 (91)	10,5 (9)	–
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0–5,5	–	3,2–3,5 (80)	2,4–2,8 (20)	–	3,0–3,3 (79)	2,5–3,0 (21)
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	2,5–3,0	–	1,7 (75)	1,3 (25)	–	1,6 (76)	1,3 (24)
Кровотечения	Нет	Нет	Нет, петехии (85)	Нет	Нет	Нет, петехии (87)	–
<i>Негематологические</i>							
Тошнота	Нет	Нет	Да (80)	–	Нет	Да (83)	–
Рвота	Нет	–	Да (5)	–	Нет	Да (7)	–
Алопеция	Нет	Нет	Нет	–	Нет	Нет	–
Периферическая нейротоксия							
Повышенная утомляемость	Да (75)	–	–	Да (18)	–	–	Да (15)
Слабость	Нет	–	–	Да (20)	–	–	Да (20)
Парестезии	Нет	–	Да (90)	–	–	Да (90)	–
<i>Дерматологические</i>							
Эритема бессимптомная	Нет	Нет	Да (49)	–	–	Да (56)	–
Эритема зудящая	Нет	–	–	Да (35)	–	–	Да (30)
Влажный дерматит	Нет	–	–	Да (16)	–	–	Да (14)

Примечание. 3-я степень интоксикации не отмечалась.

Ведущим субъективным симптомом была тошнота (у 80–83 % больных), парестезии (у 90 % больных), слабость, утомляемость (у 15–20 % больных). Первая степень токсичности по шкале ВОЗ преобладала как в 1-й, так и во 2-й группе больных (80–90 % против 15–

20 % 2-й степени). Для группы больных, получавших таксотер, в день его приема наблюдались жалобы на преходящую гиперемию лица, ощущения жара в теле, ладонях, стопах.

По объективным гематологическим и дерматологическим показателям также не выявлено существенных различий между группами больных. Лейко- и гранулоцитопения больных обеих групп соответствовала 1-й степени интоксикации в среднем в 80 % случаев и лишь в 20 % случаев развивалась 2-я степень.

На протяжении ЛТ и ХЛТ с таксотером у больных обеих групп развивались бессимптомная эритема, зудящий и влажный дерматит, причем у большего числа больных 1-й группы.

за пределы показателей, соответствующих 2-й степени.

У больных с запущенными формами метастазно-распространенного РГЖ ПБ–ПБ степени наблюдался повышенный исходный уровень показателей токсичности в сыворотке крови (табл. 2). У этих больных при поступлении содержание средних молекул на 36,0 %, а ЦИК на 68,3 % превышало нормальные значения ($p < 0,05$), что соответствовало 2-й степени интоксикации по метаболическим признакам [22].

Неoadъювантная ЛТ мелкими фракциями (с.о.д. 60 Гр), проведенная на фоне неудаленного опухолевого очага, не способствовала росту содержания СМП как в 1-й, так и во 2-й группе (97,2 и 108,2 % по отношению к исходным значениям).

Исходно высокий уровень концентрации ЦИК в сыворотке крови больных РГЖ ПБ–ПБ степени (превышение нормы на 68,3 %) в результате ЛТ и ХЛТ с таксотером продолжал увеличиваться на 15,9 % в 1-й группе и на 38,0 % во 2-й.

По отношению к донорскому контролю показатели исходной концентрации СМП и ЦИК после ЛТ и ХЛТ были достаточно высокими в обеих группах: 136, 132 и 147 % в 1-й и 168, 195 и 233 % во 2-й. Это свидетельствует не только о высоком исходном уровне интоксикации у онкологических больных с запущенными формами РГЖ, но и о существенном ее росте после курса неoadъювантной ЛТ и ХЛТ с таксотером. Такие показатели соответствовали 2-й степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации по метаболическим признакам.

При анализе исходных изменений балансов про- и антиоксидантной систем количественные критерии содержания продуктов ПОЛ и элементов АО-системы теряют свою информативность с нарастанием степени тяжести онкологического процесса (табл. 3). При менее тяжелых формах РГЖ (IA–IIA стадия) исходное увеличение содержания в крови начальных продуктов ПОЛ – ДК – превышало нормальный уровень на 15 %. Уровень вторичных промежуточных продуктов ПОЛ – МДА – был

Таблица 2. Иммунобиохимические показатели у больных раком грудной железы ПБ–ПБ стадий до и после лучевой и химиолучевой терапии с таксотером в неoadъювантном режиме (с.о.д. 60 Гр)

Показатель	Контроль (n=25)	До лечения (n=49)	После ЛТ (n=30)	После ХЛТ (n=19)
СМП, у. е.	0,240±0,001	0,327±0,004*	0,318±0,001*	0,354±0,005*
% к норме (% к исх.)	100	136	132 (97,2)	147 (108,2)
ЦИК (ед. оптич. пл.)	80,8±4,1	136,0±6,4*	157,6±13,5*	188,5±11,9*#
% к норме (% к исх.)	100	168,3	195 (115,9)	233,3 (138)

Примечание. $p < 0,05$; * достоверно по отношению к контролю, # по отношению к исходному уровню.

Таблица 3. Показатели ПОЛ и АО-системы больных раком грудной железы (РГЖ) разной степени тяжести до и после лучевой и химиолучевой терапии с таксотером

Показатель	Контроль (n=25)	1-я группа (РГЖ IA–IIA ст.)		2-я группа (РГЖ ПБ–ПБ ст.)		
		исх. уровень (n=65)	после ЛТ (n=40)	исх. уровень (n=49)	после ЛТ (n=30)	после ХЛТ (n=19)
ДК эритроцитов, ммоль/л	5,41±0,23	6,22±0,27	6,57±0,21*	3,32±0,31*	3,05±0,43*	2,98±0,39*
% к норме (% к исх.)	100	114,9	121 (105,6)	61,4	56,3 (91,9)	55,0 (89,7)
МДА эритроцитов, мкмоль/л	10,3±0,43	12,60±0,59*	13,60±0,38*	8,65±0,12*	8,40±0,47*	8,21±0,35*
% к норме (% к исх.)	100	122,3	132 (107,9)	83,9	81,5 (97,1)	79,7 (94,9)
СОД, у. е.	4,20±0,17	4,27±0,19	4,15±0,22	3,46±0,35*	3,15±0,41*	3,01±0,44*
% к норме (% к исх.)	100	100,4	98,8 (97,2)	82,3	75,0 (91,0)	71,6 (86,9)
Каталаза, у. е.	3,25±0,09	2,42±0,11*	2,50±0,12*	2,25±0,06*	2,05±0,05*	2,14±0,06*
% к норме (% к исх.)	100	74,4	76,9 (103,3)	69,2	63,0 (91,1)	65,8 (95,1)

* $p < 0,05$ по отношению к контролю.

повышен более существенно (до 122 % от нормы). Прогрессирование злокачественной опухоли (IВ–IIIВ стадий) сопровождалось угнетением процессов ПОЛ до 83,9 % по отношению к норме – (8,65±0,12) мкмоль/л МДА против (10,30±0,43) мкмоль/л в контроле; $p < 0,05$.

Ионизирующая радиация при неoadьювантной ЛТ у больных с начальными стадиями онкопроцесса (IА–IIА) повышала уровень активности свободнорадикального окисления (ДК на 21,0 %, МДА на 32,0 %). У больных с запущенными формами РГЖ (особенно при IIIВ стадии) показатели ПОЛ оставались на изначально низком уровне и достигали лишь 56,3 и 81,5 % к показателям нормы для ДК и МДА соответственно.

Введение в схему предоперационной лучевой терапии дополнительного фактора, усиливающего ПОЛ – химиопрепарата таксотер, не отразилось на динамике активности перекисных процессов, уровень которых имел только тенденцию к снижению (табл. 3).

Показатели АО-ферментов свидетельствуют о чрезвычайном напряжении АО-защиты как у нелеченных больных РГЖ, так и особенно после ЛТ, в том числе с таксотером.

Судя по данным первичного обследования, у больных с начальными стадиями РГЖ (1-я группа) наблюдалось угнетение только фермента каталазы (на 25 %, $p < 0,05$). У больных с запущенными формами РГЖ (2-я группа) снижалась не только активность каталазы до 69,2 % от уровня нормы, но и происходило существенное угнетение активности СОД до 82,3 % от нормы. ЛТ не изменяла активность АО-ферментов при начальных формах РГЖ. В случаях запущенного рака уровень активности обоих ферментов снижался в среднем на 20,0–25,0 % для каталазы и СОД соответственно как после ЛТ, так и после ХЛТ с таксотером.

Динамика активности свободнорадикальных реакций тесно связана с ростом, метастазированием и распадом злокачественной опухоли [23].

Выделяются три стадии изменения баланса между про- и антиоксидантными системами [24].

- первичная реакция при формировании опухоли – снижение интенсивности ПОЛ на фоне нормальных значений показателей АО-защиты;
- при развитии опухоли до ранних клинических проявлений (долговременная адаптация) – максимальное напряжение активности АО-системы и повышение интенсивности ПОЛ;
- при тяжелых формах и длительном течении онкопроцесса (стадия истощения

адаптации) – снижение активности АО-системы и низкая интенсивность процессов ПОЛ (Ребаунд-эффект).

В этой связи сохранение активности СОД в 1-й группе на уровне донорских значений можно рассматривать как сохранившийся ответ отдельных звеньев ферментативной системы АО-защиты на пероксидный стресс. При РГЖ IВ–IIIВ стадий организм, очевидно, находится на последней стадии хронического стресса, которая характеризуется как стадия истощения всех звеньев про- и антиоксидантной системы, что продемонстрировано значимым снижением показателей ПОЛ и АО-защиты.

Совокупность показателей, характеризующих выраженность синдрома эндогенной интоксикации у больных с местно-распространенным РГЖ, свидетельствует о наличии у больных с неудаленной опухолью признаков негематологической эндотоксемии, что подтверждает предположение об опухоли как индукторе метаболических нарушений в организме. Лечебный курс неoadьювантной ЛТ способствовал прогрессированию изменений в разбалансированных необластомным процессом изучаемых системах.

Накопление токсических продуктов способствует развитию общих клинических симптомов, которые в совокупности с метаболическими нарушениями определяют синдром эндогенной интоксикации. Общим для этого синдрома при заболеваниях любой этиологии является увеличение метаболитов, многие из которых в нефизиологических концентрациях обладают токсическими свойствами [25]. Скорость формирования синдрома эндогенной интоксикации, его тяжесть зависят от клинического течения основного заболевания и степени агрессивности компонентов проводимого лечения, которые являются индукторами метаболических нарушений гомеостаза. Особенно быстро развивается и тяжело протекает интоксикация в случае генерализации патологического процесса, его многоочаговости (злокачественные новообразования, метастазы) при цитотоксической и лучевой терапии. Отмеченный повышенный уровень генерализованной гематологической, негематологической и метаболической эндогенной интоксикации определяет необходимость, целесообразность и сроки применения детоксикационных лечебных средств.

Выводы

1. Наличие эндогенной интоксикации характерно для больных раком грудной железы, тяжесть интоксикации зависела от степени тяжести онкологического процесса.

2. При запущених формах місцево-рапространеного рака грудної залози суттєво (на 20–40 %) знижуються концентрації молекулярних дериватів ПОЛ – Ребаунд-ефект, отображающий високий рівень інтоксикації і активний ріст злоякісної опухолі з распадом клітинних структур.

3. Введення в схему неoadьювантної лучевої терапії таксотера в толерантній дозі не впливало на ступінь ендогенної інтоксикації.

4. Исследуемые параметри ендогенної інтоксикації можуть бути використані в якості показателів ефективності специфічного і дезінтоксикаційного лікування.

Література

1. Ефетов В.М., Дыленок И.Н. Сравнительная оценка эффективности неoadьювантної поліхіміотерапії і преоперационної лучевої терапії в режимі крупного фракціонування при ліченні великих раком молочної залози II–III стадії. Онкологія 2006; 8, 1: 57–60.
2. Уманский М.А., Пинчук Л.Б., Пинчук В.Г. Синдром ендогенної інтоксикації. К.: Наук. думка, 1979. 201 с.
3. Лисецкий В.А. Детоксикаційна терапія онкологічних хворих. К.: Здоров'я, 1988. 150 с.
4. Темченко О.І. Вплив ентеросорбції полісорбом на ефективність поліхіміотерапії раку яєчників. Ліки 1988; 2: 41–43.
5. Кузин А.М. Первичные и начальные процессы биологического действия радиации. М.: Наука, 1972. 250 с.
6. Mullins D., Proulx D., Saondi A., Cheng E. Chronomodulation of topotecan or X-radiation treatment increases treatment efficacy without enhancing acute toxicity. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005; 62, 1: 230–237.
7. Глинский Г.В., Иванова А.Б., Тараховский А.М. Полипептиды плазмы крови при злокачественном росте. Проблемы взаимодействия организма и опухоли. К., 1982: 104–105.
8. Klinn S., Luu K., Sakurai G. et al. Metabolic response to radiation therapy Metabolic response to radiation therapy in patients with cancer. Metabolism 1996; 45, 6: 767–773.
9. Кучина Л.А., Смирнов О.Н., Филимонов А.В. Синдром ендогенної інтоксикації у хворих невеликоклеточним раком легкого в процесі хіміолучевого лікування. Паліативна медицина і реабілітація 2001; 2–3: 28.
10. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантний гомеостаз в нормі і при патології. К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. 423 с.
11. Тупикова З.А. Среднемолекулярные токсические пептиды (обзор литературы). Вопр. мед. химии 1983; 1: 210–214.
12. Гродзинский Д.М. Радиобіологія. К.: Либідь, 2000. 447 с.
13. Франциенц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовск. ун-та, 1995. 175 с.
14. Коен С., Уорд П.А., Мак-Класки Р.Т. Механізми імуннопатології. М: Медицина, 1983. 397 с.
15. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1982. 368 с.
16. Ройт А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991. 327 с.
17. Глинский Г.В. Количественный анализ, некоторые биохимические характеристики и биологическая активность среднемолекулярных пептидов плазмы крови при злокачественном росте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1982. 22 с.
18. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1997: 48–52.
19. Львовская Е.И., Волчегорский И.А. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопр. мед. химии 1991; 2: 37–39.
20. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Лаб. дело 1990; 2: 88–91.
21. Королюк М.Н., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
22. Фецич Т.Г. Детоксикаційна терапія в комплексному лікуванні онкологічних хворих. Львів: Вертикаль, 1998. 261 с.
23. Gerber M., Astre C., Sagala C. et al. Oxidant-antioxidant status alterations in cancer patients: relationship to tumor progression. J. Nutrition 1996; 126, 4: 1201–07.
24. Барабой В.А., Орел Д.Е., Карнаух И.М. Перекисное окисление липидов и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 147–352.
25. Beno I., Staruchova M., Volkova K., Batovsky M. Increased antioxidant enzyme activities in the colorectal adenoma and carcinoma. Neoplasma 1995; 42: 265–269.

ВПЛИВ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ З ТАКСОТЕРОМ НА ПЕРЕБІГ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ІІБ–ІІІБ СТАДІЙ

С.М. Пушкар

Вивчені клінічні (гематологічні та негематологічні) і метаболічні (про- і антиоксидантні показники, концентрація ЦІК, середньомолекулярні пептиди) показники у сироватці крові хворих на місцево поширений рак грудної залози ІА–ІІА і ІІБ–ІІІБ стадій з метою визначення ступеня ендогенної

інтоксикації. Наявність онкоосередку супроводжувалася ендогенною інтоксикацією 1-го ступеня, яка зростала (2-й ступінь) після променевої і хіміопроменевої терапії з таксотером, особливо у хворих на рак грудної залози ІІВ–ІІІВ стадій. Зроблено висновок про доцільність призначення патогенетично обґрунтованої терапії в період променевої і хіміопроменевої терапії.

Ключові слова: рак грудної залози, хіміопроменева терапія, таксотер, ендогенна інтоксикація.

EFFECT OF CHEMO-RADIATION THERAPY WITH TAXOTERE ON ENDOGENOUS INTOXICATION DEVELOPMENT AT PATIENTS WITH WIDESPREAD BREAST CANCER IIB–IIIB STAGES

S.N. Pushkar

The clinical (hematological and non-hematological) and metabolic parameters (anti- and peroxidation indexes, circulating immune complexes and semi molecular peptides concentration) in blood serum for definition of endogenous intoxication degree in patients with widespread breast cancer IA–IIA and IIB–IIIB stages) were observed. The presence of tumor was accompanied by endogenous intoxication of I degree which increased (to II degree) after chemo-radiation therapy with Taxotere, specially at patients with IIB–IIIB stages breast cancer. The results dictate the expediency of assigning treatment founded on pathogenesis particularities during chemo-radiation therapy course.

Key words: breast cancer, chemo-radiation therapy, Taxotere, endogenous intoxication.

Поступила 26.03.07

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПРИ ЛУЧЕВОМ И ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ*

В.П. Старенький

Государственное учреждение «ИМР им. С.П. Григорьева АМНУ», г. Харьков

Обследовано 110 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии (мужчины в возрасте от 30 до 65 лет). Полученные результаты относительно характера изменений иммунной системы у больных раком легкого в процессе лучевого и химиолучевого лечения позволяют на рациональной основе прогнозировать эффективность планируемого вида лечения, а также определять критерии выбора тактики адекватной сопроводительной терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая и химиолучевая терапия, клеточный иммунитет, прогноз лечения.

В структуре заболеваемости в Украине рак легкого занимает первое место среди злокачественных новообразований у мужчин. Более 75 % всех случаев рака легкого составляет его немелкоклеточный вариант (НМРЛ) [1, 2]. При этом варианте заболевания пятилетняя выживаемость в большинстве стран мира не превышает 20–30 % [3]. Эпидемиологические и статистические данные в целом свидетельствуют о том, что рак легкого и в XXI в. будет острой медицинской и социальной проблемой [1, 3, 4].

Хирургическое вмешательство по-прежнему остается стандартным и основным этапом радикального лечения НМРЛ. Однако обобщенные данные десяти клиник мира показали, что даже после радикальных хирургических вмешательств пятилетняя выживаемость этих пациентов составляет не более 11,4 % [3–5], что свидетельствует о необходимости использования с адъювантной целью других методов противоопухолевого лечения – лучевого и химиотерапевтического. Проведение адъювантной химиотерапии на основе платиносодержащих препаратов, особенно в сочетании с химиопрепаратами нового поколения (таксаны, виндезин, винорельбин, гемзар), позволяет надеяться на повышение показателей выживаемости и уменьшение частоты местного рецидивирования и отдаленного метастазирования [6]. В то же время эти методы лечения приводят к возникновению осложнений в реабилитационном периоде. С учетом изложенного особенно важной представляется оценка исходного состояния различных звеньев иммунного гомеостаза и их динамики на этапах лечения, в том числе и комплексного.

В данной работе проведена сравнительная оценка иммунного гомеостаза при различных вариантах лучевой (ЛТ) и химиолучевой (ХЛТ) терапии больных НМРЛ.

Материал и методы. Проведено первичное иммунологическое обследование 110 больных мужчин в возрасте от 30 до 65 лет, у которых верифицирован НМРЛ IIIA–IIIB стадий (плоскоклеточный – 63 больных, аденокарцинома – 47). В связи с распространенностью процесса, возрастом больных и тяжестью сопутствующей патологии методом лечения была ЛТ и ЛТ с полихимиотерапией (ХЛТ). В зависимости от планируемого лечения больные были разделены случайным образом на три группы: 1-я – 35 больных, которым проводили традиционную ЛТ методом классического фракционирования 2 Гр × 5 раз в неделю; 2-я – 40 больных, которые получали нетрадиционную ЛТ – ускоренное фракционирование, предполагавшее многофракционное облучение по 1,6 Гр × 2 раза в день (интервал между фракциями 6 ч) на область патологического очага и зону регионарного метастазирования в значительных суммарных очаговых дозах (76 Гр) в более короткий промежуток времени с целью уменьшения вероятности репопуляции опухолевых клеток, являющейся одним из важных компонентов радиорезистентности; 3-я – 35 больных, которые получали комплексное лечение – ускоренное фракционирование в сочетании с химиотерапией (ХТ): 15 – с таксотером, 10 – с вепезидом, 10 – с цисплатином. В качестве контрольных использовали показатели, полученные в лаборатории радиационной иммунологии института при обследовании 30 здоровых лиц аналогичного возраста.

* Автор выражает глубокую признательность проф. кафедры онкологии и детской онкологии ХМАПО докт. мед. наук Т.Н. Поповской за ценные рекомендации при выборе схемы иммунологического обследования больных и интерпретации ряда полученных данных.

Оценка клинического статуса пациентов свидетельствовала о том, что пациенты группы сравнения, получившие классический курс лечения, и исследуемых групп, получившие курс ускоренного фракционирования с ХТ и только с ускоренным фракционированием, практически не различались по характеру заболевания, тяжести состояния, стадии распространения процесса и значениям основных клинико-лабораторных показателей, а также по возрасту и морфологической структуре опухоли. Критериями исключения были декомпенсированная сопутствующая патология, возраст моложе 18 и старше 65 лет, наличие опухоли другой локализации, ранее проводимые ЛТ и ХЛТ. Программа исследования включала клинический, инструментально-диагностический, лабораторные методы исследования: иммунологическое, биохимическое, а также статистическую обработку данных.

Исследование иммунного статуса проводили на следующих этапах специального лечения: до начала лечения (1-й этап), на 14-й день от начала лечения (2-й этап) и через 7 дней после окончания курса лечения (3-й этап). Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы натощак.

Имунофенотипирование клеток выполняли с использованием панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лейкоцитов человека (CD-маркеры) «Клоноспектр» (Москва) методом иммунофлуоресцентной микроскопии. Изучали относительное и абсолютное содержание следующих иммунологических показателей: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ (ИПИ), CD20⁺, CD56⁺; CD45RA⁺, CD25⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺ [7]. Препараты просматривали на флуоресцентном микроскопе «JenaVal» производства Karl Zeiss (Германия), предохраняя их от воздействия прямого интенсивного света. Результаты реакции учитывались в течение 24 часов после ее выполнения. Микроскопирование проводили в тщательно затемненном помещении. Количество антигенположительных клеток определяли как процент флуоресцирующих клеток при просмотривании 200 лимфоцитов за вычетом процента флуоресцирующих клеток в препарате отрицательного контроля [8].

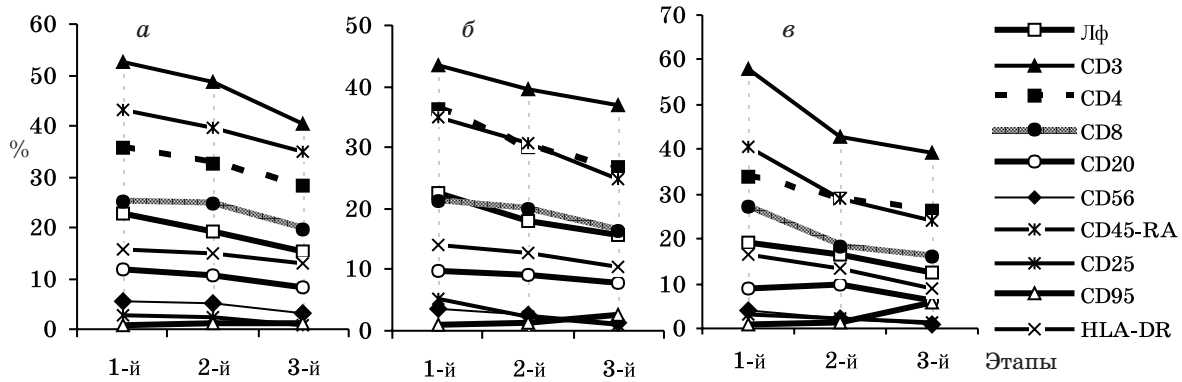
Результаты и их обсуждение. Для выяснения влияния опухолевого процесса на иммунореактивность онкологических больных сравнивали иммунологические показатели больных и здоровых лиц. Для больных всех групп была характерна большая вариабельность численных значений иммунологических показателей, тем не менее общим для них являлась лимфопения. Более выражен-

ные изменения отмечены при анализе популяций и субпопуляций лимфоцитов: прежде всего достоверное ($p < 0,05$) снижение абсолютного и процентного содержания Т-лимфоцитов CD3⁺ и их иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов CD4⁺, при этом количество неактивированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD45RA⁺, натуральных киллеров CD56⁺ и В-лимфоцитов CD20⁺ оставалось в пределах физиологических норм. Процентное содержание Т-цитотоксических супрессоров CD8⁺ определялось в пределах физиологической нормы, а абсолютное было достоверно ниже значений контрольной группы, что, по всей видимости, объяснялось лимфоцитопенией в группах больных НМРЛ. При анализе поверхностных маркеров как показателей функционального состояния клеток было выявлено, что у всех больных уровень экспрессии рецепторов активации HLA-DR⁺ сохранялся в пределах нормы, а уровень экспрессии рецепторов активации CD95⁺ и CD25⁺ колебался в широком диапазоне достаточно повышенных значений, причем эти изменения усиливались в зависимости от стадии онкологического процесса.

Непосредственный клинико-рентгенологический результат был выше в группах, где использовалось ускоренное фракционирование. Так, частота положительного эффекта (полная и частичная регрессия составила 75,0 и 85,7 % соответственно во 2-й и 3-й группах по сравнению с 51,4 % в 1-й). Несмотря на то, что ЛТ применялась местно на первичную опухоль и лимфоколлекторы, ее эффект нельзя рассматривать только как локальный.

Анализ иммунологических показателей на разных этапах специального лечения показал существенные различия в их значениях в зависимости от схемы терапии. Для выяснения этих зависимостей сравнивали показатели клеточного звена иммунитета между больными НМРЛ 1-й и 2-й, 1-й и 3-й и 2-й и 3-й групп с использованием критерия Ньюмена-Кейсла [9].

После проведенного классического курса ЛТ (рисунок, а) у больных 1-й группы достоверно снизились значения показателей клеточного звена иммунитета: лейкоцитов периферической крови с $6,2 \times 10^9/\text{л}$ до $4,2 \times 10^9/\text{л}$, CD3⁺ с $(52,71 \pm 2,24) \% (0,74 \times 10^9/\text{л})$ до $(40,4 \pm 0,4) \% (0,27 \times 10^9/\text{л})$, CD4⁺ с $(35,57 \pm 1,41) \% (0,26 \times 10^9/\text{л})$ до $(27,2 \pm 1,1) \% (0,07 \times 10^9/\text{л})$, неактивированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD45-RA⁺ с $(43,21 \pm 2,09) \% (0,61 \times 10^9/\text{л})$ до $(34,92 \pm 1,45) \% (0,23 \times 10^9/\text{л})$, натуральных киллеров CD56⁺ с $(5,36 \pm 0,63) \% (0,08 \times 10^9/\text{л})$ до $(3,25 \pm 0,42) \% (0,02 \times 10^9/\text{л})$, уровня экспрессии рецепторов



Динамика показателей клеточного звена иммунитета у первичных больных раком легкого 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп до лечения (1-й этап), на 14-е (2-й этап) и 7-е (3-й этап) сутки после ХТ: 1-й этап: Лф= $1,41 \times 10^9/\text{л}$ (а), $1,25 \times 10^9/\text{л}$ (б) и $1,13 \times 10^9/\text{л}$ (в); 2-й этап: Лф= $1,1 \times 10^9/\text{л}$ (а), $0,72 \times 10^9/\text{л}$ (б) и $0,69 \times 10^9/\text{л}$ (в); 3-й этап: Лф= $0,67 \times 10^9/\text{л}$ (а), $0,61 \times 10^9/\text{л}$ (б) и $0,45 \times 10^9/\text{л}$ (в)

к ИЛ-2 $\text{CD}25^+$ с $(2,70 \pm 0,92) \%$ ($0,04 \times 10^9/\text{л}$) до $(0,93 \pm 0,27) \%$ ($0,01 \times 10^9/\text{л}$). В пределах нормы сохранялось количество В-лимфоцитов $\text{CD}20^+$, относительное количество Т-цитотоксических супрессоров $\text{CD}8^+$ и уровень рецепторов активации HLA-DR^+ . Повысился уровень рецепторов активации апоптоза $\text{CD}95^+$ с $(0,67 \pm 0,41) \%$ ($0,01 \times 10^9/\text{л}$) до $(2,30 \pm 0,28) \%$ ($0,02 \times 10^9/\text{л}$).

У больных 2-й группы после проведенного курса ЛТ методом ускоренного фракционирования (рисунок, б) на иммунограмме отмечены изменения, сходные с изменениями у больных 1-й группы, получавших курс классической ЛТ, однако четко прослеживалось более негативное влияние на состояние иммунной системы интенсивной ЛТ. К окончанию лечения у больных отмечалась лимфопения, количество ЛФ снизилось с $(22,4 \pm 1,0) \%$ ($1,25 \times 10^9/\text{л}$) до $(15,6 \pm 0,9) \%$ ($0,61 \times 10^9/\text{л}$), $\text{CD}3^+$ – с $(48,42 \pm 1,40) \%$ ($0,61 \times 10^9/\text{л}$) до $(36,92 \pm 1,80) \%$ ($0,23 \times 10^9/\text{л}$), $\text{CD}4^+$ – с $(36,25 \pm 1,60) \%$ ($0,20 \times 10^9/\text{л}$) до $(25,80 \pm 1,52) \%$ ($0,06 \times 10^9/\text{л}$), неактивированных Т-лимфоцитов с фенотипом $\text{CD}45\text{-RA}^+$ – с $(34,92 \pm 1,45) \%$ ($0,44 \times 10^9/\text{л}$) до $(24,75 \pm 2,10) \%$ ($0,15 \times 10^9/\text{л}$), $\text{CD}56^+$ – с $(3,75 \pm 0,73) \%$ ($0,05 \times 10^9/\text{л}$) до $(1,25 \pm 0,26) \%$ ($0,01 \times 10^9/\text{л}$). В пределах нормы оставалось количество В-лимфоцитов $\text{CD}20^+$, относительное количество Т-цитотоксических супрессоров $\text{CD}8^+$ и уровень рецепторов активации HLA-DR^+ $\text{CD}4^+$. Уровень рецепторов активации апоптоза $\text{CD}95^+$ определяли на $(1,18 \pm 0,23) \%$ лимфоцитов до лечения и $(3,67 \pm 0,57) \%$ – после лечения.

В результате оценки проведенной комплексной терапии (ускоренное фракционирование в сочетании с ХТ) в 3-й группе больных были выявлены выраженные депрессивные нарушения в системе иммунокомпетентных клеток (рисунок, в).

Количество лимфоцитов периферической крови снизилось с $1,13$ до $0,45 \times 10^9/\text{л}$,

$\text{CD}3^+$ – с $(57,75 \pm 1,47) \%$ ($0,65 \times 10^9/\text{л}$) до $(39,27 \pm 1,20) \%$ ($0,18 \times 10^9/\text{л}$), $\text{CD}4^+$ – с $(34,00 \pm 1,89) \%$ ($0,22 \times 10^9/\text{л}$) до $(24,25 \pm 2,50) \%$ ($0,04 \times 10^9/\text{л}$), $\text{CD}8^+$ – с $(27,00 \pm 3,44) \%$ ($0,18 \times 10^9/\text{л}$) до $(19,13 \pm 1,12) \%$ ($0,05 \times 10^9/\text{л}$), неактивированных Т-лимфоцитов с фенотипом $\text{CD}45\text{-RA}^+$ – с $(40,75 \pm 1,32) \%$ ($0,46 \times 10^9/\text{л}$) до $(24,25 \pm 1,32) \%$ ($0,11 \times 10^9/\text{л}$) и $\text{CD}56^+$ – с $(4,13 \pm 0,35) \%$ ($0,05 \times 10^9/\text{л}$) до $(1,00 \pm 0,25) \%$ ($0,01 \times 10^9/\text{л}$). При этом количество В-лимфоцитов $\text{CD}20^+$ и уровень рецепторов активации HLA-DR^+ по-прежнему сохранялись в пределах возрастных норм. К особо неблагоприятным факторам можно отнести высокий уровень рецепторов активации апоптоза $\text{CD}95^+$, который увеличился с $(0,93 \pm 0,45) \%$ ($0,01 \times 10^9/\text{л}$) до $(5,95 \pm 1,31) \%$ ($0,03 \times 10^9/\text{л}$) на фоне высокой функциональной активности клеток, что может привести к иммунологической недостаточности и аутоиммунному процессу.

До проведения ЛТ на иммунограммах больных 3-й группы отмечались умеренная лимфоцитопения, нарушения в системе иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток), ослабление их функциональных характеристик, что могло быть связано с эндогенной интоксикацией. Непосредственным эффектом проводимого лечения, наблюдавшимся в самом начале и после его завершения, являлась выраженная иммуносупрессия. Она затрагивала численность и функцию всех типов иммунокомпетентных клеток: отмечались лейкопения, лимфоцитопения, снижение количества Т-клеток и их иммунорегуляторных субпопуляций ($\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$), НК-клеток ($\text{CD}56^+$). Среди Т-клеток $\text{CD}8^+$ было больше, чем $\text{CD}4^+$ (нарушение баланса $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$). В то же время выявлено увеличение рецепторов активации апоптоза ($\text{CD}95^+$) и уменьшение количества лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2 ($\text{CD}25^+$). Попу-

ляция В-лимфоцитов существенных изменений не претерпела. Данные изменения были достоверно выражены на 2-м этапе лечения и сохранялись на 3-м у больных и 2-й, и 3-й группы. Наряду с усилением иммунодефицитного состояния при проведении ЛТ, особенно в сочетании с ХТ, наблюдается усугубление дисфункциональных взаимоотношений в субпопуляциях Т-клеточного звена. Усугубление иммунодефицитного состояния и развитие иммунной недостаточности коррелировало с течением основного заболевания в процессе специального лечения и развитием осложнений, связанных с определенным типом иммунных реакций, являющихся часто промоторами последующих клеточно-структурных процессов. Последнее обстоятельство свидетельствует о необходимости совместного изучения состояния иммунной и других адаптационных систем организма на этапах комплексного лечения для определения критериев выбора тактики сопроводительной терапии с целью повышения переносимости интенсивных режимов ЛТ, в том числе и с ХТ.

Выводы

1. Вторичный иммунодефицит у больных раком легкого III стадии выражался в сниже-

нии количественных показателей клеточного звена иммунитета, затрагивающих Т-лимфоциты и их иммунорегуляторные субпопуляции CD4⁺ и CD8⁺, NK-клетки, с сохранением функциональных возможностей, а степень выраженности иммунологических нарушений зависела от степени распространенности онкологического процесса.

2. Проведение комплексного лечения немелкоклеточного рака легкого в виде сочетания ускоренного фракционирования с химиотерапией сопровождалось более выраженной иммуносупрессией CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, а также усугублением дисфункциональных взаимоотношений в субпопуляциях Т-клеточного звена (CD4⁺/CD8⁺ и CD95⁺) по сравнению с этими показателями как при традиционном, так и при ускоренном облучении.

3. Полученные результаты относительно характера изменений в иммунной системе у больных раком легкого в процессе лечевого и химиолечевого лечения позволяют прогнозировать эффективность планируемого вида лечения, а также определять критерии выбора тактики адекватной сопроводительной терапии.

Литература

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. М., 2000. 290 с.
2. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat. Rev. Cancer. 2003; 3: 401–410.
3. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И. и др. Комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого III стадии. Вестник РОНЦ 2003; 1: 50–54.
4. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого. Вестник РОНЦ 2003; 1: 3–7.
5. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. Совершенствование хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого. Рос. онкол. журн. 2001; 5: 14–17.
6. Butts C., Murray N., Maksymiuk A. et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV nonsmall-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 6674–81.
7. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. СПб.: Интермедика, 1999; 2. 656 с.
8. Тополян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Клини. лаб. диагностика 2001; 8: 38–45.
9. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.

ИМУНОЛОГІЧНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ ІІІ СТАДІЇ ПРИ ПРОМЕНЕВОМУ І ХІМІОПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ

В.П. Старенький

Обстежено 110 хворих на недрібноклітинний рак легені ІІІ стадії (чоловіки у віці від 30 до 65 років). Одержані результати щодо характеру змін в імунній системі у хворих на рак легені в процесі променевого і хіміопроменевого лікування дозволяють на раціональній основі прогнозувати ефективність запланованого виду лікування, а також визначати критерії вибору тактики адекватної супровідної терапії.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, променева і хіміопроменева терапія, клітинний імунітет, прогноз лікування.

IMMUNOLOGICAL HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL-CELL LUNG CANCER AT RADIATION AND CHEMORADIATION THERAPY

V.P. Starenky

The 110 patients with stage III non-small-cell lung cancer (men 30–65 years old) were examined. The obtained findings about the character of the changes in the immune system of the patients with lung cancer during radiation and chemoradiation treatment allow to predict the efficacy of the treatment being planned as well as to determine the criteria of tactics for an adequate accompanying therapy.

Key words: lung cancer, non-small-cell lung cancer, radiation and chemoradiation therapy, cellular immunity, treatment prognosis.

Поступила 07.06.07

ГІГІЄНА

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЛОКСОПОЛИМЕРОВ
ОКИСИ ЭТИЛЕНА И ПРОПИЛЕНА
КАК ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ*Н.Г. Щербань, Е.А. Шевченко**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние блоксополимеров окиси этилена и пропилена на процессы самоочищения модельных водоемов и условия водопользования населения. Установлено, что исследуемые соединения относятся к высокостабильным соединениям в водной среде. В концентрациях более 40 мг/л они задерживают процессы минерализации органических веществ, в концентрациях более 10 мг/л вызывают гибель дафний, а в концентрациях до 100 мг/л не изменяют привкус, запах, цвет и прозрачность водных растворов, вызывают пенообразование. Лимитирующим признаком вредности определен органолептический (пенообразование). Пороговая концентрация по этому показателю установлена на уровне 0,1 мг/л.

Ключевые слова: вода водоемов, гигиеническая регламентация, органолептические свойства воды, санитарный режим водоемов.

Известно [1–4], что хлорированные углеводороды, нитраты, нитриты, пестициды, тяжелые металлы, минеральные удобрения оказывают разнонаправленное токсическое действие на воду водоемов и организм человека. Согласно [5], процесс загрязнения воды на современном этапе является глобальным, что приводит к ухудшению условий существования биосферы, а также возникновению водно-экологической угрозы для здоровья человека.

Авторы [6] считают, что проблема качества питьевой воды для Украины является чрезвычайно острой. Национальным планом мероприятий по охране окружающей среды проблема охраны источников водоснабжения и улучшение качества питьевой воды отнесена к приоритетным направлениям экологической политики Украины. Стойкая тенденция к ухудшению качества воды, источников водоснабжения значительно затрудняет проблему получения питьевой воды, особенно с поверхностных источников.

Целью данной работы было изучение влияния блоксополимеров окиси этилена и пропилена марок Л-2402 «Ц» и Л-2502-2Б-40 на органолептические свойства воды и санитарный режим водоемов, а также установление безвредных концентраций по этим показателям.

Материал и методы. Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с

«Методическими указаниями по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов» № 1275–76. Блоксополимеры окиси этилена и пропилена марок Л-2402 «Ц» и Л-2502-2Б-40 – прозрачные жидкости светло-желтого цвета, хорошо растворимые в воде и органических растворителях. Изучение их влияния на органолептические свойства воды проведено в соответствии с ГОСТ 3351–74. Запах и привкус определяли бригадным методом в хорошо проветриваемом помещении. В качестве разбавляющей использовали родниковую воду, лишенную посторонних запахов и привкусов. Испытуемые концентрации готовили путем многократного разведения исходного раствора. Исследования проводили при температуре водных растворов 20 и 60 °С. Для изучения влияния соединений на цвет и прозрачность использовали плоскодонные цилиндры из бесцветного стекла. Цветность воды определяли путем сравнения растворов на белом фоне с исходной водой, а прозрачность – путем использования шрифта Снеллена с изучением растворов веществ в диапазоне концентраций от 10 до 100 мг/л. Пенообразующую способность исследовали по ГОСТ 6948–70. Влияние веществ на санитарный режим водоемов изучали по следующим показателям: биохимическое потребление кислорода (БПК₅); содержание растворенного кислорода (O₂); рН

модельных водоемов; количественное определение аммиака, нитритов, нитратов; развитие и размножение дафний, сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры. В основу определения влияния изучаемых соединений на санитарный режим водоемов положены общепринятые методики [7].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что изучаемые соединения могут находиться в водных растворах в неизменном виде длительное время.

Опыты с использованием интерферометра показали, что содержание блоксополимеров окиси этилена и пропилена в растворах на 30-е сутки составляло 86–96 % от исходного.

Высокая стабильность блоксополимеров подтверждена и в опытах по оценке привкуса, запаха, пенообразования и биологического теста на дафниях.

Установлено, что вещества в исходной концентрации 10 мг/л вызывают в водной среде пенообразование на протяжении более чем 30 суток.

В процессе изучения влияния соединений на органолептические свойства воды установлено, что в концентрациях до 100 мг/л они не влияют на цвет, прозрачность и запах водных растворов, а Л-2502-2Б-40 не влияет на привкус воды (табл. 1).

Таблица 1. Влияние блоксополимеров окиси этилена и пропилена на привкус водных растворов

Соединение	Пороговые концентрации, мг/л	
	балл 1	балл 2
Л-2402 «Ц»	80,50±1,12	157,30±3,58
Л-2502-2Б-40	146,15±2,85	220,46±2,96

Лимитирующим признаком вредности является органолептический (пенообразование). Пороговая концентрация по этому показателю установлена на уровне 0,1 мг/л.

Изучение влияния блоксополимеров окиси этилена и пропилена на санитарный режим водоемов показало, что эти вещества не снижают биохимическую потребность кислорода, а наоборот, повышают ее. Так, в сравнении с контролем на 20-е сутки опыта БПК₅ при концентрации Л-2502-2Б-40 100 мг/л повышалось на 38 %. Полное биохимическое потребление кислорода на 1 мг Л-2502-2Б-40 составляло 0,003 мг кислорода. Пороговые концентрации по влиянию на БПК₅ определены на уровне 20 мг/л для Л-2502-2Б-40 и 25 мг/л для Л-2402 «Ц».

Исследованием воздействия соединений на процессы аммонификации и нитрификации ус-

тановлено, что Л-2402 «Ц» и Л-2502-2Б-40 при содержании до 40 мг/л не влияют на эти процессы ни в отношении накопления азота аммиака, ни в отношении изменения скорости его окисления по сравнению с контролем.

При более высоких концентрациях соединения незначительно задерживали окисление аммонийных соединений (на 3–4 суток). В модельных водоемах при концентрации ксенобиотиков 40 мг/л и более отмечалось нарушение процессов образования азота нитритов и нитратов, что свидетельствует об ингибировании минерализации органических веществ.

Для выяснения влияния исследуемых соединений на кислородный режим водоема в условиях постоянной реаэрации определяли содержание кислорода в модельных водоемах. Испытывали концентрации соединений в пределах от 5 до 100 мг/л. Пороговые величины по влиянию Л-2402 «Ц» и Л-2502-2Б-40 на растворенный кислород определены на уровнях 20 и 40 мг/л соответственно.

Превышения пределов рН водных растворов, регламентированных «Правилами охраны поверхностных вод от загрязнения сточными водами» (6,5–8,5), не установлено при всех испытанных концентрациях.

Динамику роста и отмирания сапрофитной микрофлоры воды изучали при концентрациях веществ от 5 до 200 мг/л. Исследования показали, что Л-2402 «Ц» и Л-2502-2Б-40 в концентрациях более 100 мг/л тормозили рост бактерий, в меньших – стимулировали рост и размножение сапрофитной микрофлоры. Установлено, что лимитирующим общесанитарным признаком вредности является влияние соединений на выживаемость и размножение дафний (табл. 2). Пороговая кон-

Таблица 2. Влияние блоксополимеров окиси этилена и пропилена на санитарный режим водоемов

Соединение	Пороговые концентрации, мг/л				
	БПК ₅	O ₂	NH ₃	NO ₂	NO ₃
Л-2402 «Ц»	25	20	30	30	30
Л-2502-2Б-40	20	40	40	40	40

центрация по этому показателю соединений обоих марок находится на уровне 10 мг/л.

Выводы

1. Блоксополимеры окиси этилена и пропилена марок Л-2402 «Ц» и Л-2502-2Б-40 относятся к высокостабильным соединениям.

2. Исследуемые соединения в концентрациях до 100 мг/л не влияют на привкус, запах, цветность и прозрачность водных рас-

творов, в концентрациях более 100 мг/л способны придавать водным растворам горько-вяжущий привкус.

3. Лимитирующий органолептический признак вредности – пенообразование. Пороговая концентрация по этому признаку установлена на уровне 0,1 мг/л.

4. Блоксополимеры окиси этилена и пропилена повышают биохимическое потребление кислорода, снижают количество растворенного в воде кислорода, незначительно тормозят процессы минерализации органических веществ, оказывают токсическое воздействие на дафнии, а также стимулируют рост и размножение сапрофитной и условно-

патогенной микрофлоры в концентрациях до 100 мг/л, в более высоких дозах оказывают ингибирующее действие.

Лимитирующий общесанитарный показатель вредности установлен по токсическому воздействию этих соединений на выживаемость дафний.

5. Соединения Л-2502-2Б-40 и Л-2402 «Ц», поступаая в водоемы, способны изменять органолептические свойства воды, нарушать процессы самоочищения водоемов и влиять отрицательно на условия водопользования населения. В концентрациях до 0,1 мг/л ксенобиотики не оказывают воздействия на качество воды.

Литература

1. Гончарук Е.И. Изучение влияния загрязненной воды на здоровье населения. К.: Наук. думка, 1990. 156 с.
2. Прокопов В.О. Наукові та практичні питання забезпечення населення України якісною питною водою: Матер. XIV з'їзду гігієністів України: Гігієнічна наука та практика на рубежі століть. Т. 1. Дніпропетровськ, 2004: 109–111.
3. Сердюк А.М. Гігієнічні проблеми України на рубежі століть. Там само: 30–33.
4. Жуков В.И., Щербань Н.Г. Медико-экологические и методические аспекты санитарной охраны водоемов от загрязнения сточными водами производств полиэфиров: Биологическое действие факторов окружающей среды. Харьков, 1996: 257–260.
5. Трофимчук О.М., Яковлев С.О. Екологічний стан водних ресурсів України – один з основних чинників її життєзабезпечення: Матер. наук.-практ. конф. Міжнар. водного форуму: Аква Україна–2003. К., 2003: 19–20.
6. Прокопов В.О., Бердник Ю.В., Чичковська Г.В. Утворення та видалення галогенметанів при застосуванні хлорних технологій підготовки питної води з поверхневих водойм. Довкілля та здоров'я 2003; 1 (24): 14–18.
7. Лурье Ю.Ю., Рыбникова А.И. Химический анализ производственных сточных вод. М., 1974. 326 с.

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БЛОКСОПОЛІМЕРІВ ОКИСУ ЕТИЛЕНУ І ПРОПІЛЕНУ ЯК ЗАБРУДНЮВАЧІВ ВОДНИХ ОБ'ЄКТІВ

М.Г. Щербань, О.О. Шевченко

Вивчено вплив блоксополімерів окису етилену і пропілену на органолептичні властивості води та процеси самоочищення модельних водоймищ. Встановлено, що досліджувані блоксополімери відносяться до високостабільних сполук у воді. У концентрації більше 40 мг/л вони затримують процеси мінералізації органічних речовин, у концентраціях більше 10 мг/л викликають загибель дафній, а в концентраціях до 100 мг/л не змінюють присмак, запах, колір і прозорість водних розчинів, викликають піноутворення. Лімітуючою ознакою шкідливості визначена органолептична (піноутворення). Порогова концентрація за цим показником установлена на рівні 0,1 мг/л.

Ключові слова: вода водоймищ, гігієнічна регламентація, органолептичні властивості води, санітарний режим водоймищ.

HYGIENIC ESTIMATION OF BLOCKSOPOLYMERS OF ETHYLENE OXIDE AND PROPYLENE AS POLLUTING AGENTS OF WATER OBJECTS

N.G. Scherban, E.A. Shevchenko

It was studied the influence of blocksopolymers on organoleptic properties of water and the processes of self-purification of model reservoir. It was determined that the blocksopolymers of investigation are concerned like high stable compositions in water. In concentration of more than 40 mg/l they inhibited the processes mineralization of organic substances, in concentration of more than 10 mg/l caused the ruin for daphnies and in concentration of more than 100 mg/l they changed smack, smell, colour and transparency of water solutions and caused foam formation. The limiting sign of harm was organoleptic sign (foam formation). The liminal concentration for chemical substances from this sign was determined in 0.1 mg/l.

Key words: water of reservoirs, hygienic regulation, organoleptic properties of water, sanitary regime of water reservoirs.

Поступила 04.04.07

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

КОНЦЕПЦІЇ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

О.М. Міщенко

Харківський державний медичний університет

Вивчені в історичному аспекті особливості формування спроб винайти принципи оцінки стану здоров'я населення. Розкрито механізми найбільш вдалих сучасних методик.

Ключові слова: глобальний тягар хвороб, DALY, якість життя, опитувальник.

Забезпечення здорового способу життя та створення умов для реалізації «потенціалу здоров'я» – основна мета політики Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на XXI ст. [1]. В сучасних умовах формування здорового способу життя, поліпшення демографічної ситуації, збереження і поліпшення рівня здоров'я та продовження середньої тривалості життя залежать від суспільства в цілому та окремо від кожного громадянина. Останнім часом перед галуззю охорони здоров'я України постають все більш глобальні проблеми, головна з яких – сприяння гармонійному розвитку молодого покоління, що є передумовою виконання завдань, передбачених Конвенцією ООН про права дитини та Всесвітньою декларацією про забезпечення гідного життєвого рівня, захист і розвиток дітей [2, 3].

За визначенням ВООЗ, здоров'я є статус повного фізичного, духовного та соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб та інвалідності [4]. За даними ООН (1979 р.), у всіх напрямках діяльності соціально розвинених країн здоров'ю населення приділяється першорядне значення [5]. Основою для розробки механізмів поліпшення громадського здоров'я, на думку спеціалістів ВООЗ, є наявність системних знань про нього. Матеріали щодо стану здоров'я населення відіграють особливу роль в об'єктивізації проблем здоров'я населення та системи його охорони. Поглиблений аналіз тенденцій щодо стану здоров'я населення необхідний для обґрунтування правильного використання ресурсів галузі охорони здоров'я як на державному, так і регіональному рівнях. Для визначення тих чи інших пріоритетних напрямків системи охорони здоров'я необхідно мати дані щодо бального інтегрального показника стану здоров'я населення. Тому необхідно створити відповідну інформаційну

базу даних стану здоров'я різних верств населення. Як відмічають спеціалісти ВООЗ, цю проблему можна вирішити шляхом створення єдиної інформаційної бази даних стану здоров'я населення на основі інформації спеціалістів різних галузей.

В усі часи робилося багато спроб розробки адекватної методики інтегральної оцінки стану здоров'я населення як в цілому, так і з урахуванням індивідуальних особливостей [6, 7].

Починаючи з середини 60-х років для оцінки стану здоров'я населення почали застосовувати бальні інтегровані шкали, що базувалися на оцінці ступеня тяжкості хвороби. Деякі наукові колективи при спробі винайдення методики інтегрованої кількісної оцінки стану здоров'я населення оцінювали тяжкість плинущо захворювання та ступінь ймовірності його летального наслідку [8]. Були спроби винайдення комплексної методики інтегральної оцінки стану здоров'я населення шляхом урахування соціальних чинників [9]. Автори [10] запропонували методику інтегральної експрес-оцінки стану здоров'я окремого індивіда з урахуванням фізичних показників стану його організму. Існують методики, в яких для цього використовують кількість днів, які людина хворіла; патофізіологічну концепцію «гомеостазу», на основі якої оцінка здоров'я окремого індивіда проводиться шляхом порівняння окремих параметрів з популяційними показниками. Останнім часом ВООЗ для вирішення даної проблеми запропонувала методику інтегрованої кількісної оцінки стану здоров'я населення за допомогою показника середньої тривалості життя з використанням таблиць смертності [11]. Але, незважаючи на різноманітність методик у цій сфері, більшість науковців дотримується думки, що універсальною інтегральною основою для об'єднання різних показників стану здоров'я на-

селення на індивідуальному та популяційному рівнях є роки життя, що втрачені через те чи інше захворювання та його наслідки (смерть, непрацездатність тощо). На основі цього спеціалістами світового банку (СБ) та ВООЗ для інтегрованої кількісної оцінки загальних втрат здоров'я запропоновано критерій DALY (The disease – adjusted life year (рік втраченого і/або неякісно прожитого життя від різних причин), який було вперше використано у розділі «Інвестиції на охорону здоров'я» звіту СБ (1993 р.) [12]. Отже, для інтегрованої оцінки стану здоров'я населення на індивідуальному та популяційному рівнях ними запропонований показник глобального тягаря хвороб (ГТХ), що об'єднує: а) втрати через передчасну смерть (різниця між фактичним віком на момент смерті і очікуваною тривалістю життя в цьому віці для населення з низьким рівнем смертності) і б) потенційні втрати років здорового життя внаслідок інвалідності. Дана методика максимально наблизилася медицину до спроби інтегрального виміру стану здоров'я населення як в цілому, так і з урахуванням особистісних характеристик.

Окрім зазначених методик, ВООЗ при розробці стратегії досягнення здоров'я для всіх особливе значення надає вирішенню проблеми «здоров'я та якості життя». Зараз поняття якості життя міцно увійшло в медичну термінологію і все частіше використовується як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці. Вивчення якості життя є надійним і простим методом оцінки загального благополуччя та загальноприйнятим у міжнародній практиці методом оцінки стану здоров'я населення. Оскільки цьому методу притаманна висока інформативність і чутливість, його можна застосувати як до однієї людини, так і до групи осіб, різних прошарків населення, а також суспільства в цілому.

Історія розвитку поняття якості життя як предмета наукового дослідження почалася в 1947 р., коли доктор D.A. Karnofsky вперше запропонував нефізіологічне обстеження для оцінки параметрів раку. Сам термін «якість життя» вперше з'явився в 1969 р. Перші дані з якості життя у хворих були опубліковані в 1975 р. У 1977 р. поняття якості життя було офіційно занесено в Index Medicus. З 1992 р. видається спеціальний журнал «Quality of Life Research». У 1995 р. у Франції створена перша організація, яка вивчає якість життя, – Інститут MAPI. Значний внесок у розробку та впровадження методології оцінки якості життя внесли D. Feeny (Канада), J. Landgraf (США), J. Varni (США), M. Bullinger (Німеччина), P. Kind (Великобританія) та ін.

Провідні зарубіжні та вітчизняні автори підкреслюють, що немає всеохоплюючого визначення якості, у світі співіснують різні визначення, що мають право на існування. На думку спеціалістів ВООЗ, якість життя (Quality of life) людини – «це індивідуальне співвідношення свого положення в житті суспільства, у контексті культури й систем цінностей цього суспільства, з планами даного індивідуума, його можливостями і ступенем загальної невпорядкованості» [13]. ООН визначила якість життя як багатозначне поняття, обумовлене як об'єктивними, так і суб'єктивними даними, до складу яких входять соціальне, фізичне й емоційне функціонування [14]. У «Великій медичній енциклопедії США» якість життя визначається як ступінь задоволення людських потреб. Іншими словами, якість життя – це суб'єктивний показник задоволення особистих потреб у житті, що відображає ступінь комфортності людини як усередині себе, так і в рамках свого суспільства; це індивідуальна здатність до функціонування в суспільстві (трудова, суспільна діяльність, сімейне життя), а також комплекс фізичних, емоційних, психічних і інтелектуальних характеристик людини, «суб'єктивний показник задоволення особистих потреб у житті пацієнтів», «ступінь сприйняття людиною свого життя», здатність кожного індивідуума повноцінно функціонувати в суспільстві у відповідності зі своїм соціальним станом і одержання задоволення від життя, можливість індивідуума займати відповідний рівень у суспільстві згідно зі своїм функціональним положенням і отримувати задоволення від життя або ступінь задоволеності людини своїм фізичним і психічним станом і соціальним положенням.

Якість життя є багатокомпонентною системою і містить у собі економічні, психологічні, соціальні, медичні, технологічні, екологічні й інші компоненти. ВООЗ рекомендує використовувати наступні критерії для оцінки якості життя: фізичні – сила, енергія, втома, біль, дискомфорт, сон, відпочинок; психологічні – позитивні емоції, мислення, запам'ятовування, концентрація, самооцінка, зовнішній вигляд, негативні переживання; рівень самостійності – буденна активність, працездатність, залежність від медичних препаратів і лікування; громадське життя – особисті взаємини, суспільна цінність суб'єкта; навколишнє середовище – благополуччя, безпека, побут, забезпеченість, доступність і якість медичної допомоги і соціального забезпечення, доступність інформації, можливість навчання і підвищення кваліфікації, дозвілля, екологія; духовність – релігія, особисті переконання [15].

Н. Schipper et V. Levitt пропонують розглядати якість життя як сукупність чотирьох компонентів: збереження фізичних функцій та можливість професійної діяльності, психологічний стан, якість соціальних контактів, рівень фізичних страждань. Е. John, Ware Cathy, Donald Sherbourne пропонують оцінювати вісім основних характеристик здоров'я: обмеження фізичної активності, обумовлене проблемами здоров'я; обмеження обсягу роботи, викликане фізичними й емоційними проблемами; обмеження звичайних видів діяльності, пов'язаних з фізичними проблемами здоров'я; обмеження звичайних видів діяльності, пов'язаних з емоційними проблемами; поняття фізичного болю; загальне психічне здоров'я; поняття життєздатності (внутрішня енергія, втома тощо); загальне сприйняття здоров'я респондентом [16]. За даними інших авторів, визначення якості життя може бути засновано на оцінці пацієнтом рівня свого благополуччя у фізичних, психічних, соціальних і економічних відносинах. Перераховані компоненти якості життя можуть бути визначені в особистій бесіді чи за допомогою спеціальних опитувальників, яких у медицині існує велика кількість. Всіх їх можна розділити на дві базові групи: одна – так звані специфічні опитувальники – застосовуються для вивчення специфічного захворювання чи групи захворювань [17], інша – загальні опитувальники – використовуються для широкого ранжування проблем здоров'я з урахуванням профілів впливу хвороби та індексу здоров'я [18].

Опитувальники для дослідження якості життя повинні відповідати наступним вимогам: мати гарні психометричні властивості (надійність, валідність, чутливість); бути практичними (досить простими для читан-

ня і розуміння особами різного віку), зручними для розповсюдження, заповнення, статистичної обробки й інтерпретації результатів; застосовуватися в різних клінічних, вікових і статевих групах; мати за основу шкали загального характеру; бути високочутливими для виявлення симптомів, обумовлених саме цим захворюванням чи його лікуванням.

В оцінці якості життя важливу роль відіграють не тільки опитувальники. Вагомі вимоги висуваються і до самих показників якості життя. Вони повинні оцінюватися кількісно; бути легкими для розуміння, використання, реєстрації; мати мінімум обмежень за віком, статтю, родом занять; враховувати зміни стану здоров'я хворого. Перед застосуванням тестів, переведених з інших мов, необхідно їх адаптувати для використання в дослідженні.

Не менш вагомими є питання щодо оцінки якості життя. Оцінювати якість життя повинен сам пацієнт, бо оцінки, виконані хворим і лікарем, часто не збігаються. Оцінка якості життя у дітей та дорослих дещо різниться. На думку багатьох вчених, діти здатні адекватно давати суб'єктивну оцінку щодо власного здоров'я тільки після п'яти років [19]. Тому до п'ятирічного віку якість життя дитини оцінюють його батьки. Після п'яти років дитина може і повинна брати участь в оцінці якості життя поряд з батьками.

Таким чином, детально проаналізувавши історичні та світові аспекти винайдення принципів кількісної інтегральної оцінки стану здоров'я населення, ми дійшли висновку, що найкращими є методика DALY (рік втраченого і/або неякісно прожитого життя від різних причин), методика визначення показника глобального тягаря хвороб (ГТХ) та методика оцінки рівня якості життя.

Література

1. *Картиш А.П.* Про найгостріші медичні проблеми охорони здоров'я та визначення пріоритетних напрямів розвитку окремих медичних служб (доповідь на підсумковій колегії МОЗ України 12.02.2001 р.). Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2001; 2: 15–19.
2. *Пономаренко В.М., Москалець Г.М., Карлова А.Л. та ін.* Пріоритетні напрями наукових досліджень з проблеми «Соціальна медицина» у медичній науці України за даними експертної оцінки. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2002; 3: 49–56.
3. *Гаджиев Р.С., Муспахова Э.М.* Качество наблюдения детей раннего возраста в городских поликлиниках. Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины 2004; 3: 44–46.
4. *Таралло В.Л., Горський П.В.* До визначення умов реалізації в Україні політики ВООЗ для Європейського регіону «Здоров'я – 21»: методичні підходи. Буков. мед. вісн. 2003; 7, 2: 189–193.
5. Резолюція Генеральної Ассамблеї ООН. UNGA 34/58. 1997: 5.
6. *Hablim Lund.* The predictability of risk factors with respect to incidence and mortality of myocardial infarction and total mortality. A 12 year follow – up of the Oslo Study, Norway. J. Intern. Med. 1993; 234, 1: 17–24.
7. *Winkelstein W.* Determinants of worldwide health. Amer. J. Publ. Health 1992; 82, 7: 931–932.
8. *Малинский Д.М.* Оценка эффективности лечения на основе таблиц дожития. Сов. здравоохранение 1984; 10: 26–31.
9. *Борохов Д.З.* Прогностический медико-социальный потенциал трудоспособности как показатели здоровья населения. Сов. здравоохранение. 1990; 9: 38–41.

10. *Апанасенко Г.Л., Науменко Р.Г.* Об оценке состояния здоровья человека. Врач. дело 1988; 5: 112–114.
11. *Murray J.L., Lopez A.D., Lavisson D.T.* The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. Bulletin of the World Health Organization 1994; 72: 495–509.
12. *Лехан В.М., Іпатюв А.В., Губар І.О., Зюков О.Л.* Використання методики DALY для оцінки глобального тягара хвороб населення України: Матер. конф. «Демографічна та медична статистика України у XXI столітті. Медичні інформаційні системи у статистиці». К., 2004: 39–41.
13. The WHOQOL Group. What Quality of Life? World Health Forum 1996; 17: 354–356.
14. *Минаев С.В.* Изучение качества жизни детей со злокачественными новообразованиями. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского 2004; 4: 76–79.
15. *Завізіон В.Ф.* Вивчення якості життя онкологічних хворих. Мед. перспективи 1997; II, 3: 85–88.
16. *Ware J., Sherbourne C.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Med. Care 1992; 30: 473–483.
17. *Roland M., Morris R.* A study of the natural history of back pain. 1. Development of a reliable and sensitive measures of disability in low back pain. Spine 1983; 8: 141–144.
18. *Landgraf J.M., Abetz L.N.* Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Eds. B. Spilker. 2nd Ed. Philadelphia, 1996: 793–802.
19. *Landgraf J.M., Abetz L.N., Ware J.E.* The CHQ User's Manual. 2nd Ed. Boston, 1999.

КОНЦЕПЦИИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

А.Н. Мищенко

Рассмотрены в историческом аспекте особенности формирования попыток установить принципы оценки состояния здоровья населения. Раскрыты механизмы наиболее удачных современных методик.

Ключевые слова: глобальное бремя болезней, DALY, качество жизни, опросник.

CONCEPTS OF INTEGRAL ESTIMATION OF HEALTH POPULATIONS CONDITION

О.М. Мисченко

The particularities of formation of searching attempts for estimation principles of health population condition were studied in historical aspects. The mechanisms of the most successful modern methods were discovered.

Key words: global burden of the diseases, DALY, quality of life, questionnaire.

Поступила 25.05.07

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ОСВОЮЮТЬ РАДІОТЕХНІЧНІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ В ТЕХНІКУМІ

О.В. Подаваленко

*Харківський державний медичний університет
Харківський обласний центр здоров'я*

Наведені матеріали, що характеризують стан здоров'я підлітків, які освоюють радіотехнічні спеціальності, під час навчання в технікумі, дана характеристика процесу адаптації. Визначені основні принципи гігієнічної діагностики стану здоров'я цих студентів та основні заходи будування комплексної програми з гігієнічної оптимізації і запобігання захворюваності підлітків в умовах учбово-професійного закладу.

Ключові слова: професійне навчання підлітків, адаптаційний процес, стан здоров'я, гігієнічна діагностика, хронічна патологія, донозологічний стан.

Стрімкий розвиток науково-технічного прогресу, комп'ютеризація виробництва, наростаюча мікромініатюризація промислових операцій, розвиток нанотехнологій, використання автоматизованих систем управління приводять до появи нових професій, які вимагають створення, застосування та обслуговування складних систем електронної та радіотехнічної апаратури, що визначає своєрідність гігієнічної ситуації при учбово-професійному навчанні.

Одним з основних критеріїв оцінки процесу адаптації підлітків, які освоюють радіотехнічні професії в технікумі, до умов сучасного учбово-виробничого середовища є вивчення стану здоров'я. Рівень адаптаційних можливостей організму підлітків у сукупності з іншими параметрами, які характеризують здоров'я: захворюваність, фактори ризику, стан фізичного розвитку, дає можливість не тільки визначити рівень здоров'я, а також сформулювати найбільш оптимальні профілактичні програми гігієнічної діагностики психофізіологічної адаптації і винайти сучасні методи саногенетичної корекції донозологічних станів і запобігання захворюваності [1].

Дані численних досліджень переконливо свідчать, що існує виражена негативна тенденція в динаміці стану здоров'я підлітків в умовах учбово-професійного навантаження. За час професійного навчання кількість здорових учнів зменшується у 3–4 рази, а здоровими закінчують навчання лише 2–5%. Основними причинами цього становища на тлі зниження якості життя та погіршення демографічних показників постає недостатньо гігієнічно обґрунтована система реформування професійно-технічної освіти.

Метою роботи було обстеження стану здоров'я студентів радіотехнічного технікуму у

період навчання і розробка профілактичної програми, спрямованої на збереження і зміцнення здоров'я.

Матеріал і методи. Проведений порівняльний аналіз даних двохетапного поглибленого медичного обстеження студентів радіотехнічного технікуму – 58 дівчат і 151 юнака віком 15–18 років (9 груп). Перший етап проводився при вступі до технікуму, другий – при навчанні на останньому курсі. Програма дослідження включала також аналіз показників розподілу обстежуваного контингенту по групах здоров'я. Були проведені скринінгові дослідження щодо оцінки стану свого здоров'я підлітками – представниками трьох груп найбільш типових радіотехнічних спеціальностей: 1) «обслуговування комп'ютерних та інтелектуальних систем і мереж» (ОСС); 2) «конструювання, виробництво та технічне обслуговування виробів електронної техніки» (МЕ); 3) «конструювання, виробництво та технічне обслуговування радіотехнічних пристроїв» (РТ), згідно з методичними рекомендаціями [2].

Результати. Відомо, що головною методологічною основою вивчення психофізіологічної адаптації підлітків до умов учбово-професійного навантаження в радіотехнічному технікумі є системний підхід, що припускає цільовий фізіолого-гігієнічний аналіз, при цьому результуючою всіх дослідницьких гігієнічних програм є оцінка стану здоров'я [3].

Аналіз показав, що (48,80±3,46) % обстежуваних підлітків під час вступу до технікуму вже мали виявлену хронічну патологію, при цьому (11,00±2,16) % учнів мали хронічну захворюваність серцево-судинної системи та органа зору, у (8,33±1,91) % була патологічна ураженість шлунково-кишкового тракту та опорно-рухового

апарату, у $(4,03 \pm 1,36)$ % – захворюваність нервової та дихальної систем, у $(2,08 \pm 0,98)$ % – хронічна ниркова недостатність. Поглиблений медичний огляд, проведений на останньому курсі навчання, свідчить, що показники загальної хронічної захворюваності виросли на 21,3 % і склали вже $(70,10 \pm 3,16)$ %, $p < 0,05$, при цьому більш ніж в 1,7 рази в порівнянні з показниками, отриманими на початку навчання, збільшилась захворюваність органа зору та нервової системи і склали відповідно $(19,64 \pm 2,75)$ і $(7,00 \pm 1,76)$ %, майже в 1,5 рази зросла патологія опорно-рухового апарату, дихальної системи та нирок – до $(11,84 \pm 2,23)$, $(5,92 \pm 1,63)$ і $(3,16 \pm 1,21)$ % відповідно, а патологія серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту збільшилась в 1,2 рази і склали $(12,89 \pm 2,32)$ та $(9,68 \pm 2,04)$ %.

Аналіз розподілу підлітків по групах здоров'я показав, що серед досліджуваного контингенту були присутні представники всіх трьох груп здоров'я: 1-ша – клінічно здорові особи, гармонійно розвинені, з нормальним рівнем розвитку функцій; 2-га – здорові на момент обстеження, але з деякими функціональними відхиленнями в темпах і характері росту і розвитку, із змінами рівнів функцій, а також ті, що часто і тривало хворіють; 3-тя – підлітки з хронічними захворюваннями в стані компенсації, із збереженими функціональними можливостями організму. При цьому кількість підлітків, які входили до 1-ї групи здоров'я, на початку навчання склали $(47,30 \pm 3,45)$ %, що було вище, ніж у 2-й та 3-й групах здоров'я, де вона складала $(21,60 \pm 2,85)$ і $(31,10 \pm 3,20)$ %. У заключному періоді навчання кількість підлітків, що входили до 3-ї групи здоров'я, збільшилась за рахунок суттєвого збільшення гострої та хронічної захворюваності і складала $(38,50 \pm 3,36)$ %, також збільшилась кількість учнів, які входили до 2-ї групи здоров'я, до $(26,10 \pm 3,04)$ %, а склад 1-ї групи здоров'я, навпаки, зменшився і становив $(35,40 \pm 3,31)$ %.

Скринінг-дослідження з трьома найбільш показовими групами радіотехнічної спеціальності, яке є одним із методів суб'єктивної оцінки стану власного здоров'я, як критерій виявлення донозологічної патології [4], показало, що з групи МЕ $(46,00 \pm 8,95)$ % студентів потребують консультативної допомоги вузького фахівця, з них $(31,00 \pm 8,31)$ % необхідна допомога психіатра або невропатолога, $(9,00 \pm 5,14)$ % – стоматолога, по $(3,00 \pm 3,06)$ % потребують допомоги кардіолога і гастроентеролога; у групі РТ $(26,00 \pm 8,01)$ % студентів потребують консультативної допомоги вузького фахівця, з

них $(15,00 \pm 6,52)$ % – допомоги психіатра або невропатолога, $(7,00 \pm 4,66)$ % – пульмонолога і $(4,00 \pm 3,58)$ % – гастроентеролога; у групі ОСС консультативної допомоги вузького фахівця потребують $(55,00 \pm 10,61)$ % студентів, з них $(44,00 \pm 10,58)$ % необхідна допомога психіатра або невропатолога і по $(5,50 \pm 4,86)$ % – ендокринолога і пульмонолога.

Виявлена суттєва тенденція збільшення гострої та хронічної патологічної захворюваності обстеженого контингенту, наростаюча динаміка негативних проявів щодо суб'єктивної оцінки стану свого здоров'я, особливо ослаблення або поразка професійно-значущих функцій, зменшення кількості здорових студентів та збільшення хворих у 2-й і 3-й групах здоров'я є негативним фоном, здатним істотно знижувати і ускладнювати адаптаційний процес до учбово-професійного режиму при навчанні підлітка в радіотехнічному технікумі, що вимагає розробки комплексної системи профілактичних заходів, направлених на попередження розвитку захворюваності підлітків при оволодінні ними цими спеціальностями.

Отже, динамічне спостереження за станом здоров'я підлітків, що навчаються, є однією з ключових складових моніторингу їх здоров'я, а встановлення зв'язку між порушеннями функціонального стану організму і подальшим можливим розвитком окремих форм захворювань – значущим критерієм гігієнічної діагностики донозологічних станів [5].

Обговорення результатів. Несприятливі умови і характер учбово-виробничого режиму підлітків, які освоюють радіотехнічні спеціальності в технікумі, є одним із основних факторів, здатних негативно впливати на де-стабілізацію механізму формування адаптаційного процесу та його періодизацію, особливо в осіб із зниженою опірністю організму та тих, що вже мають будь-яку виявлену патологію, призводити до розвитку донозологічних станів і подальшого їхнього переходу в гострі або хронічні захворювання [6, 7].

Відомим фізіолого-гігієнічним критерієм оптимального системогенезу у підлітків є досягнення сприятливих показників професійної адаптації до моменту закінчення навчання, що зумовлює успішне освоєння професії й виконання виробничих завдань на основі адекватного робочого динамічного стереотипу. Проявом ефективного системогенезу професійної діяльності при цьому є насамперед збереження оптимального здоров'я підлітків, високої працездатності та професійної стійкості, які відповідають характеру і напруженості праці [5, 8]. При цьому най-

важливішим критерієм оптимального системогенетичного процесу у підлітків служить відносна стійкість професійно значущих функцій організму в межах учбового циклу, робочої зміни, робочого тижня і т. ін.

Треба враховувати, що включення підлітка в систему «людина–техніка–учбово-виробниче середовище» – складний психофізіологічний процес, динаміка якого визначається насамперед адекватністю факторів зовнішнього середовища віковим морфофункціональним особливостям організму. Ці особливості характеризуються, з одного боку, відомою віковою пластичністю адаптаційних систем, з іншого боку – високим ступенем сенситивності до різних екзогенних впливів, що зумовлює складність процесу психофізіологічної адаптації учнів до конкретного учбово-виробничого режиму й тому вимагає її гігієнічної корекції й раціоналізації [3].

Висновки

1. Виходячи зі складності процесу професійної адаптації підлітків, які оволодівають радіотехнічними спеціальностями в технікумі, й завдань профілактики розвитку стомлення, слід розробити комплексні адаптогенні та гігієнічно-профілактичні заходи, що будуть цілеспрямовано впливати на оптимізацію системогенезу професійної діяльності

Література

1. Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002–2011 роки. К., 2002. 55 с.
2. Даниленко Г.М., Богмат Л.Ф., Тверітнікова Л.І. та ін. Скринінг-тестування здоров'я дітей шкільного віку та підлітків: Метод. рекомендації. Харків, 1996. 23 с.
3. Коробчанский В.А., Воронцов М.П., Бардов В.Г. Гигиенические аспекты системогенеза профессиональной деятельности и профессиональной адаптации подростков. Харьков: ИПП «Контраст», 2004. 280 с.
4. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Учеб. пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. 576 с.
5. Коробчанский В.А. Гигиенические принципы моделирования системы «подросток – учебно-производственная среда» как фактора, определяющего процесс системогенеза при освоении профессии. Вестн. проблем биологии и медицины 1997; 17: 113–121.
6. Медведев В.И. Устойчивость физиологических и психологических функций человека при действии экстремальных ситуаций. Л.: Наука, 1982. 103 с.
7. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
8. Сухарева Л.М., Шубочкина Е.И., Павлович К.Э., Молчанова С.С. Проблемы гигиены профессионального обучения и труда подростков. Гигиена и санитария 2000; 5: 35–39.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ, ОСВАИВАЮЩИХ РАДИОТЕХНИЧЕСКИЕ СПЕЦИАЛЬНОСТИ В ТЕХНИКУМЕ

А.В. Подваленко

Приведены материалы, характеризующие состояние здоровья подростков, осваивающих радиотехнические специальности, во время обучения в техникуме, дана характеристика процесса адаптации. Определены основные принципы гигиенической диагностики состояния здоровья студентов и основные мероприятия построения комплексной программы по гигиенической оптимизации и предупреждению заболеваемости подростков в условиях учебно-профессионального учреждения.

Ключевые слова: профессиональное обучение подростков, адаптационный процесс, состояние здоровья, гигиеническая диагностика, хроническая патология, донозологическое состояние.

ACTUAL PROBLEMS THE STATE OF HEALTH TEENAGERS, WHICH STUDY RADIOTECHNICAL SPECIALITIES IN TECHNICAL SCHOOL**A.V. Podavalenko**

The materials to characterize the state health of teenagers, which study radiotechnical specialities, during studies in technical school, this description of process adaptation is presented. Certain basic principles of hygienical diagnostics the state of health, students and basic measures of construction the complex program, from hygienical optimization and prevention of morbidity teenagers in the conditions of educational-professional establishment.

Key words: *professional studies of teenagers, adaptation process, state of health, hygienic diagnostics, chronic pathology, prenosological states.*

Поступила 01.03.07