

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

### СЕЛЕКТИВНОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

*А.А. Сколжабский, В.Н. Лесовой*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Предложены методика и концепция селективного культивирования стволовых клеток. Показано, что при использовании предложенной методики можно получить суспензию гемопоэтических стволовых клеток плюрипотентного класса, по своим свойствам приближающихся к клеткам тотипотентного класса. Описаны методы популяционной идентификации стволовых клеток.

**Ключевые слова:** радиационные поражения, селективное культивирование, стволовые клетки, аутогенные трансплантаты.

Актуальность проблемы изучения возможных путей коррекции вторичных иммунодефицитных состояний различного генеза, например вызванных воздействием на организм радиационного поражения, обуславливает поиск новых биотехнологий с использованием аутогенных трансплантатов на основе гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) плюрипотентного класса. Основную роль в развитии радиационных поражений играют нарушения физиологической регенерации клеток и тканей, а также изменения функции регуляторных систем. Морфологические изменения в различных системах и органах, наиболее выраженные в разгар заболевания, носят в основном дистрофический и деструктивный характер. В работах [1, 2] показано, что наиболее радиочувствительными в организме являются интенсивно делящиеся, то есть имеющие короткий срок жизни, быстро растущие и малоспециализированные ткани, например, клетки лимфоидного и миелоидного ростков костного мозга, эпителий тонкого кишечника и кожи, сперматогенный эпителий. К наименее радиочувствительным тканям относятся специализированные слабообновляющиеся ткани, например, мышечная, костная, нервная. То есть в клинике острой лучевой болезни ведущими являются нарушения в системе крови, повреждения полости рта, кишечника и кожи. Одним из проявлений лучевой болезни является поражение костного мозга и разрушение лимфоцитов в периферической крови [3]. Красный ко-

стный мозг и другие элементы кроветворной системы наиболее уязвимы и теряют способность нормально функционировать уже при дозах облучения 0,5–1,0 Гр. В диапазоне доз 1,0–10,0 Гр развивается костномозговая форма острой лучевой болезни с преимущественным поражением кроветворения различной степени тяжести [4–8]. Развивающаяся под влиянием радиации аплазия костного мозга является следствием угнетения митотической активности кроветворной ткани и массовой гибели малодифференцированных костномозговых клеток. Резкое снижение кроветворения обуславливает развитие геморрагического синдрома [3, 8].

Стволовые клетки (СК) – это уникальные клеточные популяции, способные к многократному делению и дифференцировке в различные клеточные типы. В отличие от других клеток организма, выполняющих строго определенные функции, СК остаются недифференцированными и обладают возможностью в ходе развития дифференцироваться в специализированные клетки. Потомки кроветворных СК дифференцируются в различные виды клеток крови и иммунной системы [9].

Наиболее перспективным источником получения первичного материала для выделения и последующего культивирования ГСК является красный костный мозг [10–12]. Он расположен в плоских костях, позвоночнике, тазовых костях, околосуставных костных участках.

В клеточном материале костного мозга содержатся следующие классы СК: плюрипотентные СК, которые могут быть источником любого типа клеток; полипотентные СК, которые обладают потенциями к дифференцировке во все ряды гемопоэза; частично детерминированные СК, которые могут дифференцироваться в сторону либо миело- либо лимфопоэза; унипотентные СК – клетки-предшественницы эритро-, грануломоно- и тромбопоэза, В- и Т-лимфоцитов; класс морфологически идентифицируемых клеток – бластные клетки (Т-лимфо-, В-лимфо-, эритро-, миело-, моно-, мегакариобласты) [13–15].

При возникновении лучевой болезни организм передает сигнал на восстановление поврежденных тканевых структур, но из-за поражения костного мозга он лишен своего постоянного хранилища СК и механизма восстановления пораженных клеточных элементов [16, 17].

Классические методы применения СК в практике коррекции лучевой болезни включают два направления: пересадка костного мозга как ткани, содержащей максимальное количество СК, от здорового донора к облученному реципиенту (крайне травматичная процедура и для донора, и для реципиента), вплоть до полной замены пораженного костного мозга здоровой тканью, а также применение клеточных препаратов на основе СК из абортированного материала, так называемые фетальные клетки, и из плацентарнопуповинной крови с последующим введением их пациенту в кровь [18, 19]. Главной проблемой при использовании указанных методов коррекции лучевой болезни является сопутствование как реакции «трансплантат против хозяина», так и реакции «хозяин против трансплантата» [20].

Метод получения гомогенной селективной культуры ГСК из костного мозга разработан таким образом, чтобы максимально разрешить проблему гистологической несовместимости вводимых СК и организма реципиента.

Изучение в эксперименте прямых и косвенных механизмов действия экзогенных ГСК при радиационном поражении костного мозга как основного поставщика эндогенных ГСК дает основание предполагать потенциальную возможность их использования в коррекции лучевых иммунодефицитов [21]. Способность мышиных и крысиных ГСК к восстановлению гемопоэза *in vivo* в эксперименте подтверждена работами [22, 23].

Целью данной работы явилась разработка методики селективного культивирования, в результате которой можно получить гомогенную суспензию ГСК плюрипотентно-

го класса, по своим фенотипическим характеристикам приближающихся к тотипотентной СК.

**Материал и методы.** В опытах *in vitro* для получения культуры ГСК плюрипотентного класса использовали красный костный мозг бедренных костей половозрелых крыс-самцов линии Wistar-Kyoto массой 400–450 г, содержащихся на брикетированных кормах в условиях вивария. Суспензию клеток костного мозга выделяли сразу после декапитации, перед которой животных наркотизировали пентобарбиталом натрия (40 мг/кг) интраперитонеально. В стерильных условиях удаляли эпифизы бедренных костей, а диафизы промывали средой культивирования (MEM, 20 % сыворотки крови эмбрионов коров) объемом 0,5 мл с помощью иглы 16G, насаженной на шприц. Полученный смыв высевали на пластиковые чашки Петри (Sarstedt, Германия). СК рассевали по  $1,5 \cdot 10^6$  Кл/мл на чашках Петри (с внешним диаметром 100 мм) при комнатной температуре и естественной влажности окружающего воздуха в монослое на 2%-ном агар-агаровом матриксе (агар-агар микробиологический, ЗАО «Химреактив», Россия) при  $(37,0 \pm 0,2)^\circ\text{C}$  (термостат электрический суховоздушный ТС-80, Россия) в течение шести недель после эксплантации с использованием селективной культуральной среды, рецептура которой разработана на основе стандартного питательного раствора для культивирования клеток MEM (Minimum Essential Medium Eagle, Life Technologies) с добавлением 10%-ной сыворотки эмбриона теленка (ООО «Биолот», Россия) [24]. Стерильность культуры на всем протяжении культивирования достигалась сочетанным использованием тиазолсодержащих препаратов и препаратов из группы аминокликозидов.

Ферментную диссоциацию клеток проводили с использованием 0,05%-ного раствора трипсина. Для механического сбора клеток использовали специальные скребки (рабберы), представляющие собой резиновые наконечники, выпускаемые фирмой «Mac-Farlane Robson Ltd» (Glasgow, G.B.), которые надевали на кончик стеклянной палочки. С помощью стеклянной палочки клетки соскребали с субстрата. Для съема клеток с поверхности матрикса чашек Петри использовали также клинышки из силиконовой резины, вырезаемые из пробки и надевающиеся на кончик инъекционной иглы. Стерилизовали рабберы и клинышки автоклавированием. После ферментной (трипсин) и механической диссоциации клеток оценивали состояние клеточной культуры, то есть подсчитывали общее количество клеток, а также

выявляли в их числе мертвые и живые (0,1%-ный раствор трипанового синего окрашивал только мертвые клетки). Клетки подсчитывали в счетной камере Горяева по стандартной методике.

Фенотипирование клеток в течение всего срока культивирования выполняли с применением моноклональных антител (МКАТ) и стрептавидин-биотин-системы визуализации LSAB2 (DakoCytomation, Дания) с пероксидазой хрена как фермента-метки (ДАКО). Основой этого иммуноцитохимического метода [25] является специфическое связывание поверхностных CD-антигенов клеток исследуемой суспензии селективной культуры последовательно сначала с МКАТ-I, а затем с МКАТ-II, конъюгированными с пероксидазой хрена. При иммуноцитохимическом выявлении поверхностных маркеров клеток селективной культуры были использованы специфические моноклональные антитела к Sca-1, Thy-1 (CD90), CD38, CD117 (C-kit), CD133 (Promin-1) для клеток первого типа (ГСК); к CD84, НохВ4 для клеток второго типа (ККП); к CD3, CD4, CD5, CD8a, CD11b, CD45R для клеток третьего типа (ДГК). Четвертый тип клеток (ТДК) игнорировали из-за короткого срока витальности и определяли как остаток от разницы суммы относительного содержания первых трех типов клеток и 100 %.

Подготовка для визуализации мембранных маркеров клеток включала внесение 20 мкл суспензии культуры в каждую лунку подготовленных предметных стекол с последующей их инкубацией в термостате (37 °C) до полного высыхания (45 мин) и фиксацией клеток охлажденным (+4 °C) ацетоном в течение 10 мин.

Раствор моноклональных антител в рабочем разведении наносили в соответствующую лунку в объеме 20 мкл с длительностью последующей инкубации 30 мин. Рабочее разведение специфических антител для выявления поверхностных антигенов было подобрано таким образом, чтобы визуализировать целевые антигены в отсутствие неспецифического фонового окрашивания. Несвязавшиеся реагенты отмывали при инкубации с трис-буфером (pH 7,2–7,4) трижды по 3 мин с обязательной сменой раствора. При использовании пероксидазной метки для выявления продукта реакции как хромоген был применен диаминобензидин-3',3'-тетрагидрохлорид, что формирует коричнево-черное окрашивание конечного продукта на месте целевого антигена и позволяет визуально проявить моноклональные антитела, присоединившиеся к специфическим поверхностным CD-антигенам этих клеток.

Был идентифицирован окрашенный продукт иммуноферментной реакции, образовавшийся в местах связывания выявляемых антигенов. Учет результатов был проведен в световом микроскопе при суммарном увеличении 900 (окуляр  $\times 15$ , объектив  $\times 60$ ). Окрашивание было расценено как положительное, если окрашенный продукт реакции занимал не менее трети окружности клетки. В каждом препарате было учтено не менее 200 клеток и определен процент положительно окрашенных [26–28].

Мазки с клеточным материалом готовили на предметных стеклах по следующей методике: предметное стекло удерживали на столе или в левой руке за края, правой рукой приставляли шлифованное стекло узким краем к предметному стеклу с суспензией клеток слева от капли, соразмерной с предметным стеклом, под углом 45° и с легким нажимом продвигали вправо до соприкосновения с каплей суспензии клеток. Выждав, пока кровь не расплывется по всему ребру шлифованного стекла, легким быстрым движением проводили им справа налево, пока не была исчерпана вся капля. При этом мазок приобретал желтоватую окраску и оканчивался «метелочкой». Приготовленные мазки высушивали при комнатной температуре, фиксировали раствором фиксатора-красителя по Май-Грюнвальду. После окончания фиксации препараты ополаскивали фосфатно-солевым буферным раствором с pH 7,2–7,4 или дистиллированной водой и укладывали мазками сверху на стеклянный мостик для окраски по Романовскому–Гимзе. Непосредственно перед окраской готовили рабочий 10%-ный раствор красителя азур-эозина по Романовскому. Для этого смешивали краситель с фосфатно-солевым буферным раствором или с дистиллированной водой в соотношении 1 : 10 – 1 : 12 и фильтровали. Полученный раствор красителя хранили в течение 6 часов и наносили на зафиксированные мазки. Окраска проводилась в течение 7–10 мин. С окрашенных мазков стряхивали краситель, промывали фосфатно-солевым буферным раствором (pH 7,2–7,4) или дистиллированной водой. Мазки высушивали на воздухе и микроскопировали. Использовали красители и наборы для цитохимии и гематологии производства НПФ «Абрис+» (Россия).

Цитоморфологический анализ культивируемых типов клеток и видеосъемку проводили под иммерсионным маслом на флуоресцентном микроскопе при увеличении 900 и 1000 и с использованием цифровой камеры Zeiss AxioCam MRc5 (Германия) для цветной фотосъемки с высокой разрешающей способностью, 5-мегапиксельным CCD-датчиком.

**Результаты.** Все клетки в культуре согласно [29–31] условно поделили на четыре типа: гемопоэтические клетки плюрипотентного класса (способные к длительному самообновлению) – ГСК; коммитированные клетки-предшественники (уже определившиеся с областью своей специализации, но еще не дошедшие до последней стадии дифференцировки) – ККП; дифференцированные гемопоэтические клетки, которые необратимо определились как предки кровяных клеток одного или нескольких типов – ДГК; терминально дифференцированные клетки (обычно больше не делятся и погибают в течение нескольких дней или недель) – ТДК.

В течение шести недель клетки культуры идентифицировали по цитоморфологическим характеристикам. К 1-му типу относили крупные вариабельной формы клетки (чаще приближенной к округлой) с достаточно крупным центральным или несколько смещенным ядром и узким ободком цитоплазмы вокруг него; форма мембраны неравномерная. Ко 2-му типу относили клетки, имеющие форму, близкую к овальной, с ядром, не обязательно расположенным по центру; клетки более разнообразны по размеру, но ядерно-цитоплазматическое отношение у них также смещено в сторону ядра. К 3-му и 4-му типу относили дифференцированные клетки, цитоморфологические характеристики которых соответствовали описанным в цитогистологических атласах [32–34].

С помощью микроскопического анализа выращиваемой клеточной культуры было обнаружено, что в первые сутки после введения суспензии клеточного материала костного мозга крыс в питательную среду митотического деления клеток не происходит. По-видимому, в первые часы имеет место клеточная адаптация. На вторые сутки клетки 1-го и 2-го типов начинают образовывать колонии, а клетки 3-го и особенно 4-го типов начинают погибать. Состояние клеток 2-го типа зависит от рецептурного состава культуральной среды. Они могут либо коммитировать в 1-й тип клетки, либо интенсифицировать митотические процессы без изменения типа клетки, либо коммитировать в тип ткани, заданный питательной средой и условиями культивирования. К третьим суткам клетки 3-го и 4-го типов отмирают. Согласно [35, 36], можно предположить, что их разрушение приводит к выбросу в питательную среду группы гормоноподобных белков и пептидов, получивших название цитокинов, служащих факторами роста для клеток 1-го и 2-го типов [37]. К 6–7-м суткам в культуре остаются только клетки 1-го и 2-го типов.

Анализ качественного состава клеточной суспензии, полученной в результате селективного культивирования клеток костного мозга крысы, показал ее преимущественное насыщение ГСК плюрипотентного класса (табл. 1–2).

*Таблица 1. Качественный состав клеточной суспензии в динамике роста культуры различных типов клеток в течение 10 дней*

День	Типы клеток			
	ГСК	ККП	ДГК	ТДК
1-й	АД	АД	АД	АД
2-й	КО	КО	МА	ЧГК
3-й	КО	КО	МА	ЧГК
4-й	КО	КО	ЧГК	ТГК
5-й	КО	КО	ЧГК	–
6-й	ЧП	КО	ТГК	–
7-й	КО	КО	–	–
8-й	КО	КО	–	–
9-й	КО	КО	–	–
10-й	КО	КО	–	–

*Примечание.* АД – адаптация, КО – колониеобразование, ЧП – частичная пролиферация, МА – митотическая активность, ЧГК – частичная гибель клеток, ТГК – тотальная гибель клеток.

В процессе селективного культивирования отмечалось прямое (специализация и детерминация) или обратное (восстановление свойств материнской СК) коммитирование в зависимости от рецептурного состава применяемой питательной среды, что определяло направленную депрессию клеток одного типа с постепенным доминированием их в культуре и репрессию клеток других типов. Так, по данным табл. 2, на 7-е сутки отмечалось преобладание в культуре коммитированных клеток-предшественниц и дифференцированных гемопоэтических клеток (до 90 %), но уже после 2-недельного выращивания картина преобладающего роста типа клетки кардинально меняется в сторону ГСК плюрипотентного класса (65–72 %). Дальнейшее культивирование показывает стойкую тенденцию к избирательному росту в культуре ГСК плюрипотентного класса, которые к 6-недельному сроку занимают до 90–99 % от общей клеточной массы.

В результате 6-недельного культивирования нами была получена селективная гомогенная культура ГСК плюрипотентного класса (1-я группа), которая, как мы предполагаем, может быть использована для восстановления гемопоэза, а эффектом влияния



Таблица 2. Качественный состав 6-недельной селективной культуры по экспрессии клетками поверхностных CD-антигенов, связанных со специфическими МКАТ, %

День	Типы клеток			
	ГСК	ККП	ДГК	ТДК
1-й	2,85–3,15	27,60–30,45	51,30–56,70	13,30–14,70
7-й	8,55–9,45	44,65–49,35	41,80–46,20	–
14-й	64,60–71,40	30,40–33,60	–	–
21-й	77,90–86,10	17,10–18,90	–	–
42-й	90,25–99,75	3,80–4,20	–	–

клеток 2-й группы при их относительно низком содержании в культуре (3,8–4,2 %) на восстановление кроветворения, надо полагать, можно пренебречь. Кроме того, динамика роста культуры клеток за весь период наблюдений позволяет предполагать зависимость плотности насыщаемости клетками единицы поверхности субстрата от их фенотипа и направленного воздействия ингредиентов селективной питательной среды на ростовые факторы и коммитирование балластных популяций клеток в культуре.

Таким образом, гибель одних клеточных форм может давать толчок к усилению витальности других. Дальнейшее их развитие зависит от ряда разнообразных биохимических, физико-химических, биофизических и химических факторов обеспечения процесса поддержания их витальности в культуре, а также от митотической активности специфического типа СК. По данным [38], наиболее успешным является введение в живой организм СК плюрипотентного класса, максимально приближающихся по своим характеристикам к СК тотипотентного класса, то есть более низких уровней в специализации СК плюрипотентного класса.

Селективные ГСК использовали в изо- и ксеногенных моделях на крысах и мышах в условиях лучевого иммунодефицита у подопытных животных. Фиксированные ГСК на цитологических препаратах крови подопытных животных представлены на рис. 1 и 2.

На основе полученных данных предложена теоретическая модель механизма (концепция) селективного культивирования клеточного материала. За отправную точку концепции селективного культивирования принято, что теоретически исходной клеткой есть материнская или тотипотентная СК, которая имеет механизмы восприятия, обработки и реализации ключевых сигналов различной природы (например, физической, волновой, биохимической, медиаторной). Ключевые сигналы формируются в области тканевых «дефектов» и сигнализируют о востребованности того зрелого типа клетки, ко-

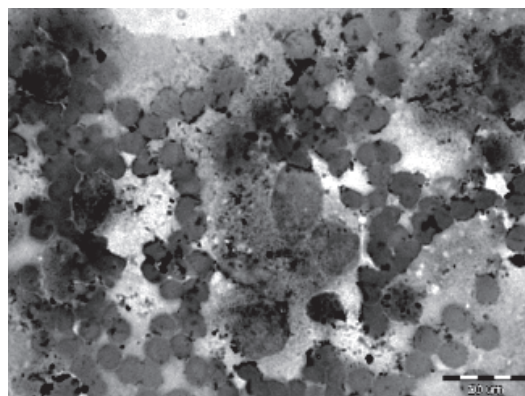


Рис. 1. Гемопоэтические стволовые клетки красного костного мозга крысы, выращенные селективным культивированием и фиксируемые в крови мыши после внутрибрюшинного введения, окраска по Романовскому–Гимзе, ×1000

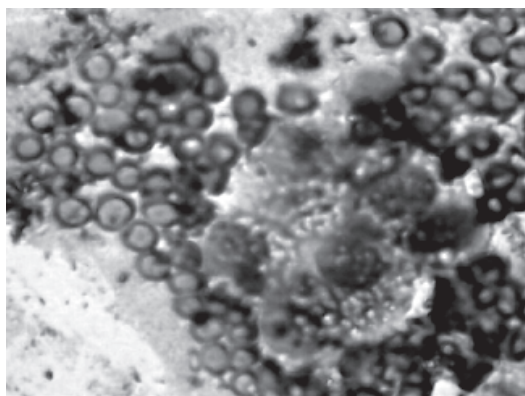


Рис. 2. Колония гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга крысы, выращенных селективным культивированием и фиксируемых в крови мыши после внутрибрюшинного введения, окраска по Романовскому–Гимзе, ×1000

торый должен восстановить нормальное функционирование поврежденной ткани на клеточном уровне. Эти сигналы, поступающие в красный костный мозг, запускают механизм специализации материнской СК с последующей дифференцировкой дочерних (полипотентных) СК через класс морфологически идентифицируемых клеток (бласт-

ных) к требуемому зрелому типу клетки. Мы предполагаем, что дочерние СК после начальных изменений от материнской СК проходят многоуровневую специализацию в пределах плюрипотентного класса СК, а затем, последовательно трансформируясь, преобразуются в морфологически идентифицируемые клетки (бластные) и далее во множественные зрелые типы клеток.

Основа данной концепции – представление плюрипотентного класса СК как многоуровневой структуры с возможностью перехода СК в пределах данной структуры с одного уровня на другой или обратно с изменением цитоморфологических, физико-химических или биохимических характеристик. При этом следует учитывать, что межклеточные связи неоднородны по своей прочности и зависят от типа коммитированности СК при их культивировании *in vitro*.

Ослабление межклеточных связей будет отмечаться от первого уровня плюрипотентного класса СК к классу морфологически идентифицируемых клеток (бластных). В то же время витальность в культуре и способность к продолжительной митотической активности будет возрастать в противоположном направлении – от класса морфологически идентифицируемых клеток (бластных) к первому уровню плюрипотентного класса СК. Применение различных факторов в питательных средах, ослабляющих межклеточные связи (WIB-Factors – factors of weakening intercellular bond), приводит к высвобождению в питательный раствор преимущественно протодифференцированных, малодифференцированных и бластных клеток, которые, «оторвавшись» от монослоя, очень быстро теряют способность к продолжению последующих делений, гибнут и, разрушаясь, пополняют «истощаемый» питательный раствор пептидными, углеводными, минеральными и прочими ингредиентами, необходимыми для поддержания роста основного типа клетки, без применения стандартно используемых перепосевов клеточных культур. При этом на месте «отрыва» от монослоя селективируемых типов клеток образуется «раневая поверхность», которая становится превосходной платформой для заполнения СК более низших плюрипотентных уровней и постепенного формирования устойчивой линии СК, по своим фенотипическим признакам приближающихся к первому уровню. Этот тип 6-недельной культуры плюрипотентной СК уже несет основные характеристики, закладываемые материнской или тотипотентной СК при ее начальной специализации, которые и определяют широкий диапазон функциональных возможно-

стей данных клеток в организме. По мере роста культуры и освобождения монослоя от балластных типов клеток требуется, как показали наши опыты, периодическое обновление 25–30 % питательной среды для восполнения «истощающимися» ингредиентами и частичной утилизации токсических продуктов жизнедеятельности самой культуры.

Каждый из клеточных типов, начиная от материнской СК, имеет уникальный образец экспрессии генов. По мере специализации и последующей дифференцировки дочерних (плюрипотентных) СК определенные гены активируются, в то время как активность других подавляется. Наблюдение за этими процессами дает основание предположить, что динамика хроматина может быть особенно важной для более ранней идентификации развития плюрипотентных клеточных пулов СК и связана с их дифференцировкой в морфологически идентифицируемый класс клеток (бластных). Следовательно, по динамике ремоделирования хроматина, очевидно, можно оценивать степень специализации или дифференцирования стволовых или балластных типов клеток в культуре *in vitro*. По состоянию хроматина, то есть способу упаковки ДНК с хромосомными белками, по-видимому, можно судить о типе клетки и ее месте в многоуровневой иерархии изменений от материнской СК и контролировать ход развития культуры на всем протяжении избирательного формирования монослоя доминантного типа клетки. Надо полагать, что предложенная концепция селективного культивирования может иметь отношение ко всем источникам СК, но в данной работе она проверена на костном мозге крысы.

Таким образом, разработанная методика селективного (избирательного) культивирования позволяет получить фенотипически гомогенную культуру ГСК костного мозга крысы, отличающуюся более интенсивным ростом и более высокой плотностью насыщенности единицы «рабочей» площади субстрата (в проведенных экспериментах в 9,3 раза) в результате удаления балластных типов клеток. При этом растет длительность выращивания без использования перепосевов при сохранении витальности культуры в экспериментах в 1,4 раза. В связи с этим за более короткий срок можно получить большую массу клеток и более качественный клеточный материал. Из технических преимуществ можно выделить простоту получения клеточного материала, отсутствие дорогостоящего оборудования, реактивов и обеспечение необходимой стерильности доступными средствами с помощью противомикробных и противомикозных препаратов, непосредственно

входящих в состав рецептуры питательной среды.

### Выводы

1. Обоснована концепция селективного культивирования пункта красного костного мозга для получения фенотипически гомогенной клеточной суспензии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) плюрипотентного класса.

2. Концепция предполагает многоуровневую специализацию СК в пределах плюрипотентного класса, а также разную степень устойчивости межклеточных связей, что обуславливает избирательную диссоциацию и разрушение балластных клеток с преимущественным репродуцированием СК с большей витальной потенцией.

### Литература

1. Стожаров А.Н., Квиткевич Л.А., Аветисов А.Р. Радиационная медицина. Минск, 2002. 143 с.
2. Иванов А.А., Мальцев В.Н. Иммунологические подходы в лечении и профилактике радиационных поражений. Мед. радиол. и радиац. безопасность 1999; 4: 5–16.
3. Аксеев А.В., Ава А., Акияма М. Биологическая индикация хронического облучения в отдаленные сроки. Библиотека журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность». Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов: Матер. 1-го Междунар. симпозиума, г. Челябинск, 9–13 янв. 1995 г. М., 1996: 7–19.
4. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 1989. 424 с.
5. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина, 1971. 383 с.
6. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. М.: Медицина, 1989. 175 с.
7. Beir Y. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington: National Acad. Press, 1990. 421 p.
8. Воробцова И.Е. Соматические и генетические эффекты ионизирующей радиации у животных и человека. Радиационная биология. Радиоэкология. М.: Наука, 2002; 42 (6): 639–643.
9. Егоров В.В., Иванов А.А., Пальцев М.А. Стволовые клетки человека. Молекулярная медицина 2003; 2: 3–14.
10. Горышина Е.Н., Чага О.Ю. Сравнительная гистология тканевой внутренней среды с основами иммунологии. СПб.: Изд. С.-ПбГУ, 1990, 319 с.
11. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987. 298 с.
12. Ройт А. Основы иммунологии. Пер. с англ. Под ред. Р.Г. Василовой, А.Ф. Киркина. М.: Мир, 1991. 328 с.
13. Bert Vogelstein, Johns Hopkins, Irving Weissman et al. Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine. By the National Research Council and Institute of Medicine National Academy of Sciences Building. Washington, 2002. 112 p.
14. Вермель А.Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. Клиническая медицина 2004; 1: 5–11.
15. Лищук В.А., Мосткова Е.В. Стволовые клетки: исследования и практика. Валеология 2003, 2: 4–16.
16. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 2004. 550 с.
17. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 320 с.
18. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M. et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood 1977 Apr; 49 (4): 511–533.
19. Appelbaum F.R. The current status of hematopoietic cell transplantation. Annu Rev. Med. 2003; 54: 491–512.
20. Aschan J. Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease: a retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 1994 Oct.; 14 (4):601–607.
21. Shizuru J.A., Negrin R.S., Weissman I.L. Hematopoietic stem and progenitor cells: clinical and preclinical regeneration of the hematolymphoid system. Annu Rev. Med. 2005; 56: 509–538.
22. Bjornson C.R., Rietze R.L., Reynolds B.A. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science 1999 Jan 22; 283 (5401): 534–537.
23. Shih C.-C., Weng Y., Mamelak A. et al. Identification of a candidate human neurohematopoietic stem-cell population. Blood 2001; 98: 2412–22.

3. На основе предложенной концепции разработана методика, которая упрощает и ускоряет культивирование ГСК, а также позволяет производить большую массу активных клеток с единичной площади подложки по сравнению с классическими способами.

4. Показано соответствие морфологических и функциональных свойств селективно-культивированных клеток костного мозга крыс описанным в литературе характеристикам ГСК плюрипотентного класса.

5. Предложенная методика селективного культивирования СК позволила получить культуру ГСК с крайне низким содержанием других типов клеток и может быть использована для коррекции иммунодефицитных состояний различного генеза, например, при лучевых поражениях.

24. Адамс Р. Методы культуры клеток для биохимиков. Пер. с англ. М.А. Панова, В.Ю. Полякова. М.: Мир, 1983. 225–228.
25. Зуева Е.Е. Иммунофенотипическая дифференцировка лейкозов и лимфом. Рос. биомед. журн. 2005; 6. СПб.: ИТЭБ РАН: 245–495.
26. Takenaka K., Ogawa E., Oyanagi H. et al. Carbonyl reductase expression and its clinical significance in non-small-cell lung cancer. Cancer epidemiology, biomarkers and prevention. Association for Cancer Research. 2005; 14 (8): 1972–75.
27. Ignatenko O.V., Rubtsova M.Y., Cherednikova T.V. et al. Characterization of antigenic properties of horseradish peroxidase with monoclonal antibodies. Biochemistry [etc.] 2003; 68 (2): 196–202.
28. Tipton D.A., Walker W.S., Schonbaum G.R. Epitope mapping of horseradish peroxidase with use of monoclonal antibodies. Hybridoma 1990; 9 (4): 319–330.
29. Appelbaum F.R. Allogenic marrow transplantation and the use of hematopoietic growth factors. Stem cells 1995; 13 (4): 344–350.
30. Jones R.J., Wagner J.E., Celano P. et al. Separation of pluripotent haematopoietic stem cells from spleen colony-forming cells. Nature 1990 Sep. 13; 347 (6289): 188–189.
31. Spangrude G.J., Heimfeld S., Weissman I.L. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science 1988 Jul 1; 241 (4861): 58–62.
32. Ding M., Robinson J.M., Behrens B.C., Vandre D.D. The microtubule cytoskeleton in human phagocytic leukocytes is a highly dynamic structure. Eur. J. Cell Biol. 1995; 66: 234–245.
33. Абрамов М.Г. Гематологический атлас. М.: Медицина, 1985. 280 с.
34. Карпуть И.М. Гематологический атлас сельскохозяйственных животных. Минск, 1986. 183 с.
35. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
36. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия. Леч. врач 1999; 2–3: 63–69.
37. Коненков В.И., Ракова И.Г., Авдошина В.В., Гельфгат Е.Л. Комплексная оценка уровня спонтанной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека. Цитокины и воспаление 2005; 4, 2: 33–37.
38. Masatake Osawa, Kenichi Hanada, Hirofumi Hamada, Hiromitsu Nakauchi. Long-Term Lymphohematopoietic Reconstitution by a Single CD34-Low. Negative Hematopoietic Stem Cell. Science 1996; 273, 5272: 242–245.

#### СЕЛЕКТИВНЕ КУЛЬТИВУВАННЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

А.А. Сколожабський, В.М. Лісовий

Запропоновано методику й концепцію селективного культивування стовбурових клітин. Показано, що при використанні запропонованої методики можна одержати суспензію гемопоетичних стовбурових клітин плюрипотентного класу, що за своїми властивостями наближаються до клітин тотипотентного класу. Описано методи популяційної ідентифікації стовбурових клітин.

**Ключові слова:** радіаційні ураження, селективне культивування, гемопоетичні стовбурові клітини.

#### SELECTIVE CULTIVATION OF HEMOPOIETIC STEM CELLS

A.A. Skolozhabskiy, V.N. Lesovoy

The methods and the concept of a selective cultivation of hemopoietic stem cells are offered. It is shown, that at use of the offered method it is possible to receive suspension of hemopoietic stem cells of pluripotent class with the properties close to those of a totipotent stem cell. Methods for population identification of stem cells are described.

**Key words:** radiation damage, selective cultivation, hemopoietic stem cells.

Поступила 07.07.06



## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАМОРАЖИВАНИЯ–ОТОГРЕВА НА СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ СЫВОРОТКИ КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

**В.И. Грищенко, Э.О. Нардид, Л.В. Цымбал, О.А. Нардид**

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

Установлено, что режимы замораживания с высокими скоростями оказывают щадящие воздействия на сывороточные белки. Наблюдаемые изменения параметров спектров ЭПР спиновых зондов в сыворотке кордовой крови после медленного замораживания свидетельствуют об изменении конформации белков, имеющей характер разрыхления.

**Ключевые слова:** метод ЭПР спиновых зондов, низкотемпературное воздействие, конформация белков.

Изучение характера структурных изменений и особенностей поведения белков при низкотемпературном воздействии является одной из фундаментальных задач не только криобиологии, но и биологии в целом. При этом структурно-функциональное состояние водно-белковых систем является определяющим фактором в действии различных этапов криоконсервирования на биообъекты как в случае изолированных биомакромолекул, так и биологических жидкостей, клеток и тканей. Исследование температурно-зависимой динамики водно-белковых систем может быть инструментом для выяснения природы и обратимости неспецифических изменений структурно-функционального состояния биомакромолекул. В частности, динамические свойства системы водородных связей в реакционных центрах белков, зависящие от температуры, могут рассматриваться как регулирующий фактор [1].

В настоящее время не вызывает сомнения, что кооперативное поведение водно-белковых растворов обусловлено взаимодействиями в системе водородных связей, распространяющимися на большие расстояния. В свете современных представлений о существовании коллективных процессов в динамике воды [2, 3] находит подтверждение и более глубокое объяснение природа бесконтактных взаимодействий между макромолекулами в растворе [4, 5]. Вместе с тем остаются весьма актуальными вопросы, касающиеся самого существования микроструктуры так называемой чистой воды и ее роли в структурно-функциональном поведении биомакромолекул.

Интересным объектом для подобных исследований является сыворотка кордовой крови (СКК) человека. В ее составе обнаружено более 60 специфических плацентарных белков, в том числе активных ферментов,

проферментов, адаптогенов, рецепторов, факторов роста, иммуномодулирующих агентов, транспортных и связывающих белков, ряд пептидов, витаминов и микроэлементов. Кордовой крови присуща высокая гормональная насыщенность. Ее способность оказывать общестимулирующее действие давно привлекает внимание клиницистов. Таким образом, СКК человека является уникальной биологически активной субстанцией. Поэтому применение ее в клинике может существенно повысить эффективность лечения ряда заболеваний, течение и исход которых определяет снижение функции различных систем организма, в том числе иммунной и гормональной. При этом разработка оптимальных криобиологических технологий консервирования СКК человека, которые дадут возможность максимально сохранять ее биологическую активность, позволит создать эффективный препарат для клинического применения.

Уникальность СКК заключается еще и в том, что это, с одной стороны, нативный биологический объект, с другой – довольно несложная система с достаточно контролируемым составом. Несмотря на то, что осмоляльность, как интегральный показатель состояния сыворотки крови, определяется в основном концентрацией компонентов сыворотки, межмолекулярные взаимодействия существенно влияют на гомеостатические механизмы, поддерживающие осмоляльность крови, хотя до сих пор слабо изучены [6]. Это же в полной мере относится к влиянию факторов криоконсервирования на межмолекулярные взаимодействия в сыворотке крови. Еще менее изучены межмолекулярные взаимодействия и их роль в поддержании нативности в условиях криоконсервирования этого биологического объекта.

Целью настоящей работы было исследование влияния скоростей замораживания и конечных температур хранения на особенности температурно-зависимой динамики водно-белковой системы сыворотки, а также на роль водно-белковых взаимодействий в реакции биомакромолекул на неспецифические факторы при криовоздействии.

**Материал и методы.** Кордовую кровь для получения сыворотки заготавливали во время родов. Сыворотку замораживали в полимерных ампулах объемом 0,7 мл. В экспериментах использовали следующие режимы замораживания: медленное – до  $-20^{\circ}\text{C}$  со скоростью 1–2 град/мин и быстрое – до  $-80$ – $-196^{\circ}\text{C}$  (температура кипения жидкого азота) со скоростью 300–400 град/мин. Оттаивание проводили на водяной бане при  $36^{\circ}\text{C}$ .

Динамическую структуру СКК исследовали с помощью метода ЭПР спиновых зондов [7], используя гидрофильный спиновый зонд ТЕМПОН, а также стеариновую кислоту, спин-меченую в 16-м положении вдоль гидрофобной цепи (16-ДС). Обычно спин-меченые жирные кислоты используют для изучения динамической структуры липидных мембран. Тем не менее доксильные производные жирных кислот обладают неким родством с белками [7], что определенным образом объясняет природу сложных анизотропных спектров ЭПР этих зондов в биомембранах. Поэтому использование гидрофильного зонда ТЕМПОН и гидрофобного зонда 16-ДС позволило получить информацию о поведении как растворителя, так и собственно белков сыворотки.

Спин-меченые образцы сыворотки содержали по 100 мкМ водорастворимого зонда ТЕМПОН или 16-ДС в виде спиртового раствора. Спектры ЭПР регистрировали на спектрометре «Bruker ER-100» (Германия) с температурной стабилизацией образца. Были изучены температурные зависимости параметров подвижности зондов в контрольных и размороженных образцах в диапазоне температур  $0$ – $+40^{\circ}\text{C}$ . Из спектров ЭПР зонда ТЕМПОН определяли интенсивности центральной и боковой компонент триплета и оценивали параметр подвижности зонда. В качестве характеристик конформационной динамики сывороточных белков использовали значения максимального расщепления спектра ЭПР ( $2A_{\text{макс}}$ ), ширины центрального компонента спектра ЭПР зонда 16-ДС ( $\Delta H_0$ ). Для оценки относительного количества зондов, связанных с разными микрообластями белков, вводили эмпирический параметр распределения, определяемый по отношению интенсивностей широкого и узкого сигналов ЭПР 16-ДС в низком поле ( $h_{\text{шир}} / h_{\text{узк}}$ ).

Для комплексного анализа динамической структуры водно-белковой матрицы сыворотки крови, как уже отмечалось, использовали связанный с белковыми молекулами плазмы спиновый зонд 16-ДС. Установлено, что частичная растворимость зонда 16-ДС в воде приводит к появлению низкоинтенсивного спектра ЭПР, характеризующего вращательную подвижность одиночных нитроксильных радикалов в растворе с частотой порядка  $10^{11} \text{ c}^{-1}$  (рис. 1). Обменно суженный

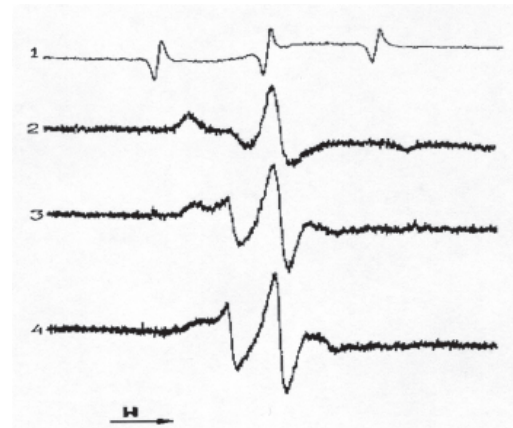


Рис. 1. Спектр ЭПР спин-меченой доксилстеариновой кислоты в воде (1), в сыворотке кордовой крови при температуре  $0$  (2),  $40$  (3), и  $55$  ( $4$ )  $^{\circ}\text{C}$

сигнал (синглет) обусловлен, очевидно, микцеллярной фракцией молекул 16-ДС. Трансформация спектра при добавлении спиртового раствора зонда в образцы сыворотки крови свидетельствует о резком затормаживании вращательной подвижности в результате сорбции молекул зонда на поверхность белков, по-видимому, прежде всего альбумина. Спектр ЭПР зонда 16-ДС в СКК представляет собой асимметричный триплет, свидетельствующий о значительном торможении вращения зонда, соответствующего частотам порядка  $10^8 \text{ c}^{-1}$ . Уменьшение вращательной подвижности нитроксильных радикалов отражает, по-видимому, стерические ограничения вращения вследствие связывания молекул зонда с полостями белков, слабо доступными растворителю. Это согласуется с результатами исследования конформации сывороточного альбумина в растворе с помощью ТЕМПО-пальмитата авторами [7]. Эти авторы предположили, что расщепление спектра ЭПР в низком поле обусловлено локализацией зонда в двух полостях, по-разному доступных воде, причем более интенсивным является спектр, соответствующий более быстрому вращению радикала. Сравнение вида спектров ЭПР зонда 16-ДС в СКК при комнатной температуре, полученных нами, с данными [7] показывает, что в нашем

случае вращение радикалов более заторможено, так как доля более широкого сигнала, характеризующего медленное вращение, значительно выше. Наблюдаемое расщепление спектра в низком поле, очевидно, обусловлено локализацией зонда в двух микроокружениях, поскольку трансформация спектра с повышением температуры более 40 °С отражает постепенное увеличение доли «узкого» сигнала. Однако вплоть до 55–60 °С регистрируется сигнал от иммобилизованных радикалов.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты изучения влияния замораживания на конформационную динамику белков СКК представлены на рис. 2. Как следует из рис. 2,

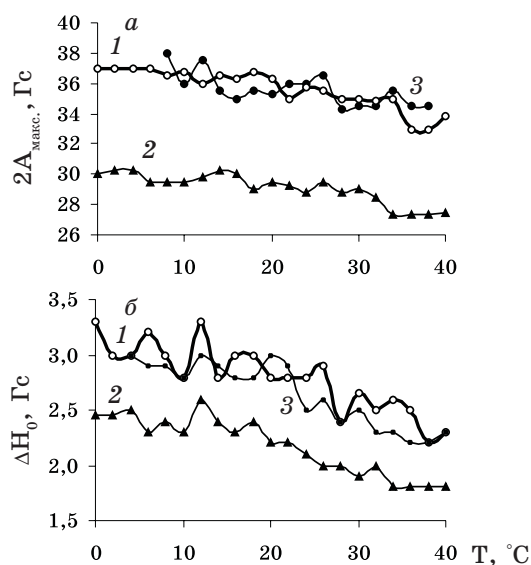


Рис. 2. Температурные зависимости параметров спектров ЭПР (а – максимальное расщепление, б – ширина центрального компонента) зонда 16-ДС, связанного с белками сыворотки: 1 – контроль, 2 – после замораживания до -20 °С, 3 – после замораживания до -196 °С.

кривая температурной зависимости параметров спектров контрольных образцов на ряде участков характеризуется аномальным ходом. Используемые нами параметры спектров ЭПР проявляют чувствительность к регистрируемым перестройкам микроокружения зонда в разных диапазонах температур. Учитывая, что максимальное расщепление спектра, отражающее динамику более заторможенных радикалов, характеризует полярность микроокружения зонда, можно предположить, что наблюдаемые переходы в области температуры около +40 °С указывают на изменение доступности радикалов растворителю. В литературе описано резкое увеличение максимального расщепления спектра ЭПР спин-меченого карболина, связанного с сывороточным альбумином, обнаруженное

при температурах около 40 °С [8], что объяснялось увеличением полярности микроокружения вследствие конформационного перехода (разрыхления поверхности белка).

Использованные режимы замораживания и последующего отогрева СКК приводят к изменению температурных зависимостей параметров конформационной динамики белков сыворотки, причем наблюдаются определенные различия между действием различных режимов, что проявляется в зависимости как максимального расщепления, так и ширины центрального компонента спектра от температуры. Замораживание СКК до -20 °С приводит к существенному уменьшению значений максимального расщепления спектра (рис. 2). При этом наряду с уменьшением ширины центрального компонента спектра в исследованном интервале температур происходит трансформация низкотемпературного перехода и сглаживание переходов в интервале +40÷+20 °С. Вероятно, существенные изменения параметров вращательной подвижности зонда обусловлены увеличением его подвижности в полостях белков, по-разному доступных растворителю.

Замораживание образцов сыворотки до -196 °С также сопровождалось изменением динамики микроокружения радикалов. Некоторое уменьшение максимального расщепления спектра, не сопровождающееся заметным сужением центрального компонента, может отражать увеличение полярности микроокружения зонда, связанное с незначительным разрыхлением полостей белков. Можно отметить также трансформацию зависимости от температуры ширины центрального компонента спектра в области температур +20÷+30 °С. В этом случае, по-видимому, происходит преимущественная модификация полостей белков, более доступных растворителю.

На рис. 3 представлены зависимости ширины центрального компонента спектра ЭПР 16-ДС от температуры для образцов СКК, подвергнутых предварительно быстрому замораживанию до -80 °С. Как видно из рис. 3, данный режим замораживания не сопровождается значительными нарушениями конформации белков, о чем свидетельствует воспроизведение интервалов температурных переходов в нативных и замороженных образцах. Обнаружено также увеличение ширины центрального компонента по сравнению с контролем, обусловленное, возможно, компактизацией областей белков, слабо доступных растворителю.

Таким образом, наблюдаемые в образцах сыворотки, подвергнутых замораживанию до -20 °С, большие изменения максимально-

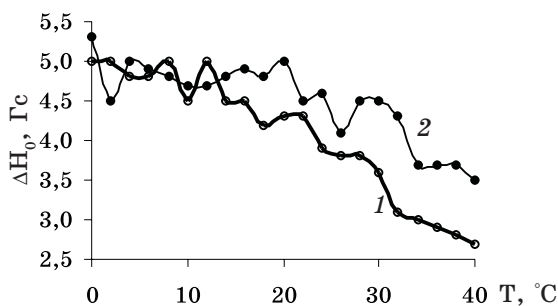


Рис. 3. Температурная зависимость ширины центрального компонента спектра ЭПР зонда 16-ДС, связанного с белками сыворотки: 1 – контроль, 2 – после замораживания до  $-80^{\circ}\text{C}$

го расщепления и ширины центрального компонента спектра ЭПР зонда 16-ДС свидетельствуют о значительной модификации динамической структуры белков, имеющей характер разрыхления. Быстрое замораживание до  $-80$  и  $-196^{\circ}\text{C}$  оказалось более щадящим для сывороточных белков. Однако наблюдаемые и в этом случае изменения параметров спектров в зависимости от температуры также могут быть обусловлены изменением доступности растворителю гидрофобных полостей белков.

Для того чтобы выяснить, каким образом замораживание и последующий отогрев влияют на водную фазу сыворотки крови и имеется ли корреляция между этими эффектами и влиянием криовоздействия на белковую часть, были проведены исследования подвижности гидрофильного зонда ТЕМПОН в образцах СКК до и после замораживания.

На рис. 4, а, представлены результаты исследования динамической структуры водной фазы СКК в зависимости от предварительного замораживания образца. При сопоставлении результатов, полученных с помощью белкового (см. рис. 2 и 3) и гидрофильного зондов, видно, что переходы в водной фазе происходят в тех же диапазонах температур, что и перестройки динамической структуры микроокружения гидрофобного зонда 16-ДС. Поскольку ширина центрального компонента в спектре ЭПР зонда 16-ДС характеризует скорее динамику более рыхлых областей биомакромолекул, можно заключить, что в диапазоне температур  $0 \div +18^{\circ}\text{C}$  происходит согласованное изменение динамической структуры водной фазы и полостей белков, более доступных воде. Эти результаты демонстрируют тесную взаимосвязь перестроек сетки водородных связей в водной фазе сыворотки с изменением динамической структуры гидратированной поверхности белков.

Замораживание и последующий отогрев сыворотки кордовой крови приводят к изме-

нениям характера переходов во всем исследованном интервале температур. Наиболее существенно параметр микровязкости отличается от контрольных значений в интервале температур  $+4 \div +20^{\circ}\text{C}$ . Температурные зависимости параметра микровязкости в сыворотке, подвергнутой быстрому замораживанию до  $-80^{\circ}\text{C}$  (рис. 4, б), демонстрируют небольшие отличия в подвижности зонда по сравнению с контролем. Можно отметить трансформацию перехода на зависимости вблизи температуры  $20^{\circ}\text{C}$ , что согласуется с высказанным предположением об изменении конформации полостей белков.

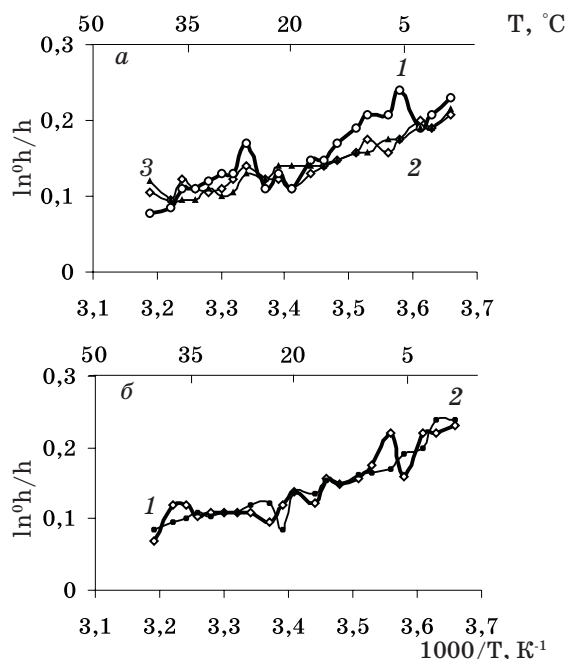


Рис. 4. Зависимость Аррениуса параметра подвижности зонда ТЕМПОН в сыворотке кордовой крови человека: а – контроль (1), после замораживания до  $-20^{\circ}\text{C}$  (2) и  $-196^{\circ}\text{C}$  (3); б – контроль (1), после замораживания до  $-80^{\circ}\text{C}$  (2)

Эти результаты свидетельствуют об изменении динамики сетки водородных связей в водной фазе, которое может быть обусловлено как особенностями низкотемпературных переходов, так и изменением водно-белковых взаимодействий. Следует отметить, что на температурные зависимости параметра микровязкости гидрофильного зонда практически не влияют используемые в работе скорости и конечные температуры замораживания.

Наблюдаемые в различных образцах сыворотки отличия в реакции водно-белковой матрицы на криовоздействия могут быть обусловлены в первую очередь составом низкомолекулярных компонентов сыворотки. Это подтверждается многочисленными данными



о влиянии ионов, неэлектролитов, пептидов и аминокислот на структурообразование в растворах [2–4, 9]. Несмотря на отличия в характере термопереходов и реакции на криовоздействие, отсутствие существенного варьирования белкового состава (и концентрации белков) в различных образцах сыворотки косвенно подтверждается практически совпадающими значениями параметра микровязкости водно-белковой системы при физиологической температуре.

Поскольку, как мы предполагаем, суперпозиция спектров ЭПР зонда 16-ДС обусловлена локализацией зондов в областях белков, по-разному доступных растворителю (частоты вращения порядка  $10^9$  и  $10^8$  с<sup>-1</sup>), использование эмпирического параметра распределения позволяет получить дополнительную информацию о динамике водно-белковой поверхности. Параметр распределения характеризует количество зондов, связанных с более глубокими белковыми полостями, к количеству зондов, имеющих больший доступ к молекулам воды. Параметр, описывающий два типа связывания зондов, определяли отношением интенсивностей низкочастотных широких компонент спектра ЭПР к узким.

На рис. 5 представлены данные о влиянии режимов замораживания на параметр распределения зонда. При повышении температуры следует ожидать увеличения вклада в спектр сигнала от зондов с большей частотой вращения, что и наблюдается в общем ходе зависимостей.

Различные режимы замораживания образцов сыворотки приводили к различному изменению характера температурной зависимости параметра распределения. Это проявлялось уменьшением параметра при температурах ниже  $+20$  °C в образцах, подвергнутых замораживанию до  $-196$  °C, и увеличением параметра распределения при температурах ниже  $+10$  °C в образцах, подвергнутых медленному охлаждению до  $-20$  °C. Вероятно, обнаруженные особенности распределения зонда после медленного охлаждения до  $-20$  °C отражают модификацию динамической структуры различных областей белков, в то время как быстрое замораживание до  $-196$  °C приводит, по-видимому, преимущественно к увеличению сорбции зонда в области с меньшей микровязкостью. Такая интерпретация зависимости параметра распределения от температуры в диапазоне  $0$ – $+20$  °C согласуется с предположением о том, что температурно-зависимая динамика при температурах ниже  $+20$  °C характеризует скорее более рыхлые (более доступные растворителю) области. Полученные нами результаты согласуются с данными о разрыхлении по-

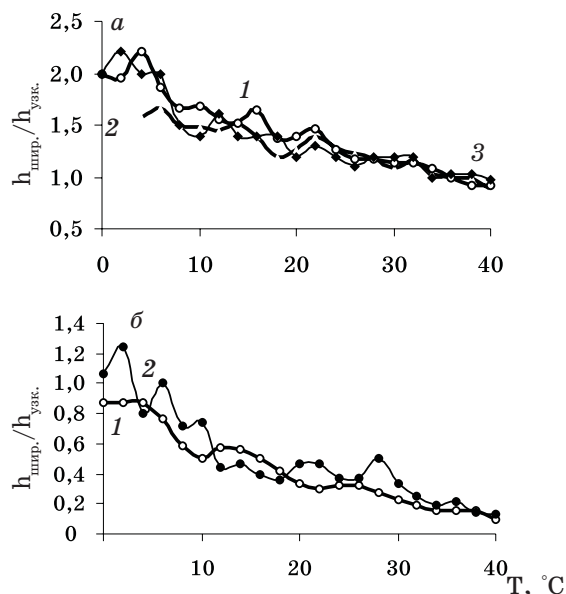


Рис. 5. Температурная зависимость параметра распределения зонда 16-ДС между областями связывания на белке: а – контроль (1), после замораживания до  $-196$  °C (2) и  $-20$  (3) °C; б – контроль (1), после замораживания до  $-80$  °C (2)

верхности белков при криовоздействии, полученными авторами [10, 11].

Быстрое замораживание СКК до  $-80$  °C приводило к изменениям температурной зависимости параметра распределения (рис. 5, б) при температурах ниже  $+20$  °C. В то же время в диапазоне  $+40$ – $+20$  °C отмечается воспроизведение температурных переходов. Однако увеличение параметра распределения свидетельствует о том, что при данном режиме замораживания увеличение связывания зонда с более глубокими полостями белков обусловлено, по-видимому, прежде всего изменением конформации более доступных растворителю областей макромолекул.

#### Выводы

1. Быстрое замораживание оказывает более падающие воздействия на сывороточные белки. Наблюдаемые в этом случае изменения температурных зависимостей параметров спектров могут быть обусловлены увеличением доступности растворителю гидрофобных полостей белков.

2. Зарегистрированное в исследованном температурном интервале уменьшение ширины и максимального расщепления спектра ЭПР зонда 16-ДС в сыворотке кордовой крови после замораживания до  $-20$  °C свидетельствует об изменении конформации белков, имеющей характер разрыхления.

3. Обнаруженные особенности температурных зависимостей параметров динамической структуры водно-белковой матрицы сы-

воротки кордовой крови человека демонстрируют роль водно-белковых взаимодействий в реакции биомакромолекул на неспецифические факторы при криовоздействии.

4. Несмотря на отличия в характере термопереходов и реакции на криовоздействие,

в исследованных образцах сыворотки отсутствуют существенные различия концентрации белков, что косвенно подтверждается практически совпадающими значениями параметра микровязкости водно-белковой системы при физиологической температуре.

### Литература

1. Красильников П.М., Баштовий Д., Нокс П.П., Пащенко В.В. Система водородных связей реакционных центров *Rohdobacte Sphaeroides* как регуляторный фактор температурной зависимости скорости рекомбинации фотоокисленного бактериохлорофилла и первичного хинонного акцептора. *Биофизика* 2004; 49, 5: 822–828.
2. Кочнев И.Н., Халоилов Д.И., Григорьев Е.И. и др. Влияние аминокислот и низкомолекулярных пептидов на динамику воды. *Биофизика* 2002; 47, 1: 12–20.
3. Пастон С.В., Сушко М.Л., Мельник Б.С. и др. Сравнение влияния соединений, стабилизирующих и разрушающих структуру воды, на конформационные изменения молекулы ДНК при  $\gamma$ -облучении ее растворов. *Биофизика* 2002; 47, 3: 453–459.
4. Рожков С.П. Трехкомпонентная система вода–биополимер–ионы как модель молекулярных механизмов осмотического гомеостаза. *Биофизика* 2001; 46, 1: 53–59.
5. Кляйварйнен А.И. Крупномасштабная динамика иммуноглобулинов. Биомакромолекулы в методе спиновых меток и зондов. М.: Наука, 1988: 156–180.
6. Горюнов А.С., Борисова А.Г., Рожков С.П., Сидоров В.С. (Де)гидратационная компенсация изменений содержания связанной воды в сыворотке крови (по данным низкотемпературного  $^1\text{H}$ -ЯМР): Тез. докл. 11-го съезда биофизиков России. М., 1999 (Раздел 10: Действие физико-химических факторов).
7. Кузнецов А.И. Метод спинного зонда (основы и применение). М.: Наука, 1976. 210 с.
8. Кузнецов А.И., Эберт Б. Исследование конформационных изменений молекул сывороточного альбумина в предденатурационном интервале температур методом спинного зонда: Молекулярная биология 1975; 9, 3: 407–415.
9. Антонченко В.Я., Давыдов А.С., Ильин В.В. Основы физики воды. Ин-т теор. физики АН УССР. К.: Наук. думка, 1991. 672 с.
10. Нардид О.А. Влияние замораживания на структурно-функциональные свойства некоторых гемоглобинов. Проблемы криобиологии 1999; 3: 31–34.
11. Нардид О.А., Горобченко О.А., Ніколов О.Т. та ін. Дослідження впливу низьких температур на сироватку кордової крові методом діелектрометрії надзвичайно високих частот. *Фізіол. журн.* 2005; 51, 5: 56–60.

### ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЗАМОРОЖУВАННЯ–ВІДІГРІВУ НА СТРУКТУРНО-ДИНАМІЧНИЙ СТАН КОМПОНЕНТІВ СІРОВАТКИ КОРДОВОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ

**В.І. Грищенко, Є.О. Нардид, Л.В. Цимбал, О.А. Нардид**

Вивчено вплив режимів заморожування і температур збереження сироватки кордової крові людини на температурно-залежну динаміку водно-білкової системи сироватки. Встановлено, що режими заморожування з високими швидкостями є зберігаючими для сироваткових білків. Зміни параметрів спектрів ЕПР спінових зондів, що спостерігаються, у сироватці кордової крові після повільного заморожування свідчать про зміну конформації білків, що має характер розпушення.

**Ключові слова:** метод ЕПР спінових зондів, низькотемпературний вплив, конформація білків.

### STUDY OF FREEZE-THAWING EFFECT ON STRUCTURAL AND DYNAMIC STATE OF HUMAN CORD BLOOD SERUM

**V.I. Grischenko, E.O. Nardid, L.V. Tsymbal, O.A. Nardid**

It has been established that freezing regimens with high rates render affect serum proteins. Observed changes of EPR spectra parameters of spin probes in cord blood serum after slow freezing testify to alteration of protein conformation, characterized with loosening.

**Key words:** EPR spin probe method, low temperature effect, protein conformation.

Поступила 18.07.06

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

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

*Харьковский государственный медицинский университет*

На модели хронического асептического карагиненового воспаления у крыс показано, что низкоинтенсивное гамма-излучение, в том числе и в малых дозах, значительно влияет на морфологические изменения в селезенке при хроническом воспалении. Показано, что действие гамма-излучения при хроническом воспалении проявляется в стимуляции реакции иммунных клеток при всех изучаемых дозах облучения и во все исследуемые сроки воспаления, за исключением немедленного эффекта дозы 1,0 Гр при облучении к 3-м суткам воспаления. В целом обнаруживается нелинейная дозовая зависимость радиоиммунного ответа во все исследуемые сроки воспаления, что указывает на сложный характер изменений иммунной системы при комбинации таких патологических процессов, как хроническое воспаление и низкоинтенсивное гамма-облучение.

**Ключевые слова:** селезенка, низкоинтенсивное гамма-излучение, модель хронического воспаления.

Вопрос биологических эффектов ионизирующей радиации в малых дозах и излучения малой интенсивности продолжает оставаться открытым в научных радиобиологических кругах. Неисчезающий интерес к этой проблеме обусловлен, с одной стороны, ее большой экологической значимостью, поскольку известно, что малые дозы облучения создают радиационный фон, соответствующий таковому в местах бывших ядерных катастроф [1–3], а также на ряде производств, с другой – невозможностью объяснить наблюдаемые эффекты с позиций классической радиобиологии.

Как известно, радиочувствительность разных тканей, органов, систем значительно различается. Это различие нашло отображение в представлении о так называемых «критических органах и системах» [4]. К критическим относят органы с высоким уровнем физиологической регенерации и постоянным обновлением клеточных популяций за счет интенсивной пролиферации. Это прежде всего органы иммунной и кроветворной систем – костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы, лимфатические узелки пищеварительной и других систем [5, 6]. При этом иммунодепрессивное действие ионизирующей радиации общеизвестно [7]. Наиболее радиочувствительными объектами иммунной системы являются лимфоциты, которые гибнут путем апоптоза при дозах 0,25–1,00 Гр [8, 9]. Однако, как отмечает Ю.С. Рябухин, существуют экспериментальные данные о стимулирующем влиянии малых и даже промежуточных доз на иммунную систему [10].

Воспаление возникает, как правило, на фоне измененной иммунологической реактивности и, в свою очередь, влияет на нее [11–13]. Одной из причин хронического воспаления является нарушение реактивности организма, особенно иммунологической [14, 15].

Анализ данных литературы показал, что морфологические изменения в селезенке при действии низкоинтенсивного  $\gamma$ -облучения на фоне хронического воспаления не являлись предметом специальных исследований. Целью данного исследования было изучение структурных изменений белой и красной пульпы селезенки крыс после общего низкоинтенсивного  $\gamma$ -облучения на фоне хронического воспаления.

**Материал и методы.** Исследования выполнены на 102 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью хронического воспаления была карагиненовая асептическая гранулема, полученная, как описано в работе [16]. Все процедуры с животными также выполняли, как описано в работе [16].

Контролем служили животные, у которых вызвали воспаление, но облучению не подвергали. Шесть животных были интактными (без воспаления и облучения). Для исследования селезенки материал брали из средней ее части на уровне ворот. Материал фиксировали в 10% -ном растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, после чего готовили серийные срезы толщиной 5–6 мкм. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселеном

на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон выполняли для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур [17]. Определяли относительные объемы белой и красной пульпы. Морфометрию проводили на микроскопе «Olympus» и IBM-совместимом ПК с использованием пакета прикладных и статистических программ. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** На 3-и сутки хронического воспаления у подопытных животных выявляются следующие морфологические особенности селезенки. Несмотря на то, что красная пульпа преобладает над белой (54 % против 46 %), относительный объем ( $V_{\text{отн}}$ ) последней несколько увеличен, по-видимому, вследствие преобладания крупных лимфоидных фолликулов (таблица). Так же, как и у интактных животных, граница между белой и красной пульпой хорошо выражена, так как плотность лимфоцитов в фолликулах превышает таковую в красной пульпе. Практически во всех крупных фолликулах и фолликулах средних размеров хорошо выражены активные светлые центры. В светлых центрах выявляются выраженные плазмоцитарная и макрофагальная реакции. Т-зоны фолликулов широкие,

густоклеточные, В-зоны фолликулов менее клеточные. В красной пульпе плотность расположения иммунных клеток низкая. Таким образом, на 3-и сутки хронического воспаления в селезенке выявляются морфологические признаки антигенной стимуляции в виде невыраженной гиперплазии белой пульпы, усиленной макрофагальной и плазмоцитарной реакциями.

У животных с воспалением, по сравнению с интактными животными, на 7-е сутки также обнаруживается некоторое увеличение относительного объема белой пульпы – 44 %,  $V_{\text{отн}}$  красной пульпы – 56 %. В белой пульпе отмечались разнокалиберные фолликулы с заметным преобладанием крупных экземпларов, которые составляли до 60 % от всех фолликулов; мелкие редуцированные фолликулы составляли 10 %, фолликулы средних размеров – 30 %. В крупных и средних фолликулах хорошо определялись как Т-, так и В-зоны. При этом обе зоны занимали по 50 % площади фолликула. В Т-зонах часто обнаруживалась картина «звездного неба». Фолликулы со светлыми центрами немногочисленны (около 10 % всех фолликулов имели светлые центры). Красная пульпа умеренно клеточная, очаговых скоплений Т-клеток мало. Таким образом, на 7-е сутки хронического воспаления в селезенке выяв-

*Относительные объемы белой и красной пульпы селезенки крыс при действии низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения на фоне хронического воспаления, ( $M \pm m$ ) %*

Условия опыта	Доза, Гр	Объем пульпы	
		белой	красной
Интактные животные		42±8	58±9
Облучение к 3-м суткам, забой на 3-и сутки	Контроль	46±6	54±4
	0,1	51±7	49±8
	0,5	62±6	38±4
	1,0	36±5	64±6
Облучение к 3-м суткам, забой на 7-е сутки	Контроль	44±4	56±7
	0,1	49±5	51±6
	0,5	60±7	40±6
	1,0	52±6	48±4
Облучение к 7-м суткам, забой на 7-е сутки	Контроль	44±4	56±7
	0,1	54±6	46±5
	0,5	64±5	36±3
	1,0	60±7	30±7
Облучение к 7-м суткам, забой на 14-е сутки	Контроль	47±4	53±8
	0,1	57±5	43±6
	0,5	55±5	45±5
	1,0	66±7	34±4



ляются морфологические признаки гиперплазии как Т-, так и В-зон фолликулов на фоне активной миграции иммунных клеток и умеренного напряжения макрофагальной и плазмоцитарной реакций.

На 14-е сутки воспаления в селезенке четко определяются белая и красная пульпа:  $V_{\text{отн}}$  белой пульпы – 47 %, красной – 53 %. Белая пульпа представлена разнокалиберными фолликулами. Из них 50 % составляют фолликулы среднего размера, 30 % – крупные и 20 % – мелкие редуцированные формы. В крупных и средних фолликулах четко выявляются гиперплазированные гиперхромные Т-зоны, занимающие до 60–70 % всей площади фолликула. В-зоны менее густоклеточные, хорошо идентифицируются. Фолликулов со светлыми центрами мало (не более 10 %). В мелких фолликулах выявляются небольшие компактные Т-зоны и узкие В-зоны. Красная пульпа умеренно клеточная, часто отмечаются очаговые скопления Т-клеток. Описанная гистологическая картина свидетельствует об умеренно выраженных гиперпластических процессах как в Т-, так и в В-зонах фолликулов селезенки на фоне активной миграции иммунных клеток. Полученные нами данные о морфологических изменениях в селезенке при хроническом воспалении хорошо согласуются с данными литературы о типичной динамике иммунного ответа, независимо от вида антигена или фармакологической стимуляции. Известно, что пик активности Т-зависимого иммунного ответа приходится на 1, 3–7-е сутки, Т-независимого – на 7–14-е сутки [18–20].

При дозе 0,1 Гр у животных, облученных к 3-м суткам и забитых на 3-и сутки, обращает на себя внимание гиперплазия белой пульпы, что проявилось увеличением  $V_{\text{отн}}$  белой пульпы до 51 %, тогда как  $V_{\text{отн}}$  красной пульпы составлял 49 %. При этом в белой пульпе преобладали крупные фолликулы с хорошо выраженными как Т-, так и В-зонами. Обращало на себя внимание некоторое увеличение, по сравнению с контролем, размеров В-зон. Как результат, в большинстве фолликулов Т- и В-зоны занимали по 50 % площади фолликула. Светлые центры отмечались в виде единичных экземпляров. Красная пульпа выглядела более густоклеточной, чем в контроле. Кроме того, в ней появились очаговые скопления Т-лимфоцитов. При дозе 0,5 Гр отмечается еще более выраженная гиперплазия белой пульпы селезенки, вследствие чего ее  $V_{\text{отн}}$  достиг 62 %, тогда как  $V_{\text{отн}}$  красной пульпы – 38 %. В белой пульпе преобладали крупные и очень крупные фолликулы. Отмечались единичные мелкие редуцированные фолликулы, средние

практически отсутствовали. Плотность клеток как в Т-, так и в В-зонах фолликулов была высокой и практически не различалась, в связи с чем граница между зонами хорошо определялась только лишь при иммуногистохимическом исследовании. Обращало на себя внимание значительное расширение В-зон, занимающих до 70 % всей площади фолликула. Светлые центры отмечались в единичных фолликулах. Еще одна особенность селезенки в этой группе – появление в красной пульпе многочисленных мелких скоплений Т-лимфоцитов. При дозе 1,0 Гр в селезенке заметно уменьшался относительный объем белой пульпы и относительное нарастал – красной пульпы. Так,  $V_{\text{отн}}$  белой пульпы – 36 %, красной – 64 %. Уменьшение относительного объема белой пульпы обусловлено преобладанием мелких, редуцированных фолликулов. Крупные и средние фолликулы были единичными. Среди них изредка отмечались фолликулы со светлыми центрами. В мелких фолликулах хорошо выражены периартериальные узкие Т-зоны и менее клеточные В-зоны, окружающие Т-зоны в виде узкой полоски. В красной пульпе плотность расположения лимфоцитов невысокая, а очаговые скопления Т-лимфоцитов немногочисленные.

Таким образом, у животных, облученных к 3-м суткам воспаления и забитых сразу после облучения, в селезенке при дозах 0,1 и 0,5 Гр обнаруживаются гиперпластические процессы в белой пульпе, причем при дозе 0,5 Гр они более выражены, в В-зонах фолликулов преобладают процессы пролиферации на фоне усиливающейся миграции Т-лимфоцитов. При воздействии на организм  $\gamma$ -излучения в дозе 1,0 Гр в селезенке обнаруживаются признаки истощения лимфоидного компонента, как Т-, так и В-клеточного.

При изучении радиационных эффектов в селезенке животных, которых облучали к 3-м суткам воспаления, а выводили из эксперимента на 7-е сутки, можно отметить следующее. По сравнению с контролем при дозе 0,1 Гр в селезенке выявляются признаки гиперплазии белой пульпы, вследствие чего относительные объемы белой и красной пульпы практически не отличаются – соответственно 49 и 51 %. По сравнению с контролем Т- и В-зоны фолликулов густоклеточные, а светлые центры отмечаются не более чем в 10 % случаев. Среди фолликулов преобладают крупные и средних размеров, мелкие отмечаются редко. Красная пульпа негустоклеточная, очаговые скопления Т-клеток единичные. При дозе 0,5 Гр гиперпластические процессы в белой пульпе нарастают, о чем

свидетельствует анализ относительных объемов основных структурных компонентов селезенки. Относительный объем белой пульпы превысил таковой красной пульпы и составил 60 % (красной пульпы – 40 %). Среди фолликулов преобладали крупные, в которых отмечались расширенные В-зоны, занимающие до 70 % всей площади фолликула. Т-зоны располагались периартериально, были густоклеточными. Красная пульпа, по сравнению с контролем, содержала большее количество иммунных клеток, а также многочисленные скопления Т-лимфоцитов. При дозе 1,0 Гр в селезенке четко определяется как белая, так и красная пульпа:  $V_{отн}$  белой пульпы – 52 %, красной – 48 %. Фолликулы белой пульпы разнообразные – от крупных до очень мелких. Преобладали фолликулы крупных и средних размеров. В этих фолликулах четко выявлялись гиперхромные Т-зоны и более светлые В-зоны. Как Т-, так и В-зоны фолликулов занимали по 50 % всей площади фолликула. Обращало на себя внимание обилие фолликулов со светлыми центрами – до 70 %. Красная пульпа была густоклеточной, в ней обнаруживались многочисленные очаговые скопления Т-лимфоцитов.

Таким образом, при облучении животных к 3-м суткам и выведении их из эксперимента на 7-е сутки (отдаленные реакции) при дозе 0,1 Гр в селезенке отмечается гиперплазия как Т-, так и В-зон фолликулов белой пульпы; при дозе 0,5 Гр гиперплазия белой пульпы еще больше усиливается, особенно в В-зонах, усиливается миграция Т-лимфоцитов. При дозе 1,0 Гр гиперплазия белой пульпы также больше, чем в контроле, однако меньше, чем при дозе 0,5 Гр; определяется активная миграция иммунных клеток.

У животных, облученных к 7-м суткам воспаления и выведенных из эксперимента сразу после облучения, при дозе 0,1 Гр отмечается более выраженная в сравнении с контролем гиперплазия белой пульпы, что проявляется в увеличении  $V_{отн}$  до 54 %;  $V_{отн}$  красной пульпы – 46 %. Фолликулы белой пульпы были разных размеров, преобладали крупные и средние, около 30 % всех фолликулов были мелкими. В крупных и средних фолликулах четко определялись как Т-, так и В-зоны, занимающие по 50 % площади фолликула. Т-зоны были густоклеточными, В-зоны – более светлыми. Светлые центры в фолликулах практически не определялись. В мелких фолликулах четко определялись лишь компактные гиперхромные Т-зоны, В-зоны в виде узких полосок дифференцировались от красной пульпы с трудом. Красная пульпа густоклеточная, в ней отмечаются многочисленные очаговые скопления Т-лим-

фоцитов. При дозе 0,5 Гр отмечается выраженная гиперплазия белой пульпы селезенки;  $V_{отн}$  белой пульпы – 64 %, красной – 36 %. Преобладали крупные фолликулы, в которых были расширены В-зоны, занимающие до 60–70 % всей площади фолликулов. Т-зоны были гиперхромными и относительно уменьшенными. Светлые центры отмечались в 10 % фолликулов. Красная пульпа была густоклеточной, содержала многочисленные мелкие очаговые скопления Т-лимфоцитов. При облучении животных в дозе 1,0 Гр в селезенке выражены гиперпластические процессы в белой пульпе;  $V_{отн}$  белой пульпы – 56 %, красной – 44 %. Среди фолликулов отмечались как крупные, так и мелкие редуцированные. Крупных фолликулов насчитывалось до 60 %, мелких – около 30 %. В крупных фолликулах, как правило, имелись светлые центры. Они были небольшими и густоклеточными, с выраженной макрофагальной и плазмодитарной реакцией. Т- и В-зоны в таких фолликулах хорошо определялись и занимали по 50 % всей площади фолликула. Т-зоны были более густоклеточными, а В-зоны – светлыми. Красная пульпа – умеренно клеточная, с многочисленными очаговыми скоплениями Т-лимфоцитов.

Таким образом, у животных к 7-м суткам воспаления немедленный эффект  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр проявляется в гиперпластических процессах в белой пульпе селезенки с гиперплазией как Т-, так и В-зон на фоне активной миграции иммунных клеток; при дозе 0,5 Гр также развиваются выраженные гиперпластические процессы в белой пульпе на фоне активной миграции иммунных клеток с преобладанием пролиферации в В-зонах фолликулов; при дозе облучения 1,0 Гр в селезенке обнаруживаются признаки напряженных пролиферативных процессов в Т- и В-зонах на фоне частичного истощения лимфоидного компонента фолликулов вследствие активной миграции иммунных клеток.

При изучении отдаленных эффектов низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения у животных, облученных к 7-м суткам воспаления и забитых на 14-е сутки воспаления, были отмечены следующие морфологические изменения в селезенке. При дозе 0,1 Гр выявляются более выраженные признаки гиперплазии белой пульпы селезенки по сравнению с контролем;  $V_{отн}$  белой пульпы превысил этот показатель в красной пульпе и составил 57 % ( $V_{отн}$  красной пульпы – 43 %). В белой пульпе преобладали крупные фолликулы (70 % от общего числа), часто отмечались средние и изредка мелкие фолликулы. В крупных и

средних фолликулах расширены как Т-, так и В-зоны, занимающие по 50 % площади фолликула. Светлые центры выявляются в единичных фолликулах, они мелкие и густоклеточные вследствие большого содержания в них плазмобластов и макрофагов. Красная пульпа по сравнению с контролем более густоклеточная, содержит большое количество очаговых скоплений Т-лимфоцитов. При дозе 0,5 Гр отмечается преобладание белой пульпы над красной:  $V_{\text{отн}}$  белой пульпы – 55 %, красной – 45 %. Среди фолликулов отмечались как крупные, так и средние, мелкие были единичными. В крупных и средних фолликулах отмечались гиперхромные периартериальные Т-зоны, занимающие до 50–60 % всей площади фолликула, и более светлые В-зоны. Светлые центры определялись в единичных фолликулах. Красная пульпа более густоклеточная, чем в контроле, с большим числом очаговых скоплений Т-лимфоцитов. При дозе 1,0 Гр отмечается выраженная гиперплазия белой пульпы;  $V_{\text{отн}}$  белой пульпы – 66 %, красной – 34 %. Среди фолликулов белой пульпы преобладали крупные, с хорошо выраженными компактными Т-зонами и широкими В-зонами. Последних было больше – до 70 % всей площади фолликула. Светлые центры определялись в единичных фолликулах. Красная пульпа густоклеточная, содержит многочисленные мелкие скопления Т-клеток.

Таким образом, при облучении к 7-м суткам и выведении из эксперимента на 14-е сутки воспаления при дозе 0,1 Гр в селезенке развиваются выраженные гиперпластические процессы в белой пульпе с гиперплазией как Т-, так и В-зон на фоне активной миграции иммунных клеток; при дозе 0,5 Гр гиперпластические процессы в белой пульпе селезенки менее выражены, с преобладанием пролиферации в Т-зонах фолликулов, также на фоне активной миграции иммунных клеток; при дозе 1,0 Гр в отдаленном периоде в селезенке обнаруживаются признаки напряженных пролиферативных процессов преимущественно в В-зонах фолликулов на фоне активной миграции иммунных клеток.

При хроническом воспалении, по-видимому, вследствие антигенной и медиаторной стимуляции иммунной системы происходит усиление пролиферации в фолликулах селезенки и увеличение миграции иммунных клеток в селезенку, что морфологически проявляется в увеличении объемной доли белой пульпы. При этом в более ранние сроки воспаления имеет место макрофагальная реакция, которая стихает к более поздним сро-

кам, что в известной степени соответствует клеточной динамике очага хронического воспаления [18, 21].

Действие  $\gamma$ -излучения при хроническом воспалении проявляется в стимуляции реакции иммунных клеток при всех изучаемых дозах облучения и во все исследуемые сроки воспаления, за исключением немедленного эффекта дозы 1,0 Гр при облучении к 3-м суткам воспаления. Последнее может объясняться большей дозой облучения, выраженностью лимфоидной реакции в этот срок [18, 22] и, соответственно, чувствительностью к действию радиации, причем именно в виде немедленного ее эффекта.

Вместе с тем качественная перестройка клеточных реакций и характера межклеточных взаимоотношений, имеющая место при хроническом воспалении, по-видимому, видоизменяет ответ иммунной системы в отношении действия ионизирующей радиации и, таким образом, может принципиально изменять как течение хронического воспаления (поскольку составляющая иммунной системы является основной при хроническом воспалении), так и механизмы радиационной защиты организма.

Кроме немедленных, отмечаются отсроченные эффекты радиации на иммунную систему; наблюдается нелинейная дозозависимость радиационного иммунного ответа. В целом прослеживается стимулирующее влияние на иммунную систему малой (0,1 Гр) и промежуточной (0,5 Гр) доз и меньшее по сравнению с ними действие большей дозы (1,0 Гр). При этом в отдаленных эффектах наиболее эффективна доза 0,1 Гр, а при увеличении дозы стимулирующий эффект уменьшается.

#### Выводы

1. Хроническое воспаление характеризуется стимуляцией пролиферации лимфоцитов в фолликулах селезенки и их миграции в селезенку, причем имеет место фазный характер стимуляции с максимумами на 3-й и 14-е сутки воспаления.

2. Низкоинтенсивное  $\gamma$ -облучение приводит к дополнительной стимуляции лимфатической реакции в фолликулах селезенки, причем обнаруживаются как немедленные, так и отсроченные радиационные эффекты.

3. Обнаруживается нелинейная дозовая зависимость радиоиммунного ответа во все исследуемые сроки воспаления, что указывает на сложный характер изменений в иммунной системе при комбинации таких патологических процессов, как хроническое воспаление и низкоинтенсивное  $\gamma$ -облучение.

## Литература

1. Бурлакова Е.В., Голощанов А.Н., Горбунова Н.В. и др. Особенности биологического действия малых доз облучения. Радиационная биология. Радиоэкология 1996; 36, 4: 610–632.
2. Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. К.: Наук. думка, 1990. 215 с.
3. Biological Effects at Low Doses – Models, Mechanisms and Uncertainties. Report to the General Assembly, 48-session of UNSCEAR. Vienna, 12–16 April 1999: 185–272.
4. Гродзинський Д.М. Радиобіологія. К.: Либідь, 2000. 448 с.
5. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1999. 304 с.
6. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 1988. 424 с.
7. Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты. Мед. радиол. и радиац. безопасность 2000; 45, 3: 5–40.
8. Радиочувствительность и мембраны лимфоцитов. Под. ред. Г.Б. Афонинной и В.П. Яценко. К.: Изд. НМУ им. А.А. Богомольца, 2001. 203 с.
9. Motuljak A.P., Tarnavska T.G., Sluchuk V.M. Influence of gamma-ray low doses radiation on the apoptosis of thymocytes of BALB/c mice line. Abstracts of 32 Annual Meeting Eur. Environment. Mutagen Society «DNA Damage and Repair: Fundamental Aspects and Contribution to Human Disorders». Warsaw, 2002: 133.
10. Рябухин Ю.С. Низкие уровни низкоинтенсивного излучения и здоровье: системный подход (Аналитический обзор). Мед. радиол. и радиац. безопасность 2000; 45, 4: 5–45.
11. Dyer R.D. Meeting report. Inflamm. Res. 2002; 51: 071–072.
12. Ames B.N., Swirsky Gold L., Willett W.C. The causes and prevention of cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 92: 5258–65.
13. Murthy S., Winkler J.D. Inflammation and oncogenesis. Inflamm. Res. 2002; 51: 076–076.
14. Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Я. Общая патология человека. М.: Медицина, 1990. Т. 2. 373 с.
15. Пауков В.С., Шлопов Б.В., Ермакова Н.Г. Патологические аспекты хронического воспаления. Архив патол. 1998; 1: 3–10.
16. Клименко М.О., Варваричева О.С. Вплив низькоінтенсивного гамма-випромінювання на хемілюмінесценцію тканин тимуса при хронічному запаленні. Експерим. і клін. медицина 2006; 2: 17–21.
17. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. Пер. с англ. М., 1969. 646 с.
18. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Клеточный состав и экспрессия адгезивных молекул очага хронического гранулематозного воспаления у крыс в динамике. Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. Луганськ, 2004; 9 (62): 27–32.
19. Корнеева Е.А., Клименко В.М., Шхиненко Э.К. Нейрорегуляторное обеспечение иммунного гомеостаза. Л., 1978. 198 с.
20. Нежинская Г.И., Сапронов Н.С. Оценка ритма стимуляции и супрессии лимфоцитов как критерий прогноза действия иммуномодуляторов. Пат. физиол. и эксперим. терапия 2002; 3: 22–25.
21. Ghosh A.K., Hirasawa N., Niki H., Ohuchi K. Cyclooxygenase-2-mediated angiogenesis in carrageenan-induced granulation tissue in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 295: 802–809.
22. Клименко М.О., Онищенко М.І. Вплив низькоінтенсивного  $\gamma$ -випромінювання на клітинний склад вогнища хронічного запалення. Фізіол. журн. 2004; 50, 6: 88–94.

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЕЛЕЗІНЦІ ПРИ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ГАММА-ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

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

На моделі хронічного асептичного карагієнового запалення у щурів показано, що низькоінтенсивне гамма-випромінювання, у тому числі і в малих дозах, значно впливає на морфологічні зміни в селезінці при хронічному запаленні. Показано, що дія гамма-випромінювання при хронічному запаленні виявляється в стимуляції реакції імунних клітин при всіх дозах, що вивчалися, та у всі досліджувані терміни запалення, за винятком негайного ефекту дози 1,0 Гр при опроміненні до 3-ї доби запалення. В цілому виявляється нелінійна дозова залежність радіоімунної відповіді у всі досліджувані терміни запалення, що вказує на складний характер змін в імунній системі при комбінації таких патологічних процесів, як хронічне запалення і низькоінтенсивне гамма-опромінення.

**Ключові слова:** селезінка, низькоінтенсивне гамма-випромінювання, модель хронічного запалення.

## MORPHOLOGICAL CHANGES IN SPLEEN UNDER INFLUENCING LOW DOSE-RATE GAMMA-RADIATION AT CHRONIC INFLAMMATION

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

On the model of chronic aseptic inflammation in rats it is shown that low dose-rate gamma-radiation, including radiation in low doses, significantly effects on morphological changes in spleen at chronic inflammation. It is shown, that action of gamma-radiation at chronic inflammation is expressed in stimulation of immune cells reaction at all studied doses of irradiation and investigated terms of inflammation, except for the immediate effect of dose 1.0 Gr at the irradiation to 3rd day of inflammation. There is nonlinear dose dependence of radioimmune response in all explored terms of inflammation, which indicate on complex character of changes in the immune system at combination of such pathological processes, as chronic inflammation and low dose-rate gamma-irradiation.

**Key words:** spleen, low dose-rate gamma-radiation, model of chronic inflammation.

Поступила 22.09.06



## СОСТОЯНИЕ ВНУТРИМЫШЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У НЕОБЛУЧЕННЫХ И ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**С.С. Островская**

*Днепропетровская государственная медицинская академия  
Институт экспериментальной радиологии НЦРМ АМН Украины, г. Киев*

После моделирования почечной ишемии в миокарде левого желудочка у предварительно облученных крыс сосудистый индекс увеличивается. Сделан вывод о том, что облучение ускоряет развитие атериолосклероза и снижает адаптационную способность терминального русла к изменениям гемодинамики. Использование почечной ишемии в качестве варианта функциональной нагрузки на сердечно-сосудистую систему позволяет в концентрированной форме выявить наличие данного феномена по степени увеличения сосудистого индекса артерий при разных дозах облучения и установить это важнейшее патогенетическое звено лучевого поражения организма.

**Ключевые слова:** облучение, экспериментальная почечная гипертензия, артерии миокарда.

В основу современных представлений о патогенезе многих заболеваний при лучевых поражениях положена роль первичного повреждения камбиальных клеток [1]. В сердечно-сосудистой системе, кроме перицитов – пролиферирующего резерва эндотелия сосудов, таковыми являются гладкомышечные клетки (ГМК), формирующие мышечную оболочку и эластический каркас – главные рабочие структуры стенок сосудов, в том числе артерий [2–4]. Реакция этих клеток на облучение остается не изученной. Известно, что ГМК играют ведущую роль в развитии сосудистого гиалиноза и атериолосклероза при почечной гипертензии, когда в результате длительного повышения тонуса под действием ренин-ангиотензина-II они подвергаются дегенерации [2, 3, 5, 6]. Имеются также данные о том, что в основе заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые доминируют после аварии на ЧАЭС, лежат атерогенные повреждения сосудистой стенки [7]. Логично поэтому рассматривать усугубление атериолосклеротического процесса после облучения как прямое свидетельство повреждения радиацией ГМК артерий. Исходя из сказанного, мы провели сравнительное исследование степени склерозирования внутримышечных артерий сердца у крыс с экспериментальной почечной ишемией без облучения и после предварительного воздействия разных доз ионизирующего излучения.

**Материал и методы.** Использовали 40 белых крыс-самцов породы Вистар с начальной

массой тела 200–230 г. Тридцати животным сдавливали левую почку резиновым кольцом (после оперативного доступа, который осуществляли в состоянии глубокого этиминального наркоза с соблюдением условий антисептики), что вызывает локальную ишемию почечной ткани с последующим развитием синдрома стойкой артериальной гипертензии [8]. Все животные были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой: 1-я – прооперированные без моделирования ишемии почек (контроль); 2-я – прооперированные с моделированием почечной ишемии; 3-я и 4-я – с таковой после предварительного  $\gamma$ -облучения соответственно в дозах 0,5 и 5 Гр. Облучали животных однократно тотально за 3 месяца до операции на установке «Рокус» с кобальтовым источником. Мощность дозы облучения – 0,54 Гр/мин.

Через 15 суток после операции крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом, вскрывали и вычленили сердце. Орган фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и затем обрабатывали по общепринятой методике для приготовления парафиновых срезов толщиной 0,3 мкм, которые после депарафинирования окрашивали по Маллори–Слинченко. Кроме того, фрагменты миокарда левого желудочка фиксировали в смеси 2%-ного параформальдегида и 2,5%-ного глутаральдегида, приготовленной на 0,1М фосфатном буфере pH 7,4 при 4 °C. Материал дофиксировали в 1%-ном растворе  $\text{OsO}_4$  и заливали в эпон и аралдит.

Делали серии полутонких продольных и поперечных срезов миокарда, которые окрашивали толудиновым синим. При помощи окулярной линейки с шагом 1,73 мкм определяли толщину стенки и диаметр просвета артерий различного калибра в разных гистолографических зонах сердца согласно ангиоархитектонике артериального русла, единой в основных чертах для всех млекопитающих, в том числе и для человека [9, 10]. Так, во внутренних пучках миокарда и мясистых трабекулах измеряли артерии калибром до 50 мкм, в циркулярных пучках миокарда – калибром 100–200 мкм, в наружных пучках миокарда желудочка – наиболее крупные ветви коронарных артерий калибром больше 200 мкм. Рассчитывали сосудистый индекс (СИ) – отношение толщины стенки сосуда к диаметру его просвета, с помощью которого оценивали степень развития артериосклероза [11]. Проводили также расчет количества капилляров, приходящихся на один кардиомиоцит (КМЦ).

Полученные данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** На гистологических препаратах артериальная сеть левого желудочка представлена поперечными и продольными срезами сосудов, окруженными соединительной тканью, имеющей в контроле рыхлую структуру. Наиболее высокие значения СИ обнаруживаются в самых мелких артериолах. По мере увеличения калибра артерий СИ снижается (таблица).

*Сосудистый индекс артерий миокарда левого желудочка сердца крыс через 15 суток после моделирования почечной ишемии (n=10)*

Группа животных	Внешний диаметр артерий, (M±m) мкм		
	< 50	100–200	> 200
Контрольная	0,41±0,01	0,20±0,01	0,19±0,05
С гипертензией	0,43±0,28	0,19±0,03	0,18±0,05
Облученных в дозе 0,5 Гр + гипертензия	1,12±0,51*	0,99±0,05*	0,67±0,01*
Облученных в дозе 5 Гр + гипертензия	1,64±0,83*	1,22±0,44*	0,80±0,02*

\* Достоверное отличие от контрольного показателя.

У необлученных животных после моделирования почечной ишемии величины СИ артерий среднего и крупного калибра не меняются. Усредненное значение этого показателя для сосудов мелкого калибра (с внешним диаметром < 50 мкм) также остается практически на уровне контрольного. Однако при этом наблюдается значительная вариабельность толщины стенки и диаметра просвета в отдельно взятых артериолах мелкого размера, в результате чего величины СИ в этих сосудах также варьируют в широком диапазоне. Так, толщина стенки и диаметр просвета

в трех артериолах калибром 15 мкм составляют соответственно 6,12 и 5,32 мкм (СИ = 1,15); 4,30 и 10,00 мкм (СИ = 0,43); 5,79 и 9,05 мкм (СИ = 0,64); в двух артериолах калибром 18 мкм – 4,41 и 8,90 мкм (СИ = 0,50); 2,17 и 13,30 мкм (СИ = 0,16); в двух артериолах калибром 29 мкм – 9,64 и 9,42 мкм (СИ = 1,02); 3,90 и 21,10 мкм (СИ = 0,18). Количество капилляров, приходящееся на 1 КМЦ, увеличивается у этих животных в 3,8 раза (p<0,05) и составляет 1,49±0,02 (в контроле – 0,39±0,06). Отмечается также увеличение размеров КМЦ, что сопровождается уменьшением объема стромальной ткани между пучками мышечных волокон.

У животных, облученных в дозе 0,5 Гр, значения СИ сосудов мелкого, среднего и крупного калибра увеличиваются соответственно в 2,7; 4,9 и 3,5 раза по сравнению с контролем. Феномен вариабельности толщины стенки и диаметра просвета артериол мелкого калибра, характерный для необлученных животных с почечной ишемией, практически отсутствует. Так, только в двух артериолах с внешним диаметром 30 мкм из числа измеренных обнаруживается резкое увеличение диаметра просвета, во всех остальных случаях толщина стенки либо равняется диаметру просвета, либо превышает таковой. Соединительная ткань, окружающая сосуды, подвергается коллагенизации. Численная плотность капилляров на 1 КМЦ остается на уровне исходного показателя и составляет 0,32±0,01 (p>0,05). Имеет ме-

сто мелкоочаговый ишемический некроз КМЦ. У животных, облученных в дозе 5 Гр, СИ артерий увеличивается соответственно калибру в 4,0; 6,1 и 4,2 раза по сравнению с контролем. Среди артериол с внешним диаметром 15 мкм обнаруживаются сосуды с полностью облитерированным просветом. Практически во всех мелких и средних артериолах толщина стенки доминирует над просветом сосуда. Периваскулярная соединительная ткань подвергается интенсивной коллагенизации. Количество капилляров в расчете на 1 КМЦ снижается и составляет

0,22±0,02 ( $p<0,05$ ). Имеют место диффузные очаги ишемического некроза КМЦ в состоянии замещения соединительной тканью.

Таким образом, величины СИ различных ветвей коронарных артерий миокарда левого желудочка свидетельствуют о том, что толщина стенки сосуда по отношению к диаметру его просвета уменьшается по мере увеличения размера сосуда, что характерно как для контрольной, так и для опытных групп животных. Эта закономерность сохраняется, как известно, независимо от органной локализации артерий [2, 12].

Вариабельность этих параметров в артериях мелкого калибра у необлученных животных в условиях возросшей после моделирования почечной ишемии функциональной нагрузки, связанной с развитием гипертензии [5], является, очевидно, структурным отражением высокой пластичности сосудов и их способности к приспособительным перестройкам, обеспечивающим адаптацию кровеносной системы как морфологически уравновешенной конструкции к изменениям гемодинамики [2, 13]. В данном случае адаптационная реакция проявляется в том, что в ответ на облитерацию просвета, обусловленную отложением гиалиновых масс в стенках части артерий терминального русла, происходит расширение просвета других сосудов того же калибра, стенки которых остаются интактными. Благодаря этому процессу общая емкость артерий, питающих капилляры, не уменьшается, а напротив, возрастает. Об этом свидетельствует факт увеличения объемной массы капилляров в миокарде, что создает условия для гипертрофии КМЦ и обеспечивает компенсаторную реакцию сердца, адекватную нагрузке [14].

У облученных животных феномен адаптации терминального отдела артериального русла к усиленной артериальным давлением нагрузке после операции практически отсутствует в результате того, что артерио-

лосклероз развивается одновременно в подавляющем количестве сосудов мелкого калибра, а также в сосудах среднего и крупного калибра. Причем число сосудов, находящихся в состоянии облитерации просвета, прямо пропорционально дозе облучения, что сопровождается снижением емкости питающих артерий и подтверждается данными о редукции капиллярного русла миокарда. Развивающаяся на этом фоне ишемия является, по-видимому, главной причиной функциональной недостаточности КМЦ. Последняя, как известно, характеризуется нарушением в этих клетках процессов внутриклеточной регенерации, их прогрессирующей инволюцией, апоптозом и завершается развитием кардиосклероза [13, 15]. Отсюда следует, что в центре патологической картины, которая наблюдается в миокарде левого желудочка облученных крыс после моделирования почечной ишемии, лежит, очевидно, резко повышенная чувствительность ГМК артерий к действию вазопрессорного фактора почечной этиологии, что усиливает их деградацию и находит отражение в ускоренном развитии артериосклероза [2, 3, 5, 6]. Судя по величинам СИ, этот процесс протекает быстрее в артериях соответственно калибру после облучения: в дозе 0,5 Гр – в 2,7; 4,9 и 3,5 раза; в дозе 5 Гр – в 4,04; 6,1 и 4,2 раза.

### Выводы

Облучение потенцирует развитие артериосклероза и снижает адаптационную способность терминального русла к изменениям гемодинамики. Использование почечной ишемии в качестве варианта функциональной нагрузки на сердечно-сосудистую систему позволяет в концентрированной форме выявить наличие данного феномена по степени увеличения сосудистого индекса артерий при разных дозах облучения и установить это важнейшее патогенетическое звено лучевого поражения организма.

### Литература

1. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 1988: 56–92.
2. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции. Кишинев: Карта молдовеняскэ, 1969. 259 с.
3. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. (Функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981. 312 с.
4. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Пер. с англ. М.: Мир, 1983. Т.3: 281–288.
5. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. 615 с.
6. Захарьевская М.А. Патологическая анатомия сосудистого нефросклероза. М.: Изд. АМН СССР, 1952. 589 с.
7. Atherosclerosis XI/Tds. B. Jacotor, D. Mathe, J.-C. Fruchart. Elsevier Science, 1998. 1204 p.
8. Фефер М.И. К вопросу патогенеза экспериментальной (почечной) гипертензии у крыс: Состояние и регуляция вегетативных функций в здоровых организмах человека и животных. Ч 2. Владимир, 1975: 196–198.
9. Жеденов В.Н. Легкие и сердце животных и человека (в естественно-историческом развитии). Изд. 2-е. М.: Высш. школа, 1961. 477 с.
10. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина, 1987. 288 с.

11. Яргин С. В. Нозологические особенности морфогенеза нефросклероза. Архив. патол. 1986; 7: 55–63.
12. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Пер. с англ. М.: Мир, 1983. Т.4: 6–48.
13. Саркисов Д.С. Сосуды: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. АМН СССР; Л.И. Аруин, А.Г. Бабаева, В.Б. Гельфанд и др. Под ред. Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1987: 295–306.
14. Бродский В.Я. Полиплоидия в миокарде. Компенсаторный резерв сердца. Бюл. эксперим. биол. 1995; 5: 454–459.
15. Непомнящих Л.М., Лушникова Л.Е., Семенов Д.Е. Паренхиматозно-стромальные отношения в миокарде: регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов и развитие диффузного кардиосклероза. Бюл. эксперим. биол. 2001; 102, 6: 103–109.

**СТАН ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИХ АРТЕРІЙ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У НЕОПРОМІНЕНИХ І ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ НИРКОВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**С.С. Островська**

Після моделювання ниркової ішемії лівого шлуночка у попередньо опроміненних щурів судинний індекс збільшується. Зроблено висновок про те, що опромінювання прискорює розвиток артеріосклерозу та знижує адаптаційну здатність термінального русла до змін гемодинаміки. Використання ниркової ішемії як варіанта функціонального навантаження на серцево-судинну систему дозволяє в концентрованій формі виявити даний феномен за ступенем збільшення судинного індексу артерій при різних дозах опромінювання і встановити цю важливу патогенетичну ланку променевого ураження організму.

**Ключові слова:** опромінювання, експериментальна ниркова гіпертонія, артерії міокарда.

**STATE OF INTRAMUSCULAR ARTERIES OF A LEFT CARDIAC VENTRICLE IN NOT-IRRADIATED AND IRRADIATED RATS WITH EXPERIMENTAL RENAL HYPERTENSION (MORPHOMETRIC INVESTIGATION)**

**S.S. Ostrovskaya**

After modeling of renal ischemia in the myocardium of a left ventricle in previously irradiated rats a vascular index (VI) increased. The conclusion is drawn, that irradiation enhances arteriosclerosis development and decreases adaptative ability of terminal bed to hemodynamics changes. Use of renal ischemia as a variant of functional loading on the cardiovascular system allows in concentrated form to reveal presence of a given phenomenon by the stage of increase of arteria VI in different doses of irradiation and to establish this the most important pathogenetic link of lesion of an organism with irradiation.

**Key words:** irradiation, experimental renal hypertension, arteria of myocardium.

Поступила 10.04.06



## СТАН НИРКОВОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ ДИХЛОРИДУ РТУТІ

*В.С. Шпак, Л.В. Романів*

*Одеський державний медичний університет*

На білих безпородних щурах-самцях двох вікових груп (на стадії статевого дозрівання та молодих статевозрілих) вивчали стан ниркового функціонального резерву (НФР) через 7 діб після одноразового підшкірного введення дихлориду ртуті. НФР визначали за умов стимуляції кліренсу креатиніну 3%-вим розчином хлориду натрію у порівнянні з водним навантаженням. Встановлено, що через 7 діб після одноразового введення щурам сулеми у статевозрілих щурів реєструється суттєво більша протеїнурія, нирки зберігають здатність до реалізації НФР.

**Ключові слова:** щури, функція нирок, дихлорид ртуті.

Вивчення вікових особливостей патофізіологічних механізмів ниркової недостатності у дітей є важливою проблемою сучасної медицини [1]. Перебіг захворювань нирок у дітей має певні відмінності у порівнянні з дорослими пацієнтами [2]. У дітей чутливість паренхіми нирки до деяких фармакологічних препаратів є більш високою [3], а ефективність систем захисту ниркового епітелію – низькою, що підвищує імовірність порушень функціонального стану органа [4]. В літературі є окремі повідомлення про інформативність методики визначення стану ниркового функціонального резерву в діагностиці характеру ушкодження нирок в клінічних умовах та при вивченні патогенезу експериментальної патології нирок [5, 6].

Метою даної роботи було дослідження ниркового функціонального резерву у статевонезрілих щурів через 7 діб після одноразового введення розчину дихлориду ртуті.

**Матеріал і методи.** Експеримент виконано на білих безпородних щурах-самцях, яких за віком розподілили на дві групи по 24 тварини в кожній: 1-ша – тварини на стадії статевого дозрівання (вік 5–7 тижнів); 2-га – молоді статевозрілі щури (вік 3,0–3,5 місяців). Усім тваринам вводили розчин дихлориду ртуті підшкірно в дозі 0,04 мг/кг маси тіла. Протягом 7 діб після введення солі ртуті тварин утримували на стандартному раціоні. Для визначення ниркового функціонального резерву кожную групу тварин розподілили на дві підгрупи по 12 тварин у кожній. В одній підгрупі щурів кожної групи проводили водне навантаження, в іншій – навантаження 3%-вим розчином хлориду натрію (осмоляльність розчину 1050 мосмоль на 1 кг  $H_2O$ ). Із експерименту тварин виводили декапітацією під легкою ефірною анестезією.

Для біохімічного аналізу отриманих зразків сечі і плазми крові застосовували наступні методи: кріоскопічний метод визначення осмоляльності плазми крові і сечі з використанням осмометра 3D3 (США); фотометричний метод визначення концентрації креатиніну плазми і сечі в реакції з пікриновою кислотою, білка в сечі в реакції із сульфосаліциловою кислотою, неорганічних фосфатів плазми і сечі в присутності молібденового реактиву на спектрофотометрі СФ-46 (Росія).

Показники діяльності нирок розраховували відповідно до описаних в літературі методик [7]. Статистичний аналіз результатів проводили з використанням критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Результати досліджень реакції нирок щурів, які зазнали впливу дихлориду ртуті (сулеми) на водне і водно-сольове навантаження, наведені в табл. 1. Величина діурезу у статевозрілих тварин на 40 % менша, ніж у статевонезрілих. У той же час при навантаженні сольовим розчином цей показник у статевонезрілих щурів більш ніж в 2,5 рази перевищує аналогічний параметр у статевозрілих. Подібна динаміка спостерігається при обчисленні показників відносного діурезу. Аналіз вмісту осмотично активних речовин (ОАР) і концентрації креатиніну в зразках сечі показав, що при водному навантаженні вони у тварин 2-ї групи є більшими, ніж у статевонезрілих. Темпи видалення нирками щурів ОАР і креатиніну при застосуванні водного навантаження не мають суттєвих міжгрупових відмінностей. Рівні концентрації білка в сечі та його екскреції у статевозрілих щурів значно вищі, ніж у тварин 1-ї групи, як і показники вмісту неорганічних фосфатів у сечі та їх екскреції. При введенні розчину хлори-

*Реакція нирок щурів на навантаження водою і сольовим розчином через 7 діб після введення дихлориду ртуті в дозі 0,04 мг/кг ( $M \pm m$ )*

Параметри	Водне навантаження		Навантаження сольовим розчином	
	статевоне-зрілі щури	статевозрілі щури	статевоне-зрілі щури	статевозрілі щури
Маса тіла, г	47±2	103±4	45±3	105±7
Діурез, мл на 100 г/год	2,5±0,2	1,8±0,2*	2,8±0,3	1,1±0,1 <sup>#</sup>
Відносний діурез, %	93±8	54±7 <sup>#</sup>	101±10	37±2 <sup>#</sup>
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	157±10	264±13 <sup>#</sup>	709±31	742±29
Екскреція ОАР, мосмоль на 100 г/год	0,38±0,04	0,43±0,03	1,73±0,16	0,91±0,07 <sup>#</sup>
Креатинін сечі, мкмоль/л	972±37	1527±42 <sup>#</sup>	1309±39	2513±51 <sup>#</sup>
Екскреція креатиніну, мкмоль на 100 г/год	2,3±0,1	2,8±0,2	3,1±0,2	2,4±0,2*
Білок сечі, мг/л	12±1	89±5 <sup>#</sup>	20±3	167±12 <sup>#</sup>
Екскреція білка, мг на 100 г/год	0,031±0,002	0,135±0,010	0,052±0,004	0,174±0,011 <sup>#</sup>
Фосфати сечі, ммоль/л	1,73±0,09	9,31±0,29 <sup>#</sup>	10,31±0,17	12,95±0,33 <sup>#</sup>
Екскреція фосфатів, мкмоль на 100 г/год	4,07±0,22	14,5±0,4 <sup>#</sup>	24,3±0,9	19,7±0,5 <sup>#</sup>

*Примітки:* 1. Кількість щурів – по 12.

2. \*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,05$  у порівнянні зі статевонезрілими щурами.

ду натрію темпи виведення нирками ОАР у статевонезрілих тварин удвічі вищі, ніж у статевозрілих, у той час як концентрація креатиніну у перших є у 2 рази меншою. Проте кількість креатиніну, що видалється нирками тварин 2-ї групи, є достовірно меншою, ніж у статевонезрілих щурів. Отже, ознаки протеїнурії у тварин 2-ї групи носять більш виражений характер, про що свідчить висока концентрація протеїну в сечі і найвищі показники його екскреції нирками. В умовах навантаження тварин сольовим розчином вміст неорганічних фосфатів у сечі статевозрілих тварин більш високий, однак максимального значення величини ниркової

екскреції цих сполук досягають у статевонезрілих щурів.

При співставленні показників функціонального стану нирок, що були отримані із використанням кліренс-методів (табл. 2), встановлено, що величина кліренсу креатиніну у щурів 2-ї групи в умовах водного навантаження є трохи більшою, ніж у статевонезрілих тварин і, на відміну від щурів 1-ї групи, суттєво не збільшується під впливом навантаження розчином хлориду натрію. Обчислення стандартизованих на 1 мл клубочкового фільтрату даних екскреції білка підтверджує, що рівень протеїнурії в групі статевозрілих щурів є найбільшим. Додамо, що

*Стан ниркового функціонального резерву щурів на навантаження водою і сольовим розчином через 7 діб після введення дихлориду ртуті в дозі 0,04 мг/кг ( $M \pm m$ )*

Параметри	Водне навантаження		Навантаження сольовим розчином	
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	статевонезрілі щури	статевозрілі щури
Кліренс креатиніну, мкл/хв	209±19	247±11*	364±26	262±19 <sup>#</sup>
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	(2,7±0,2)×10 <sup>-2</sup>	(2,9±0,2)×10 <sup>-2</sup>	(8,9±0,3)×10 <sup>-2</sup>	(7,1±0,2)×10 <sup>-2*</sup>
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	(1,9±0,1)×10 <sup>-3</sup>	(10,3±0,5)×10 <sup>-3#</sup>	(2,3±0,2)×10 <sup>-3</sup>	(14,6±0,7)×10 <sup>-3#</sup>
Стандартизована екскреція фосфатів, мкмоль/мл	0,31±0,01	0,96±0,05 <sup>#</sup>	0,83±0,03	1,44±0,06 <sup>#</sup>

\*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,05$  у порівнянні зі статевонезрілими щурами.

даний показник у тварин 2-ї групи перевищує аналогічний параметр у статевонезрілих щурів за умов водного і водно-сольового навантаження відповідно в 5 і 7 разів. У свою чергу, розрахунки значень стандартизованої екскреції фосфатів підтверджують наявність вагомих ниркових втрат цих речовин у щурів 2-ї групи не тільки при застосуванні водного навантаження, але і при введенні сольового розчину.

Отже, можна стверджувати, що, по-перше, через 7 діб після одноразового введення дихлориду ртуті реакція нирок статевозрілих щурів і щурів, що знаходяться на етапі статевого дозрівання, у відповідь на водне і водно-сольове навантаження зберігає певні особливості, що залежать від віку тварин. Зокрема, у тварин 1-ї групи незалежно від виду навантаження втрата нирками рідини є більш істотною, при тому що використання сольового розчину супроводжується також зростанням абсолютного і стандартизованого на 1 мл фільтрату показників екскреції ОАР на тлі зниження концентрації креатиніну в сечі. По-друге, як відомо, темпи видалення нирками білка і неорганічних фосфатів є важливими маркерами ступеня пошкодження ренальної паренхіми в умовах клінічних і експериментальних досліджень функціонального стану органа [7]. Міжгрупове співставлення величин виведення їх нирками свідчить про більш виражений нефротоксичний ефект сулеми в групі статевозрілих тварин. Проведені розрахунки вказують на більшу інформативність кліренс-методів стосовно стану ниркового транспорту протеїнів і неорганічних фосфатів, адже високі рівні абсолютної екскреції фосфатів у тварин 1-ї групи в умовах навантаження сольовим розчином не підтверджуються при стандартизації показника до 1 мл клубочкового фільтрату. По-третє, одним із основних об'єктів уваги є зрушення значень кліренсу креатиніну у тварин різних вікових груп, що відбувається під впливом сольового розчину у порівнянні з водним навантаженням. Тому стимулюючий вплив сольового розчину на величину кліренсу креатиніну у статевонезрілих щурів є важливим аргументом на користь висновку про наявність ниркового функціонального резерву у цієї вікової групи. В той же час відсутність певних змін кліренсу креатиніну у статевозрілих щурів вказує на блокування в даній віковій групі механізмів, що зумовлюють включення ниркового функціонального резерву.

Сукупність наведених аргументів не суперечить уяві про нирковий функціональний резерв як інтегральний показник стану функціональної активності діючої популяції неф-

ронів [8]. Виходячи із сказаного, можна дійти висновку, що через 7 діб після введення сулеми тваринам, які не досягли статевої зрілості, реєструється наявність ниркового функціонального резерву при мінімальному прояві токсичного ураження нирок. З іншого боку, відсутність стимулюючого ефекту сольового розчину стосовно показників кліренсу креатиніну у статевозрілих щурів збігається із явними ознаками пошкодження каналцевого відділу нефрону тварин цієї групи – протеїнурією і фосфатурією. Однак осморегулююча функція нирок у ссавців незалежно від віку є однією з пріоритетних функцій нирок [6].

Отже, рівноцінність ниркових втрат ОАР в групах тварин, у яких зареєстровані суттєві відмінності токсичного впливу ртуті на діяльність нирок, вказує на певну суперечність результатів дослідження. Можна погодитись з думкою, що при оцінці ураження нирок ксенобіотиками різної хімічної природи необхідно спиратися на більш інтегральні критерії функціонального стану органа, тому що здатність нирки збільшувати швидкість клубочкової фільтрації не є достатньою для оцінки ступеня пошкодження нирок. Згідно з даними [9], визначальна роль у видаленні ОАР з кінцевою сечею на фоні хоча б помірного ураження проксимального сегмента нефрону належить дистальному відділу каналця. Активність роботи транспортних систем дистальних сегментів дистального каналця багато в чому зумовлює швидкість ренального кліренсу мінеральних і органічних ОАР [10]. Фінальний етап формування таких фізіологічних механізмів каналцевого відділу нефрону у ссавців різних біологічних видів співпадає із становленням репродуктивної системи організму [11]. Також відомо, що величина концентрації креатиніну в сечі людини сягає значень, властивих для дорослих осіб, після завершення процесів статевого дозрівання [12]. Разом із тим осморегулююча система нирок підлітків є досить вразливою до дії несприятливих екологічних факторів [13].

Результати наших досліджень свідчать, що у щурів 1-ї групи об'єм діурезу є істотно вищим, ніж у щурів 2-ї групи, при тому що концентрація креатиніну в сечі незалежно від виду навантаження є мінімальною. Надаючи перевагу висновку про те, що ступінь індукованих сулемою патологічних змін нефрону є більш значним у тварин 2-ї групи, логічно припустити, що ефективність процесів зворотного всмоктування ОАР і рідини в дистальних сегментах нефрону у щурів 1-ї групи менша, ніж у статевозрілих щурів. Думка про рівноцінність токсичного впливу ртуті на

проксимальні і дистальні відділи нефрону щурів молодшого віку експериментально не підтверджується, оскільки чітка маніфестація загальноновизнаних критеріїв ушкодження органа знайдена тільки в групі статевозрілих тварин. Тому навіть незначні порушення іонами ртуті проксимальних нефроцитів у статевозрілих тварин молодшої вікової групи можуть привести до перевантаження незрілих дистальних систем реабсорбції і збільшення ниркових втрат води та ОАР.

### Література

1. Dieguez S., Ayuso S., Brindo M. et al. Renal functional reserve evaluation in children with a previous episode of hemolytic uremic syndrome. *Nephron Clin. Pract.* 2004; 97, 3: 118–122.
2. Sasai-Takedatsu M., Kojima T., Taketani S. et al. Urinary trehalase activity is a useful marker of renal proximal tubular damage in newborn infants. *Nephron* 1995; 70, 4: 443–448.
3. Kusuhabara H., Sekine T., Utsunomiya-Tate N., Tsuda M., Kojima R. Molecular cloning and characterization of a new multispecific organic anion transporter from rat brain. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 13675–80.
4. Gupta A., Gupta A., Nigam D. et al. Profile of reactive oxygen species generation and antioxidative mechanisms in the maturing rat kidney. *J. Appl. Toxicol.* 1999; 19, 1: 55–59.
5. Гоженко А.І. Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок. *Укр. біохім. журн.* 2002; 74, 4а: 96.
6. Гоженко А.І., Доломатов С.И., Романив Л.В., Доломатова Е.А. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс. *Нефрология* 2003; 7, 2: 82–85.
7. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Алтайск. кн. изд-во, 1972. 199 с.
8. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8, 2: 14–34.
9. Гоженко А.І. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Черновцы, 1987. 368 с.
10. Kim G.H., Han J.S., Kim Y.S. et al. Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27, 1: 42–47.
11. Jones D.P., Chesney R.W. Development of tubular function. *Clin. Perinatol.* 1992; 19, 1: 33–57.
12. Tsuda M., Hasunuma R., Kawanishi Y., Okazaki I. Urinary concentrations of heavy metals in healthy Japanese under 20 years of age: a comparison between concentrations expressed in terms of creatinine and of selenium. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 1995; 20, 1: 53–64.
13. Гоженко А.І., Доломатов С.И., Зубкова Л.П. и др. Влияние приема янтарной кислоты на функциональное состояние почек у детей, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующих излучений. *Нефрология* 2004; 8, 1: 51–55.

### СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОРАЗОВОГО ВВЕДЕНИЯ ДИХЛОРИДА РТУТИ

**В.С. Шпак, Л.В. Романив**

На белых беспородных крысах-самцах двух возрастных групп (на стадии полового созревания и половозрелых) изучали состояние почечного функционального резерва (ПФР) через 7 суток после однократового подкожного введения дихлорида ртути. ПФР определяли в условиях стимуляции клиренса креатинина 3%-ным раствором хлорида натрия по сравнению с водной нагрузкой. Установили, что через 7 суток после однократового введения сулемы у половозрелых крыс регистрируется существенно большая протеинурия, почки сохраняют способность к реализации ПФР.

**Ключевые слова:** крысы, функция почек, дихлорид ртути.

### STATE OF A RENAL FUNCTIONAL RESERVE AT SEXUALIMMATURE RATS AFTER DISPOSABLE INTRODUCTION DICHLORIDE MERCURY

**V.S. Shpak, L.V. Romaniv**

Condition of the renal functional reserve (RFR) studied at white not purebred rats males in two age groups: at a stage of puberty youth sexualimmature rats in 7 day after disposable hypodermic introduction dichloride mercury. Presence RFR defined under conditions of stimulation clearance creatinine 3 % a solution of chloride of sodium in comparison with water loading. It is established, that in 7 day after disposable introduction of corrosive sublimate, in youth sexualimmature rats essential growth proteinuria is registered, kidneys keep ability to realization RFR.

**Key words:** rats, function rens, dichloride mercury.

Поступила 17.04.06



## ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА УРОВЕНЬ ЭНТРОПИИ КОЛМОГОРОВА–СИНАЯ ПО ЭЭГ КРЫС

**О.Ю. Майоров, О.В. Вязовская\***

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

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*Институт медицинской информатики и телемедицины, г. Харьков*

*\*НИИ биологии, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

Установлены диапазоны значений энтропии Колмогорова–Синяя (эКС) корковых и лимбико-ретикулярных образований мозга крыс в условиях свободного поведения в состоянии спокойного бодрствования. Исследована реакция эКС на острый иммобилизационный стресс. Выявлено стойкое увеличение эКС в корковых и лимбико-ретикулярных образованиях мозга в условиях хронического эмоционального стресса. На фоне изменений под влиянием хронического эмоционального стресса свойств нейродинамических систем в условиях иммобилизации выявлена парадоксальная реакция в виде снижения уровня эКС, что отражает снижение устойчивости, срыв адаптационных механизмов. Сделан вывод, что эКС является объективным показателем для количественной оценки индивидуальной устойчивости нейродинамических систем в условиях стресса.

**Ключевые слова:** эмоциональный стресс, ЭЭГ, иммобилизация, нелинейный анализ.

Ключевым аспектом проблемы эмоционального стресса являются его церебральные механизмы. В то же время исследования ЭЭГ коррелятов формирования эмоционально-стрессового состояния, вызывающего стойкие изменения функционального состояния системной нейродинамики, немногочисленны [1–4]. Что касается центральных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу, то они освещены в единичных работах [4–7].

Ранее нами на модели «стресса ожидания» методами спектрального и корреляционного анализа ЭЭГ было исследовано изменение функционального состояния структур лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса в процессе формирования хронического эмоционального стресса. Проводилось также исследование изменения системной деятельности в условиях эмоционального стресса на основе применения математического аппарата многомерного линейного спектрального анализа ЭЭГ [8–10]. Это позволило выявить нейрофизиологические корреляты поведенческого и висцерального компонентов устойчивости [5, 7]. Однако в последнее десятилетие фундаментальными исследованиями в области прикладной математики убедительно доказано, что линейные процессы являются только частным случаем нелинейной динамики. Это утверждение в полной мере относится к ЭЭГ [11]. Процессы самоорганизации, лежащие в основе адаптации к эмоциональному стрессу, нахо-

дят отражение на ЭЭГ [12]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что здоровый мозг имеет хаотическую динамику функционирования, которая присуща интегративной деятельности мозга [11–13]. Важно определить уровень хаоса, характерный для тех или иных церебральных процессов в норме и при патологии. В рамках системы NeuroResearcher для компьютерной ЭЭГ нами был разработан пакет прикладных программ – NeuroResearcher-Chaos, который позволяет оценить эти свойства мозга с помощью математических методов детерминистского хаоса [14].

Исследования ЭЭГ методами детерминистского хаоса немногочисленны и довольно противоречивы. По нашему мнению, это связано с отсутствием устоявшихся методик анализа, в то же время на результаты существенно влияет большое число параметров, среди которых частота дискретизации ЭЭГ-сигнала, выбор метода и качество определения задержки (delay), величина эпохи анализа ЭЭГ, анализ суммарной ЭЭГ или ее отдельных частотных диапазонов [15].

Работ, посвященных исследованию нейродинамических систем мозга крыс в условиях эмоционального стресса, нам найти не удалось.

В данной работе приведены результаты оценки одного из ключевых параметров детерминистского хаоса по ЭЭГ, характеризующего поведение динамических систем

мозга во времени [16, 17] – энтропии Колмогорова–Синая (эКС).

**Материал и методы.** Исследования проведены в остром и хроническом эксперименте на 19 половозрелых крысах-самцах линии Вистар 6-месячного возраста. За 5–6 дней до регистрации ЭЭГ животным стереотаксическим методом имплантировали нихромовые электроды диам. 0,1 мм в лаковой изоляции. Стереотаксические координаты определяли по атласам E. Fivkova, J. Marsal и de J. Groot [19, 20]. ЭЭГ регистрировалась монополярно с референтным «усредненным» электродом по D. Goldman [21], каждое событие записывалось в течение 120 с. Были использованы симметричные корковые и лимбико-ретикулярные отведения (Ар : L : Н): корковые – фронтальные (–2 : 2 : 1,5), сенсомоторные (2 : 3,9 : 2), парietальные (5 : 2,5 : 3) и окципитальные (6,5 : 3 : 2,5); лимбико-ретикулярные – миндалевидный комплекс (1 : 3 : 7,8), дорсальный гиппокамп, поле СА1 (2 : 1 : 3,4), ретикулярная формация среднего мозга (ретикулярное ядро покрывки) – 5 : 1,8 : 7,3. ЭЭГ регистрировалась 16-канальным электроэнцефалографом фирмы «Medicor» (Венгрия), вводилась в компьютер с помощью 16-канального аналого-цифрового преобразователя фирмы «Advantech» с частотой дискретизации 200 Гц на канал и 12-разрядным разрешением. Для нелинейного анализа ЭЭГ выбирали безартефактные стационарные участки ЭЭГ длительностью 35–40 с. Управление энцефалографом и нелинейный многомерный анализ ЭЭГ осуществляли с помощью системы компьютерной ЭЭГ NeuroResearcher'2005 [10, 14]. Энтропия Колмогорова–Синая  $h$  вычислялась на основании спектра показателей Ляпунова и определялась как усредненная по фазовому пространству сумма положительных показателей Ляпунова  $S_m$ . Для хаотических аттракторов  $h$  положительна, это критерий хаоса [16]. Для вычисления задержки (delay), которая существенно влияет на вычисление эКС, был использован разработанный нами метод определения задержки с помощью оценки размеров осей восстановленного в фазовом пространстве аттрактора [15].

Для формирования устойчивого эмоционально-стрессового состояния использовали модель иммобилизационного стресса. Животных подвергали иммобилизации в течение 5 дней по 5 часов ежедневно. Регистрация ЭЭГ проводилась на 1-й и 5-й день стрессования до и через 2,5 часа после начала иммобилизации. Реакцию на иммобилизацию оценивали относительно значений эКС в свободном поведении до начала иммобилизации, то есть относительно исходного состоя-

ния и хронического стресса (на 5-й день иммобилизации). Для оценки индивидуально-типологических особенностей поведения интактных животных и их реакции на пребывание в условиях хронического эмоционального стресса оценивали нейроэтологические параметры в тесте «открытое поле» [18] до начала моделирования стресса и на 5-й день – перед записью ЭЭГ.

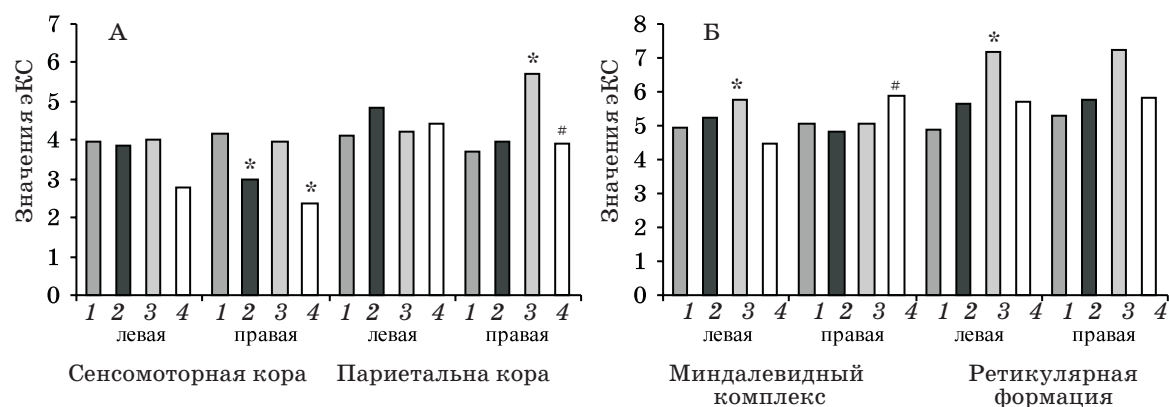
Локализацию электродов верифицировали, для разрушения ткани мозга использовали прибор ЭЛД-1. Достоверность различий исследуемых показателей оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона–Манна–Уитни.

**Результаты.** В корковых областях в исходном состоянии наибольшее значение эКС характерно для правой сенсомоторной коры ( $4,19 \pm 0,63$ ) и обеих окципитальных областей полушарий (COL  $4,52 \pm 0,65$ ; COR  $4,49 \pm 0,45$ ); более низкие значения характерны для фронтальных областей полушарий (CFRL  $3,14 \pm 0,36$ ; CFRR  $3,27 \pm 0,36$ ). В структурах лимбической системы наиболее высокий уровень эКС выявлен в правом дорсальном гиппокампе ( $5,67 \pm 0,89$ ), правом миндалевидном комплексе ( $5,06 \pm 0,36$ ) и правом ретикулярном ядре покрывки ( $5,27 \pm 0,59$ ), рисунок.

Следует отметить асимметрию этого показателя в исходном состоянии – значения эКС в дорсальном гиппокампе, миндалине и ретикулярной формации среднего мозга справа выше соответственно на 11,8; 2,2 и 7,6 %. В корковых областях полушарий значения эКС, напротив, слева несколько выше, чем справа: во фронтальной области на 4,1 %, в парietальной области на 11,0 %. В сенсомоторной области значения эКС на 6,38 % выше справа, чем слева.

В условиях острого эмоционального стресса через 2,5 часа от начала первой иммобилизации наблюдается выраженное увеличение эКС в левой фронтальной и парietальной областях (на 18,0 и на 17,4 % соответственно) и левой затылочной коре (на 7,5 %). При этом в правой сенсомоторной коре выявлено достоверное значительное снижение эКС на 39,2 %: с ( $4,19 \pm 0,63$ ) до ( $3,01 \pm 0,63$ ),  $p < 0,05$ . В структурах лимбической системы выявлено незначительное увеличение эКС в обоих дорсальных гиппокампах (на 2,6 и 0,9 %) и левом миндалевидном комплексе (на 6,3 %). Увеличение эКС происходит в обоих ретикулярных ядрах покрывки (на 15,3 и 9,3 %).

Тестирование подопытных крыс в «открытом поле» после пребывания в условиях длительной иммобилизации выявило изменения поведения, характерные для развития



Энтропия Колмогорова-Синая (эКС) крыс в условиях острого и хронического эмоционального стресса в структурах мозга, в которых наблюдались достоверные изменения:

А – корковые области, Б – подкорковые структуры: 1 – интактные крысы (в состоянии спокойного бодрствования), контроль; 2 – в условиях острого эмоционального стресса под влиянием иммобилизации; 3 – под влиянием хронического эмоционального стресса; 4 – в состоянии иммобилизации на фоне хронического стресса (\*  $p < 0,005$ ; #  $p < 0,01$ )

хронического эмоционально-стрессового состояния, аналогичные ранее полученным [22].

Для исследования стойких изменений, сформированных под влиянием хронического эмоционального стресса, была проведена оценка уровня эКС после 4-дневной иммобилизации. Было установлено, что хронический эмоциональный стресс значительно влиял на параметры нейродинамических систем мозга крыс, что нашло объективное отражение на ЭЭГ и в уровне эКС исследуемых областей мозга. Значительное увеличение эКС происходит в левой и правой фронтальных областях коры (на 39,4 и 38,2 % соответственно) по сравнению с исходным уровнем (при остром стрессе только на 18,0 и –1,95 %), в правой затылочной коре на 15,6 %. Наиболее сильно эКС увеличивается в правой париетальной области (на 53,8 %) по сравнению с исходным уровнем (при остром стрессе только на 6,2 %). Правая сенсомоторная область практически перестает реагировать на иммобилизацию – уровень эКС почти восстанавливается по сравнению с острым стрессом, он только на 5,5 % ниже исходного.

В то же время увеличение эКС под влиянием хронического эмоционального стресса, вызванного длительной иммобилизацией, характерно для лимбических структур левого мозга. Так, эКС левого дорсального гиппокампа увеличилась на 14,4 % по сравнению с исходным уровнем (при остром стрессе только на 2,6 %), в левом миндалевидном комплексе – на 16,6 % по сравнению с исходным уровнем (при остром стрессе только на 6,3 %). Еще более выраженные изменения происходят в правом и левом ретикулярных ядрах покрышки (на 46,7 и 37,8 % соответственно) по сравнению с исходным уровнем (при остром стрессе только на 15,3 и 9,3 %).

В состоянии иммобилизации на фоне хронического стресса наблюдалось уменьшение значений эКС практически во всех корковых отделах. В обеих фронтальных областях полушарий значения эКС снизились на 64,6 и 87,1 % соответственно по сравнению с уровнем эКС в условиях хронического эмоционального стресса (по сравнению с исходным уровнем только на 18,3 и 35,3 %). В сенсомоторной коре уровень эКС продолжал снижаться слева и справа на 40,7 и 78,9 % соответственно. В париетальной и затылочной коре уровень эКС достоверно снизился только справа (на 47,0 и 58,1 % соответственно). В лимбико-ретикулярных структурах снижение эКС наблюдается в обоих дорсальных гиппокампах (на 18,1 и 18,7 %) и ретикулярных ядрах покрышки (на 26,6 и 25,0 %). В то же время в левом миндалевидном комплексе уровень эКС уменьшился (на 29,4 %), а в правом – незначительно увеличился (на 16,9 %).

**Обсуждение результатов.** Энтропия Колмогорова-Синая, ее еще называют динамическая энтропия, определяется как информационное содержание временных рядов; служит метрической оценкой степени хаотичности системы; средней оценкой, по которой информация производится системой; оценкой, по которой текущая информация относительно системы потеряна. Положительная, конечная эКС – доказательство того, что временной ряд и лежащий в его основе динамический феномен хаотичны. эКС позволяет оценить количество информации, которое необходимо для прогноза поведения динамической системы в будущем. Другими словами, можно определить временной интервал, на основании которого делается прогноз. Использование метода [15] позволило

значительно повысить надежность и повторяемость результатов и, как следствие, дало возможность получить диапазон значений эКС по ЭЭГ исследуемых структур мозга крыс, который характерен для интактных животных в состоянии спокойного бодрствования. Эксперименты с иммобилизацией показали надежность эКС для оценки динамических систем мозга, осуществляющих организацию определенных функций высшей нервной деятельности. Так, «обездвиживание» животных привело к резкому уменьшению уровня эКС в сенсомоторной области. Это согласуется с результатами оценки нелинейных параметров ЭЭГ во время исследования произвольных движений человека [23, 24]. Исходя из этого, можно сделать заключение, что оценка эКС в состоянии спокойного бодрствования и ее изменение в условиях моделирования эмоционального стресса (в более широком смысле – различных состояний) позволяет определять локализацию нервного субстрата высших функций, таких как мотивационное возбуждение, эмоциональное состояние, эмоциональное выражение, память. Подтверждением этого является выявленное в наших опытах увеличение уровня эКС в парietальной области, лимбических структурах (например, в миндалине), в ретикулярной формации среднего мозга в условиях эмоционального стресса, что совпадает с данными, полученными при исследовании эмоций у людей и животных [25–27]. Что касается участия миндалины в формировании эмоционально-стрессовых реакций и длительно удерживаемых состояний, то на этот счет в литературе имеется множество доказательств [2, 28, 29]. Ранее также было изучено и описано вовлечение лимбико-ретикулярных структур мозга в церебральные механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу [1, 9].

Умеренное повышение уровня эКС, выявленное в некоторых областях полушарий и структурах лимбико-ретикулярного комплекса системы в условиях острого эмоционального стресса, можно интерпретировать как активацию защитных механизмов, отражение процессов формирования адаптивной активности, то есть приспособления к новым условиям, а именно к состоянию иммобилизации. В условиях эмоционального напряжения у интактных животных повышаются возможности самоорганизации, увеличивается способность к формированию упорядоченных адаптивных диссипативных структур и, следовательно, способность к адаптации.

Хронический эмоциональный стресс вызывает еще более значительное повышение уровня эКС, что отражает стадию мобилиза-

ции защитных механизмов, по-видимому, уже на пределе возможностей животного. Это предположение косвенно подтверждается характером реакции на иммобилизацию на фоне измененного под влиянием хронического эмоционального стресса состояния мозга. Происходит резкое снижение эКС, в некоторых образованиях даже ниже уровня, характерного для интактных животных. Это может свидетельствовать также об активации механизмов самоограничения, характерных для нелинейных динамических систем мозга, когда параметры этих систем достигают предельных значений. Кроме того, снижение оптимального уровня хаоса, который обеспечивает готовность мозга генерировать новую адаптивную активность, обуславливает снижение способности к формированию упорядоченных адаптивных диссипативных структур и, следовательно, способности к адаптации, вызывает сбой механизмов регуляции, отражает «срыв» механизмов адаптации и возникновение процессов торможения.

Уровень эКС, по-видимому, может являться показателем индивидуальной устойчивости нейродинамических систем в условиях эмоционального стресса.

Таким образом, нелинейный параметр – эКС сигнала ЭЭГ является объективным показателем оценки изменения динамических характеристик ключевых корковых и лимбико-ретикулярных структур мозга, которые принимают участие в формировании адаптивных процессов в условиях острого и хронического эмоционального стресса.

#### Выводы

1. Установлены диапазоны значений энтропии Колмогорова–Синяя (эКС) по ЭЭГ в симметричных областях полушарий головного мозга и структурах лимбико-ретикулярного комплекса для крыс в состоянии спокойного бодрствования в условиях свободного поведения.

2. Энтропия Колмогорова–Синяя по ЭЭГ у крыс в состоянии спокойного бодрствования в условиях свободного поведения имеет региональные и межполушарные различия: наиболее высокие значения характерны для правой сенсомоторной коры и обеих окципитальных областей полушарий. В структурах лимбической системы наиболее высокий уровень эКС выявлен в правом дорсальном гиппокампе, правом миндалевидном комплексе и правом ретикулярном ядре покрышки. В корковых областях значения эКС выше слева, в лимбико-ретикулярных – справа.

3. В условиях острого эмоционального стресса, вызванного относительно кратко-



временной иммобилизацией, более выраженное увеличение эКС происходит в корковых областях левого полушария (во фронтальной и париетальной областях), чем в структурах лимбико-ретикулярного комплекса. Отсутствие двигательной активности приводит к значительному снижению эКС в правой сенсомоторной коре.

4. Длительная иммобилизация сопровождается значительным повышением уровня эКС в условиях свободного поведения, что отражает стойкие изменения параметров нейродинамических систем мозга крысы, по-видимому, характерных для хронического эмоционального стресса.

5. Иммобилизация на фоне стойких изменений параметров нейродинамических

систем мозга крысы, характерных для хронического эмоционального стресса, вызывает срыв адаптации, включение механизмов нелинейного ограничения, что проявляется в парадоксальном снижении величины эКС в исследуемых корковых и лимбико-ретикулярных образованиях головного мозга.

6. Уровень эКС по ЭЭГ может служить индикатором вовлечения тех или иных областей мозга в процесс формирования острого и хронического эмоционального стресса.

7. Оценка эКС по ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования и ее изменение в условиях моделирования эмоциональных стрессов позволяет выявлять структуры, которые вовлекаются при формировании стойкого эмоционально-стрессового состояния.

### Литература

1. Мамедов А.М. Корреляционные показатели электроэнцефалограммы головного мозга при эмоциональном стрессе. Баку, 1978. 129 с.
2. Mayorov O.Yu., Vedjiaev F.P. Neurophysiologic mechanisms of the emotional stress forming in the modeled «anticipation stress». Second World Congress of Neuroscience. 1987, August 16–21. Budapest: 31.
3. Sudakov K.V. Effects of acute emotional stress on the brain and autonomic variables. Baillieres Clin. Neurol. 1997; Jul., 6 (2): 261–274.
4. Юматов Е.А., Салиева Р.М. Физиологические свойства эндогенных олигопептидов, повышающих устойчивость к эмоциональному стрессу. Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова 1993; 43, 2: 318–325.
5. Mayorov O.Yu. Neurophysiological correlates of individual resistance under emotional stress (according to the data of EEG multivariate spectral analysis). 19th Annual Meeting European Brain and Behavior Society, 1987; August 23–25. Yugoslavia, Novi Sad, 1987: 112–114.
6. Sudakov K.V., Coghlán J.P., Kotov A.V. et. al. Delta-sleep-inducing peptide sequels in the mechanisms of resistance to emotional stress. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1995; 771: 240–251.
7. Майоров О.Ю. Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988. 45 с.
8. Майоров О.Ю., Глухов А.Б. Системный подход к моделированию работы лимбической системы в условиях экспериментального эмоционального стресса: способы оценки адекватности модели. Матер. Междунар. сов.-амер. Павловск. конф. «Эмоции и поведение: системный подход». М., 1984: 185–187.
9. Майоров О.Ю. Новый многомерный вторичный показатель ЭЭГ (ЭСКoГ) для количественной оценки некоторых фундаментальных свойств интегративной деятельности мозга в условиях эмоционального стресса: Эмоциональный стресс: физиологические и медико-социальные аспекты. Харьков: Прапор, 1990: 35–42.
10. Mayorov O. Yu. Multidimensional approach for evaluation of system activity of the brain by EEG. Technology and Informatics. IOS Press 2002; 90: 61–65.
11. Elbert T., Ray W.J., Kowalik Z.J. et. al. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. Phys. Rev. 1994; 74, 1: 1–47.
12. Jensen B.H. Nonlinear dynamics and quantitative EEG analysis. EEG Clin. Neurophysiol. 1996; Suppl. 45: 39–56.
13. Palus M. Nonlinear dynamics in the EEG analysis: Disappointments and perspectives. In: Rapp P.E., Pradhan N., Sreenivasan R. (eds.) Nonlinear Dynamics and Brain Functioning. Nova Science Publishers, 1999. 437 p.
14. Mayorov O. Yu., Fritzsche M. et al. New neurodiagnostics technology for brain research on the basis of multivariate and nonlinear (deterministic chaos) analysis of EEG. Proceedings of 2nd Europ. Congress «Achievements in space medicine into health care practice and industry». Berlin, 2003: 157–166.
15. Майоров О.Ю., Глухов А.Б., Фенченко В.Н. Реализация метода задержки с помощью оценки размеров осей восстановленного в фазовом пространстве аттрактора. Журн. клин. информ. и телемед. 2006; 3: 35–47.
16. Grassberger P., Procaccia I. Estimation of Kolmogorov Entropy from a Chaotic Signal. Phys. Rev. 1983; 28: 2591–93.
17. Kantz H., Schreiber T. Nonlinear Time Series Analysis. N.Y.: Cambridge University Press, 2000. 304 p.
18. Walsh R., Cammins R. The open-field test: A critical review. Psych. Bull. 1976; 83: 482–504.
19. Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. 387 с.
20. de Groot J. The rat forebrain in stereotaxic coordinate. Transcr. R. Noth. Acad. 1969; 52: 1–48.

21. Goldman D. The clinical use of the «average» reference electrode in monopolar recording. EEG and clin. Neurophysiol. 1950; 2: 209–212.
22. Vyazovska O.V. The effects of chronic immobilization on neuroetological parameters in the «open-field test» in rats. 9th Multidisciplinary Intern. Conf. Biolog. Psychiatry «Stress and Behavior». Psychopharmacology and Biological Narcology 2005; 2–3: 907.
23. Dushanova J. Does the Kolmogorov entropy give more information about the organization of the voluntary movement? Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. 2001; 26 (1–2): 93–96.
24. Popivanov D., Dushanova J. Non-linear EEG dynamic changes and their probable relation to voluntary movement organization. NeuroReport 1999; 10: 1397–1401.
25. Aftanas L.I., Lotova N.V., Koshkarov V.I. et. al. Nonlinear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent. Neuroscience Letters 1997; 226(1): 13–16.
26. Natarajan K., Acharya U.R., Alias F. et.al. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. Biomed Eng Online 2004; Mar 16; 3.1: 7.
27. Майоров О.Ю., Вязовская О.В. Применение методов нелинейного анализа ЭЭГ (детерминистского хаоса) для оценки состояния церебральной нейродинамики в условиях хронического иммобилизационного стресса у крыс: Матер. научн.-практ. конф. «Компьютерная медицина'2005». Клин. информ. и телемед. Харьков, 2005; 2, 1: 149.
28. Davidson R.J., Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. Trends in Cognitive Sciences 1999; 3, 1: 112–124.
29. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: Медицина, 1984. 232 с.

#### ВПЛИВ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ НА РІВЕНЬ ЕНТРОПІЇ КОЛМОГОРОВА–СІНАЯ ПО ЕЕГ ЩУРІВ

О.Ю. Майоров, О.В. Вязовська

Встановлені діапазони значень ентропії Колмогорова–Сіная (еКС) коркових і лімбіко-ретикулярних формувань мозку щурів в умовах вільної поведінки у стані спокійного неспання. Досліджена реакція еКС на гострий імобілізаційний стрес. Виявлено стійке підвищення еКС у коркових і лімбіко-ретикулярних формуваннях мозку в умовах хронічного емоційного стресу. На тлі змінених під впливом хронічного емоційного стресу властивостей нейродинамічних систем в умовах імобілізації встановлена парадоксальна реакція – зниження рівня еКС, що відображає зниження стійкості, зрив адаптаційних механізмів. Зроблено висновок, що еКС є об'єктивним показником кількісної оцінки індивідуальної стійкості нейродинамічних систем в умовах стресу.

**Ключові слова:** емоційний стрес, ЕЕГ, імобілізація, нелінійний аналіз.

#### INFLUENCE OF ACUTE AND CHRONIC EMOTIONAL STRESS ON KOLMOGOROV–SINAY ENTROPY OF THE RATS' EEG

О.Ю. Майоров, О.В. Вязовская

The range of Kolmogorov-Sinay entropy (KSe) in the cortex and key limbic-reticular brain formations was stated for rats under free behaviour conditions in the state of sound wakefulness. The KSe response to acute immobilization stress was investigated. The KSe stable increase was stated in the cortical and subcortical brain formations that could be an indicator of a new state of the brain that is typical for the chronic emotional stress. Under immobilization conditions against the chronic emotional stress background there was a paradoxical response in the form of the KSe degree decreasing that might reflect resistance lowered and a breakdown of adaptive mechanisms. It is concluded that KSe degree is a valid parameter of quantitative estimation for individual resistance of neurodynamic systems under stress conditions.

**Key words:** emotional stress, EEG, immobilization, nonlinear analysis.

Поступила 31.05.06

## СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены показатели окислительно-антиоксидантного гомеостаза на фоне обезболивания эфиром, кетамин, пропофол, тиопенталом натрия, а также при хирургической травме на фоне тех же видов обезболивания в эксперименте. Установлен односторонний характер изменений продуктов перекисидации как при анестезии тиопенталом натрия, кетамин, пропофол, так и при моделировании хирургической травмы с проведением анестезии теми же анестетиками. Анестезия пропофол в меньшей степени приводит к активации процессов ПОЛ в крови, сохраняя активность АО-ферментов.

**Ключевые слова:** окислительно-антиоксидантный гомеостаз, хирургическая травма, анестезия, стресс.

Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) – общая универсальная реакция клеток на экстремальные воздействия. Известна сигнальная роль активации ПОЛ в механизмах запуска стресс-реакции живой системы при различных экстремальных воздействиях, что расценивается как патогенетически необходимый начальный этап процесса [1].

Хирургическая травма – программируемый стресс, следствием которого являются известные и хорошо изученные нарушения деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, нейроэндокринной, выделительной систем, метаболические нарушения [2, 3]. Чрезмерная стрессорная реакция, возникающая уже в дооперационном периоде под влиянием основного и сопутствующих заболеваний, интоксикации, нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного состояний, гиповолемии и психоэмоционального напряжения, во время оперативного лечения еще более возрастает и приводит к высокому уровню нейроэндокринной напряженности [4]. Хирургическая травма многокомпонентна. Вклад в активацию процессов ПОЛ непосредственно воздействия хирургической травмы и анестезиологического пособия не изучены.

Повреждающему действию продуктов ПОЛ противостоит сложная многокомпонентная физиологическая система антиоксидантной защиты, которая обеспечивает связывание и модификацию радикалов, предупреждает их образование или разлагает перекиси. Механизм действия отдельных звеньев антиоксидантной защиты различен. Для полноценного обеспечения «безопасности» клеток от токсического действия продуктов перекисидации необходимы четкое

взаимодействие и достаточная активность всех компонентов антиоксидантной защиты. Определение ключевых антиоксидантных ферментов для оценки общего состояния антиоксидантных систем (АОС) вполне правомерно, поскольку, кроме прямого действия, они влияют на неферментативные реакции, регулируя их интенсивность, инактивируя продукты цепной реакции и тем самым уменьшая возможность разветвления цепей [5].

Целью настоящего исследования явилось выяснение роли различных компонентов хирургической травмы в дисбалансе окислительно-антиоксидантного гомеостаза.

**Материал и методы.** Опыты проведены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 220–240 г. Моделью операционной травмы служила лапаротомия и дальнейшее послойное ушивание раны. Животные были разделены на восемь групп по шесть в каждой. Для изучения влияния анестезиологического пособия на уровень продуктов перекисидации и активность антиоксидантных ферментов животным 1-й группы проводили эфирный наркоз, животным 2, 3 и 4-й групп внутривенно вводили следующие анестетики: тиопентал натрия в дозе 15 мг/кг, кетамин в дозе 7 мг/кг, пропофол в дозе 7–10 мг/кг соответственно. Для изучения влияния хирургического вмешательства как компонента хирургической травмы животным остальных групп проводили лапаротомию с дальнейшим послойным ушиванием раны: 5-й – под эфирным наркозом (группа сравнения), 6-й – анестезия тиопенталом натрия, 7-й – кетамин, 8-й – пропофол в аналогичных дозах. Кроме того, исследовали интактных крыс.

Забор крови проводился у животных 1–4-й групп в стадии хирургического сна, 5–

8-й групп – после лапаротомии и послойного ушивания раны. Определяли диеновые ко-ньюгаты (ДК) и ТБК-активные продукты [6]. Параллельно в эритроцитах определяли активность ключевых ферментов АОС – супер-оксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат) [6].

Опыты осуществляли в соответствии со Статутом Украинской ассоциации по биоэтике (1992), требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, директивами Совета Европейского экономического товарищества по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Полученные данные обрабатывали статистически с применением t-теста Стьюдента [7].

**Результаты и их обсуждение.** Концентрация продуктов ПОЛ у intactных животных составила: ДК плазмы – ( $6,34 \pm 0,21$ ) мкМ/мл, ДК эритроцитов – ( $3,38 \pm 0,24$ ) мкМ/мл, ТБК-активных продуктов плазмы – ( $0,48 \pm 0,04$ ) нМ/мл и ТБК-активных продуктов эритроцитов – ( $1,57 \pm 0,76$ ) нМ/мл.

После проведения животным анестезии эфиром, тиопенталом натрия, кетамин, пропофолом концентрации ДК плазмы значительно увеличились (рис. 1): ДК плазмы соответственно в 2,9; 5,9; 4,8 и 6,1 раза; ДК эритроцитов – соответственно в 3,9; 4,9; 3,4 и 4,8 раза.

Концентрация ТБК-активных продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов также была увеличенной при введении большинства анесте-

тиков (рис. 2): в плазме эти показатели увеличивались в 1,8; 3,3; 4,3 и 4,1 раза соответственно; в эритроцитах увеличение обнаружилось во 2–4-й группах в 5,1; 1,5 и 3,6 раза соответственно.

Активность СОД в крови intactных животных составила ( $0,38 \pm 0,01$ ) усл.ед., Кат – ( $3,64 \pm 0,09$ ) усл.ед. При введении эфира, тиопентала натрия, кетамина активность СОД достоверно снижалась и составила 25,0; 51,3 и 42,1 % от уровня intactных животных (рис. 3, а). В 4-й группе (введение пропофола) достоверных изменений активности СОД не выявлено.

Активность Кат выросла на 54,9 % при введении пропофола. На фоне введения других анестетиков отмечалась тенденция к увеличению активности фермента (рис. 3, б).

На следующем этапе исследовали процессы ПОЛ в крови экспериментальных животных при лапаротомии на фоне введения различных анестетиков (рис. 4).

В группе сравнения (анестезия эфиром) концентрация ДК плазмы составила ( $19,12 \pm 1,45$ ) мкМ/мл, ДК эритроцитов – ( $28,01 \pm 3,10$ ) мкМ/мл, ТБК-активных продуктов ПОЛ плазмы – ( $1,04 \pm 0,04$ ) мкМ/мл, ТБК-активных продуктов ПОЛ эритроцитов – ( $1,66 \pm 0,04$ ) нМ/мл.

Концентрация ДК плазмы достоверно повышалась во всех группах: на 139 % при анестезии тиопенталом натрия, на 130 %

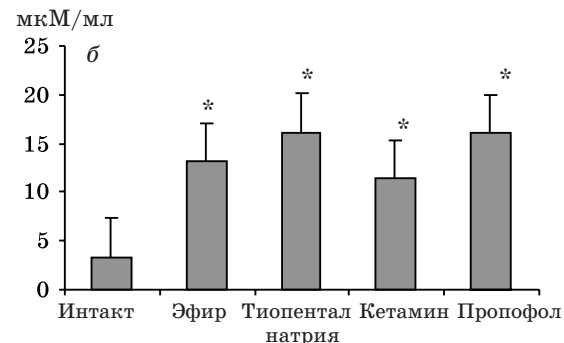
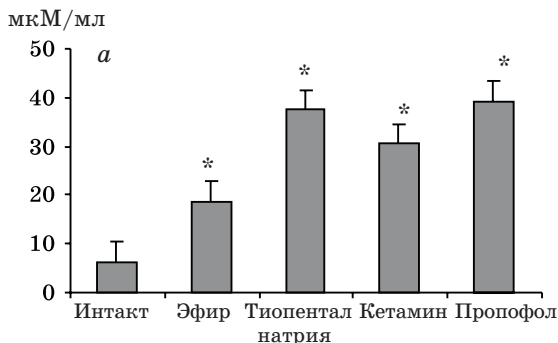


Рис. 1. Содержание ДК плазмы (а) и эритроцитов (б) у крыс при введении различных видов анестетиков. Здесь и на рис. 2 и 3 \* достоверность различий с группой intactных животных (95 %),  $p < 0,05$

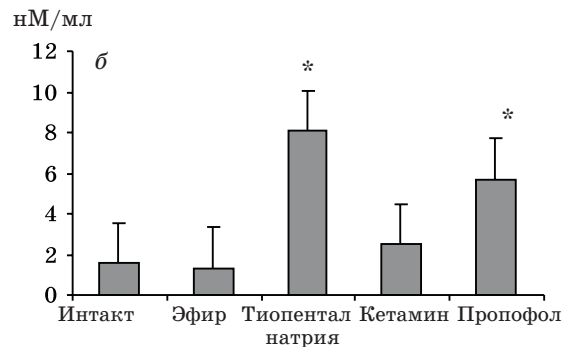
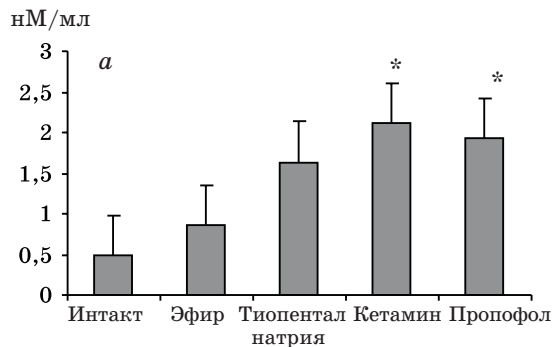


Рис. 2. Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ плазмы (а) и эритроцитов (б) у крыс при введении различных видов анестетиков





Рис. 3 Активность СОД (а), Кат (б) в крови крыс при введении различных анестетиков

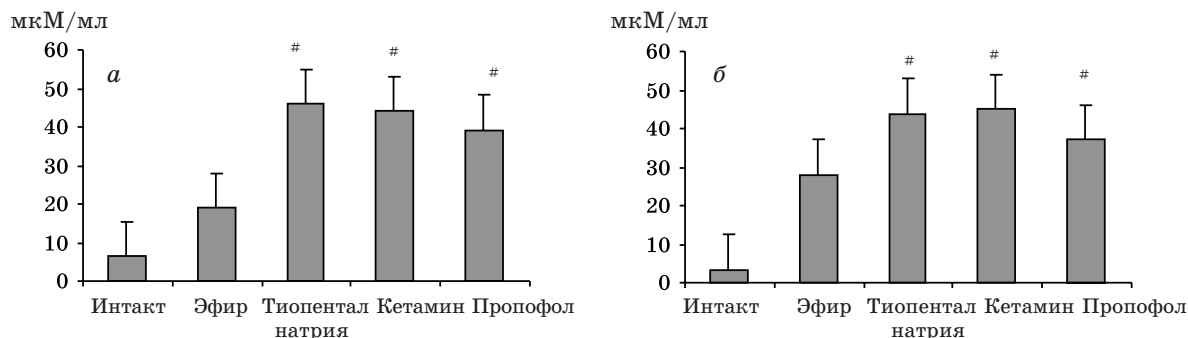


Рис. 4. Содержание ДК плазмы (а) и эритроцитов (б) у крыс при лапаротомии и различных видах обезболивания.

Здесь и на рис. 5, 6 # достоверность различий с группой сравнения (95 %),  $p < 0,05$

при анестезии кетаминном и на 105 % при анестезии пропофолом (рис. 4, а). Динамика изменений уровня ДК эритроцитов была аналогичной: увеличение на 56, 60 и 32 % относительно группы сравнения соответственно (рис. 4, б).

Концентрация ТБК-активных продуктов ПОЛ плазмы при анестезии тиопенталом натрия оставалась в пределах значений, полученных в группе сравнения (рис. 5, а). При анестезии кетаминном и пропофолом уровень ТБК-активных продуктов ПОЛ плазмы увеличивался на 118 и 135 % относительно группы сравнения. Концентрация ТБК-активных продуктов ПОЛ эритроцитов была достоверно выше во всех исследуемых группах: на 71, 83 и 104 % превышала показатели группы сравнения (рис. 5, б).

Уровень активности СОД при лапаротомии с применением различных видов обезболивания достоверно не отличался от такового группы сравнения – лапаротомия под эфирным наркозом (рис. 6, а). Резко снизилась активность СОД во всех экспериментальных группах относительно интактных животных (рис. 6, а). Изменения активности Кат были разнонаправленными (рис. 6, б). При анестезии тиопенталом натрия активность фермента снижалась на 56,4 %, при анестезии пропофолом – увеличивалась на 32 % относительно группы сравнения и не изменялась при анестезии кетаминном.

Таким образом, исследованиями установлены значительная активация свободно-радикальных процессов и снижение антирадикальной защиты при использовании ши-

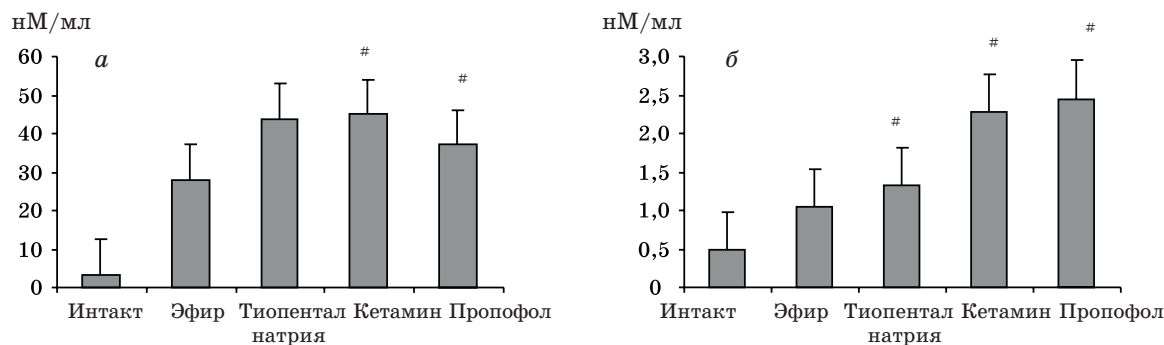


Рис. 5. Содержание ТБК-активных продуктов плазмы (а) и эритроцитов (б) у крыс при лапаротомии и различных видах обезболивания

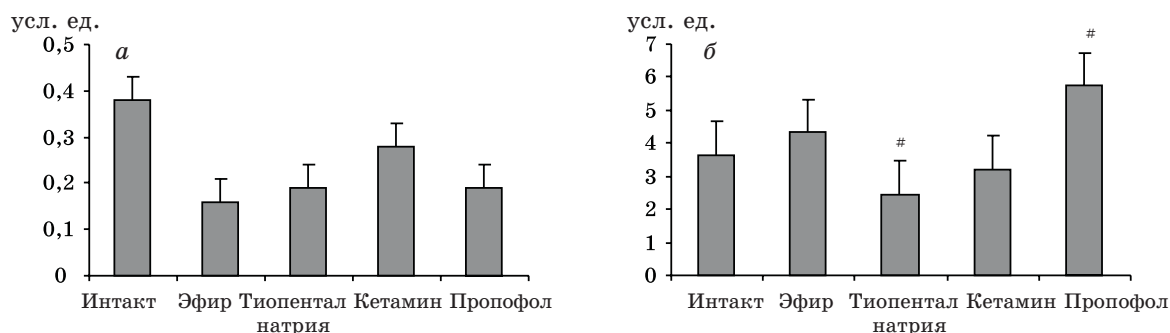


Рис. 6. Активність СОД (а), Кат (б) в крові крыс при лапаротомії і введенні різних анестетиків

роко применяемых анестетиков: тиопентала натрия, кетамин, пропофол. Анализ вклада компонентов хирургической травмы в дисбаланс окислительно-антиоксидантного гомеостаза позволяет заключить, что активация процессов ПОЛ и снижение активности антиоксидантных ферментов возникают на этапе проведения анестезиологического пособия. В дальнейшем хирургическое вмешательство радикально не изменяет процессы ПОЛ и уровень антиоксидантной защиты. Видимо, анестетики, являясь ксенобиотиками, могут сами усиливать процессы ПОЛ и снижать антиоксидантные возможности организма [8].

#### Литература

1. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
2. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма. Физиология адаптационных процессов. М.: Медицина, 1986: 421–422.
3. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М.: Медицина, 1991. 320 с.
4. Костюченко А.Л., Дьяченко П.К. Внутривенный наркоз и антинаркотики. СПб.: Деан, 1998: 102–110.
5. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 135 с.
6. Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.Н. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб.: Мед. изд-во, 2001: 64–69.
7. Герасевич В.А. Компьютер для врача. СПб.: БХВ-Петербург, 2004. 512 с.
8. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободнорадикальное повреждение ДНК и апоптоз. Лікування та діагностика 2001; 4: 8–13.
9. Звягинцева Т.В., Желнин Е.В., Герман К.Б. Свободнорадикальные процессы в патогенезе стресса. Клін. та експерим. патол. 2004; III, 2(2): 313–315.

#### СТАН ОКИСЛЮВАЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ ТРАВМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман

Вивчені показники окислювально-антиоксидантного гомеостазу при знеболюванні кетаміном, пропофолом, тіопенталом натрію, а також при хірургічній травмі на тлі тих самих видів знеболювання в експерименті. Встановлений однаковий характер змін як при анестезії тіопенталом натрію, кетаміном, пропофолом, так і при моделюванні хірургічної травми з анестезією тими самими анестетиками. Анестезія пропофолом в меншому ступені призводить до активації процесів ПОЛ у крові та зберігає активність АО-ферментів.

**Ключові слова:** окислювально-антиоксидантний гомеостаз, хірургічна травма, анестезія, стрес.

#### STATE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT PROCESSES UNDER SURGICAL TRAUMA IN EXPERIMENT

T.V. Zvyagintseva, K.B. German

It was researched, in the experiment, the indices of oxidant-antioxidant homeostasis against a background of ether, ketamin, propofol, thiopental sodium anesthesia and against a background of the same kinds of anesthesia under surgical trauma. It was established the one-way character of peroxide products changes both under ketamin, propofol, thiopental sodium anesthesia and under modelling of surgical trauma of the same kinds of anesthesia. Propofol narcosis conserve antioxidant enzymes activity.

**Key words:** free radical processes, surgical trauma, anesthesia, stress.

Поступила 08.09.06

## ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ

**Н.М. Кононенко**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Порушення репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка при гастральних виразках пов'язані зі зміною місцевої імунної системи, що виявлялося порушенням Т-клітинної ланки імунітету, зниженням активності й інтенсивності фагоцитарної функції поліморфно-ядерних лейкоцитів, уповільненням динаміки їх поглинальної здатності. При цьому активізувалося перекисне окиснення ліпідів у крові на фоні недостатньої антиоксидантної активності крові і слизової оболонки шлунка.

**Ключові слова:** виразка шлунка, імунна система, репарація, перекисне окиснення ліпідів.

Останніми роками досягнуті успіхи у вивченні патогенезу виразкової хвороби. У зв'язку з виявленням *Helicobacter pylori* визначена її роль в ульцерогенезі, однак єдиної точки зору з цього питання немає [1]. Мало дослідженими є механізми загоєння виразки і процеси репаративної регенерації [2]. В процесі репаративної регенерації виявляється єдність запалення, регенерації і фіброзу – власне кажучи, нерозривних компонентів цілісної тканинної реакції на uszkodження [3]. Кожна з фаз причинно-наслідкового ланцюга готує і запускає наступну, визначаючи інтенсивність і поширеність її реалізації. Аутореалізація на кожному етапі безупинно здійснюється за допомогою міжклітинних взаємодій. Кінцевою метою цієї «автоматичної» реакції є ліквідація uszkodження, тобто максимальне анатомічне відновлення тканини з мінімальними в даних умовах функціональними втратами. Очевидною є необхідність вивчення усіх фаз складного процесу репаративної регенерації при виразковій хворобі і факторів, що впливають на цей процес. Доведено активну участь імунної системи організму в репаративних процесах [3], але місцева імунна система шлунка при виразковій хворобі не вивчалася. В останні роки з'явилися повідомлення про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові при виразковій хворобі. У зв'язку з цим метою даного дослідження було морфологічне дослідження характеру репаративної регенерації слизової оболонки шлунка (СОШ) при експериментальній гастральній виразці і встановлення участі місцевої імунної системи шлунка, антиоксидантних систем (АОС) крові і СОШ в репаративних процесах при виразці.

**Матеріал і методи.** Досліди проведено на 60 нелінійних щурах-самцях масою (200±10) г. Тварин утримували в стандартних умо-

вах віварію. Щури були розподілені на контрольну і дослідну групи (по 30 у кожній). Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). У щурів дослідної групи відтворювали хронічну виразку шлунка за Окабе [4]. В якості контролю використовували несправжньооперованих тварин. Зрізи біоптатів забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксиною сумішшю за ван Гізона, альціановим синім, проводили ШІК-реакцію [5]. За допомогою толудинового синього виявляли і підраховували тканинні базофілі, приймаючи до уваги ступінь їх дегрануляції. Для виявлення ДНК препарати забарвлювали галоціанін-хромовоокислими квасцями за Sandritter [6]. Для видалення РНК зрізи попередньо інкубували в розчині кристалічної рибонуклеази. В біоптатах із країв виразки і рубця проводили кількісне визначення ДНК за допомогою однохвильової цитоспектрофотометрії на фотометрі «Opton» (Німеччина). Клітини зі вмістом (плоїдністю) за період 1–2 та 2–3 с розглядали як клітини в G<sub>1</sub>-періоді; 3–4 с – у S-періоді, 4–5 с – у G<sub>2</sub>-періоді мітичного циклу [7]. Кількісну оцінку лімфоцитів, плазмоцитів, полінуклеарних лейкоцитів, еозинофілів, макрофагів і фібробластів у СОШ проводили в забарвлених гематоксиліном і еозином препаратах стереометричним методом за допомогою окулярної виміральної сітки Г.Г. Автандилова [8]. Кількість міжепітеліальних лімфоцитів (МЕЛ) розраховували на 1000 епітеліальних клітин СОШ. Вивчали показники клітинного імунітету: Т-лімфоцити за Jondal, активні Т-лімфоцити за Wybran, теофілінстійкі і теофілінчутливі Т-лімфоцити за Shore [9]. Фагоци-

тарну активність поліморфно-ядерних лейкоцитів виявляли за методом Г.І. Підпригори [9, 10]. З показників ПОЛ визначали концентрацію гідроперекисів ліпідів, рівень малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометричним методом [11]. Активність Cu/Zn-супероксиддисмутази (Cu/Zn-СОД) в еритроцитах і біоптаті з країв виразки досліджували хемілюмінесцентним методом [11]. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Гістологічно у тварин дослідної групи на 3-й день експерименту виразковий дефект характеризувався великими вогнищами некрозу в дні виразки, він був інфільтрований фібрином, еозинофілами й нейтрофілами з домішкою лімфоцитів і макрофагів. В епітелії періульцерозної ділянки спостерігали дуже низький відсоток ДНК-синтезуючих клітин у S (синтетичному) і G<sub>2</sub> (постсинтетичному) періодах клітинного циклу (таблиця), що свідчило

Т-клітинної ланки імунітету свідчило підвищення кількості Т-лімфоцитів і їх теофілін-чутливої субпопуляції в 1,5 рази, зниження вмісту активних Т-лімфоцитів у 2 рази в порівнянні з контролем. Нами виявлено зниження активності й інтенсивності фагоцитарної функції поліморфно-ядерних лейкоцитів, уповільнення динаміки їхньої поглинальної здатності.

У запальному інфільтраті СОШ виявлена велика кількість нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів – клітин, що сприяють очищенню дна виразки від некротичних мас. Серед тканинних базофілів переважали максимально дегранульовані. За даними літератури, це свідчить про вивільнення біологічно активних речовин (БАР) – тканинного гістаміну і серотоніну, які підтримують запальну реакцію в зоні виразкового дефекту [12]. Установлено, що при виразці шлунка значно зростала концентрація продуктів ПОЛ у крові: вміст гідроперекисів ліпідів збільшувався

*Показники синтезу ДНК в епітеліальних клітинах, місцевої імунної системи періульцерозної зони, ПОЛ в крові й АОС крові і СОШ при виразці шлунка у щурів (n=10) (S±s<sub>x</sub>)*

Показник	Контроль	Дослід			
		3-тя доба	28-ма доба		
Середня плоїдність ядер	3,5±0,2	5,7±0,4*	3,9±0,5		
Процент ДНК-синтезуючих клітин	59	28	45		
Об'ємна частка лімфоцитів	2,1±0,4	16,0±0,2*	7,2±0,8*		
Об'ємна частка плазматичних клітин	8,6±1,8	9,4±0,7	9,0±1,5		
Кількість МЕЛ	56,2±4,3	75,3±2,8*	84,0±2,1*		
Ступінь дегрануляції базофілів	7,4±1,5	15,1±0,9*	8,0±1,0		
МДА, мкмоль/л	3,9±0,2	7,1±0,3*	4,1±0,8		
Гідроперекиси ліпідів, од/мл	1,4±0,2	3,6±0,3*	2,3±0,2		
СОД еритроцитів, од. на 1 мг Нб	18,4±1,9	9,2±1,7*	некроз 7,0±0,9*	ерозії 13,2±0,7*	репарація 17,9±1,6
СОД в біоптаті з країв виразки, од. на 1 мг білка	10,0±0,8	5,3±0,6*	15,1±0,9*		

\*p<0,05.

про недостатнє розмноження клітин. На спотворення регенерації вказувало порушення плоідності і поява пара- і гетероплоїдних ядер. Зміни місцевої імунної системи шлунка стосувалися всіх трьох лімфоїдних утворень: лімфоцитів і плазмоцитів СОШ, лімфоїдних фолікулів і МЕЛ, що свідчило про активацію Т-клітинної ланки імунітету. Об'ємна частка лімфоцитів зростала в порівнянні з контролем у 7,6 рази, об'ємна частка плазматичних клітин не змінювалася, кількість МЕЛ підвищувалася в 1,3 рази в порівнянні з контролем. Кількість лімфоїдних фолікулів була зовсім невеликою. Про порушення

в 2,6 рази, МДА – в 1,8 рази в порівнянні з контролем, а АОС пригнічувалася: знижувалася активність еритроцитарної Cu/Zn-СОД у 2 рази, СОД у біоптаті з країв виразки в 1,9 рази в порівнянні з контролем. У ході експерименту (на 28-й день) регенерація епітелію здійснювалася досить повно: збільшувалася кількість ДНК-синтезуючих клітин, при цьому в шлунковому епітелії середня плоідність ядер нормалізувалася і переважала фаза диференціації. Нами відзначена активація місцевої імунної системи: збільшення кількості і розмірів лімфоїдних фолікулів, зростання кількості МЕЛ, висока об'ємна ча-



стка лімфоцитів, підвищення вмісту активних Т-лімфоцитів. При вивченні клітинного складу слизової оболонки періульцерозної зони виявлено зменшення числа еозинофілів, збільшення відсотка максимально і помірно гранульованих тканинних базофілів, з чим пов'язане зниження вмісту вільних БАР. Відзначено зменшення вмісту гідроперекисів ліпідів і МДА в крові, однак при збереженні в дні виразки деструктивних процесів ці показники залишалися підвищеними. Нами показана різна динаміка активності СОД у процесі загоєння виразки в порівнянні з початковими величинами (таблиця). Більш виражене зниження активності даного ферменту в еритроцитах було у тварин, у яких при гістологічному дослідженні, поряд із грануляційною тканиною, виявлені вогнища некрозу. Якщо вогнищ некрозу не було виявлено, а грануляційну тканину покривав однорядний незрілий епітелій, то зниження активності ферменту було помірним. При повній епітелізації виразкового дефекту активність СОД не відрізнялася від такої в контролі. У біоптаті після загоєння виразки активність СОД підвищилася в 1,5 рази в порівнянні з контролем.

Отже, при виразці шлунка в ранній термін (3-тя доба від початку експерименту) в періульцерозній зоні переважали деструктивно-запальні зміни СОШ і знижувалися регенераторні процеси, що супроводжувалося зниженням числа ДНК-синтезуючих клітин. Порухувалася місцева імунна система шлунка (знижувалася об'ємна частка плазматичних клітин, МЕЛ) і фагоцитарна функція

поліморфно-ядерних лейкоцитів, підтримувався високий рівень тканинного гістаміну, про що свідчила велика кількість дегранульованих тканинних базофілів. При вивченні процесів ПОЛ була виявлена активізація ПОЛ у крові на фоні недостатньої антиоксидантної активності крові і СОШ. В міру загоєння виразки зростало число ДНК-синтезуючих клітин, збільшувалася кількість МЕЛ і лімфоїдних клітин, показники ПОЛ при цьому знижувалися, а АОС – підвищувалися. Нами відзначена залежність консолідації виразки від ступеня зменшення активності СОД – ферменту, що бере участь у антиоксидантних процесах. При високому ступені зниження активності ферменту у тварин загоєння виразки не відбувалося, при помірному ступені зниження репарація була неможливою (у щурів спостерігалось відторгнення покривного епітелію з утворенням ерозій), при нормальному рівні ферменту відзначалася повна епітелізація виразкового дефекту. Таким чином, показники активності СОД можуть мати при виразковій хворобі прогностичне значення, вони дозволяють скласти уявлення про завершеність чи незавершеність виразкового процесу.

### Висновок

Механізмами змін репаративної регенерації в слизовій оболонці шлунка при виразці є порушення місцевої імунної системи шлунка, підвищення концентрації гідроперекисів ліпідів і малонового діальдегіду в крові на фоні різкого зниження активності супероксиддисмутази крові і слизової оболонки шлунка.

### Література

1. Свинтицкий А.С., Соловьева Г.А. Патогенез язвенной болезни в свете современных представлений. Сучасна гастроентерол. і гепатол. 2000; 1: 26–28.
2. Белостоцкий Н.И. Некоторые патологические механизмы язвообразования в слизистой желудка. Эксперим. и клин. гастроентерол. 2002; 1: 115–116.
3. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МЕД-пресс-информ, 2002: 79–116.
4. Okabe S., Roth J.L.A., Pfeiffer C.J. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats. Digestive Diseases 1971; 16, 3: 277–284.
5. Саркисов Д.С., Петрова Ю.Л. Микроскопическая техника: Руководство. М.: Медицина, 1996. 341 с.
6. Волков К.С., Пасечко Н.В. Ультраструктура клеток и тканей. Тернопіль: Укрмедкнига, 1997. 96 с.
7. Афанасьев О.И., Юрина Н.Ю. Гистология, цитология и эмбриология. М.: Медицина, 2001. 744 с.
8. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
9. Чельшев Ю.А. Гистология и введение в патологию. М.: ГЭОТАР, 1997. 947 с.
10. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 483 с.
11. Дослідження пероксидної оксидзації ліпідів та антиоксидантного захисту організму в клінічній практиці (методичні рекомендації). Львів, 2002: 9–10.
12. Морозов И.А. Воспалительные процессы в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни. Эксперим. и клин. гастроентерол. 2002; 1: 148.

**НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ****Н.Н. Кононенко**

Нарушения репаративных процессов в слизистой оболочке желудка при гастральных язвах связаны с изменением местной иммунной системы, что проявлялось нарушением Т-клеточного звена иммунитета, снижением активности и интенсивности фагоцитарной функции полиморфно-ядерных лейкоцитов, замедлением динамики их поглотительной способности. При этом активизировалось перекисное окисление липидов в крови на фоне недостаточной антиоксидантной активности крови и слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** язва желудка, иммунная система, репарация, перекисное окисление липидов.

**SOME MECHANISMS OF INFRINGEMENTS REPARATION OF NEOGENESIS IN MUCOSA OF STOMACH AT PEPTIC ULCER****N.N. Kononenko**

The infringements reparation of processes in mucosa of stomach at peptic ulcers are connected to change of aboriginal immune system, that showed by infringement T-cellular of a link of immunity, drop of activity and intensity of cytophagous function of polymorphonuclear leukocytes, retardation of dynamics of their absorbing capacity. Thus the peroxide oxidation of lipids in a blood on a background poor antioxidation of activity of a blood and mucosa of stomach was activated.

**Key words:** ulcer of stomach, immune system, reparation, lipid peroxidization.

*Поступила 04.07.06*

## РОЛЬ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ПАРЕЗОВ И ПАРАЛИЧЕЙ КИШЕЧНИКА ПРИ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

*А.Н. Довженко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

В эксперименте на белых крысах установлено снижение содержания макроэргических соединений в стенке кишки на фоне повышения неорганического фосфора и их противоположная динамика в сыворотке крови; накопление продуктов гликолиза, снижение уровня общих липидов, активация процессов ПОЛ и снижение антиоксидантной активности в стенке кишки и в сыворотке крови животных. Зарегистрированные изменения свидетельствуют о важной роли биоэнергетических и метаболических нарушений в патогенезе парезов и параличей желудочно-кишечного тракта при острой кишечной непроходимости.

**Ключевые слова:** парезы и параличи кишечника, биоэнергетические и метаболические нарушения.

Угнетение двигательной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вплоть до развития тяжелых парезов и параличей, является неотъемлемым компонентом любого вида острой кишечной непроходимости [1]. Многообразие и недостаточная изученность механизмов развития моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ, высокая частота их возникновения и неудовлетворительные результаты лечения свидетельствуют о чрезвычайной актуальности проблемы [2]. Ведущую роль в патогенезе парезов и параличей кишечника исследователи отводят нервным и гуморальным влияниям на сократительную активность кишечной мускулатуры, ишемии, структурным повреждениям нервно-мышечного аппарата, а также сочетанию этих факторов [3]. Недостаточно изучено значение биоэнергетических и метаболических изменений в тканях кишечника и в сыворотке крови, а также их взаимосвязь в развитии послеоперационных моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ.

Целью исследования явилось изучение биоэнергетических и метаболических нарушений в кишечной стенке и сыворотке крови белых крыс при странгуляционной кишечной непроходимости (СКН).

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования были проведены на 25 крысах линии Вистар обоего пола массой 200–250 г. Содержание, уход и методы работы с животными соответствовали общепринятым нормам [4]. Крыс оперировали в асептических условиях под внутримышечным наркозом (калипсол 125 мг/кг массы тела). Основную группу составили 16 животных, у которых

моделировали СКН путем перевязки лигатурой терминальной петли тонкой кишки с ее брыжейкой у илеоцекального угла. Ложнооперированных крыс, составивших контрольную группу, было 9. Животные со СКН не выживали более 48 часов после операции, что определило сроки выведения их из эксперимента равными группами по 8 крыс через 24 и 48 часов.

Материалом для исследования явились кровь животных и участки ткани тонкой кишки выше места препятствия. Сразу после выведения животных из опыта путем декапитации проводился забор проб крови с последующим получением из нее сыворотки для биохимических исследований. Иссеченные участки тонкой кишки помещали в жидкий азот и размораживали непосредственно перед исследованиями. В гомогенатах из тканей кишки и в сыворотке крови определяли содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ) [5], неорганического фосфора (НФ) по Фiske–Суббароу [6] и антиоксидантную активность (АОА) [7]. В тканях изучали содержание пирувата по Friedemann [8], лактата по Barker [9], лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [10], общих липидов, диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [11]. В сыворотке крови определяли содержание пирувата по Умбрайт, лактата, ЛДГ по Natalson, общих липидов по цветной реакции с сульфопосфорованилиновым реактивом, ДК и МДА [12]. Полученные в эксперименте показатели были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрического метода сравнения независимых выборок по критерию Манна–Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов исследований показал, что через 24 и 48 часов после моделирования СКН в стенке тонкой кишки наблюдалось резкое падение содержания АТФ и КФ на 64,0 и 69,6 % соответственно. В эти же сроки на фоне снижения уровня макроэргических соединений отмечалось повышение содержания в стенке кишки НФ – на 41,7 и 71,0 % (табл. 1).

*Таблица 1. Динамика содержания макроэргических соединений в стенке тонкой кишки и в сыворотке крови крыс при странгуляционной кишечной непроходимости ( $M \pm t$ )*

Соединение	Ткань	Ед. изм.	Время, ч		
			контроль	24	48
АТФ+КФ	Стенка тонкой кишки	мкмоль/кг %	3,56±0,46	1,28±0,18*	1,08±0,38*
			100,00±12,92	35,96±5,06	30,34±10,67
АТФ	Сыворотка крови	мкмоль/кг %	98,22±6,34	144,38±8,45*	159,25±13,01*
			100,00±6,45	147,00±8,60	162,14±13,25
НФ	Стенка тонкой кишки	мкмоль/кг %	3,00±0,47	4,25±0,48*	5,13±0,87*
			100,00±15,67	141,67±16,00	171,00±29,00
	Сыворотка крови	мкмоль/л %	2,11±0,33	2,01±0,23*	1,63±0,22*
			100,00±15,64	95,71±10,95	77,62±10,48

\*  $p < 0,05$ .

Повышенный распад АТФ и КФ в кишечной стенке обусловлен интенсивным использованием их при сокращении кишечной мускулатуры вследствие усиления перистальтики кишечника на начальных этапах развития СКН, а также тканевой гипоксией, угнетением окислительного фосфорилирования и компенсаторной активацией гликолиза. Рост концентрации НФ связан с усиленным распадом АТФ до аденозиндифосфата и НФ, что свидетельствует о повышенном расходовании АТФ в процессе сокращения кишечной мускулатуры и угнетении ресинтеза АТФ. Дефицит биоэнергетических ресурсов в кишечной стенке является важным фактором в развитии парезов и параличей кишечника при СКН.

Уровень АТФ в сыворотке крови, напротив, повышался. Так, через 24 часа он увеличивался на 47 %, а через 48 часов – на 62,1 % по сравнению с контролем. В эти же сроки в сыворотке крови зарегистрировано достоверное снижение содержания НФ. Повышение концентрации АТФ может быть связано с нарушением его утилизации из сыворотки крови поврежденными клетками или поступлением в кровяное русло из поврежденных клеток тонкой кишки. По данным [13], повышенная концентрация АТФ в сыворотке крови угнетает моторику всех отделов ЖКТ. Гипофосфатемия, обусловленная снижением интестинальной абсорбции и увеличением по-

тер НФ из кишечника, также вызывает угнетение моторики ЖКТ.

Метаболические нарушения в тканях кишки и сыворотке крови при СКН характеризуют показатели системы «лактат-пируват-ЛДГ» (табл. 2). Через 24 часа уровень пирувата в стенке кишки и сыворотке крови животных снижался на 13 и 23 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Спустя 48 часов содержание

пирувата в тканях и сыворотке крови существенно не изменялось.

Интенсификация гликолитических процессов проявлялась достоверным нарастанием концентрации лактата в стенке кишки через 24 и 48 часов на 88 и 112 % соответственно. Аналогичные изменения содержания лактата выявлены и в сыворотке крови: уровень его был повышенным на 69 % во все сроки эксперимента. Концентрация ЛДГ в стенке кишки не отличалась от контрольного значения, а в сыворотке крови на протяжении всего эксперимента была достоверно ниже. Эти изменения связаны с развитием гипоксии в тканях кишки и активацией анаэробного гликолиза. Реакция гликолиза идет преимущественно в направлении образования лактата из пирувата, чем и объясняется высокий уровень молочной кислоты в стенке кишки. Избыток лактата диффундирует из клеток в кровотоки и вызывает гиперлактатемию. Выявленные метаболические изменения могут являться одним из патогенетических факторов в развитии парезов и параличей кишечника при СКН.

Тканевая гипоксия при СКН приводит к интенсификации процессов ПОЛ (табл. 3). Продукты ПОЛ, обладая высокой токсичностью, инактивируют многие ферментные системы и усугубляют метаболические и функциональные нарушения как в стенке кишки, так и в сыворотке крови.



Таблиця 2. Показатели активности системы «лактат–пируват–ЛДГ» в стенке тонкой кишки и сыворотке крови крыс при странгуляционной кишечной непроходимости ( $M \pm m$ )

Фермент	Ткань	Ед. изм.	Время, ч		
			контроль	24	48
Пируват	Стенка тонкой кишки	мг %	2,98±0,43	2,59±0,55	3,06±0,58
		%	100,00±14,43	86,91±18,46	102,69±19,46
	Сыворотка крови	ммоль/л	0,22±0,04	0,17±0,01*	0,21±0,03
		%	100,00±24,21	77,27±4,55	95,45±13,64
Лактат	Стенка тонкой кишки	мг %	103,11±7,20	194,25±14,33	218,25±20,44
		%	100,00±6,98	188,39±13,89*	211,67±19,82*
	Сыворотка крови	ммоль/л	4,75±1,15	8,05±0,48*	8,01±0,12*
		%	100,00±24,21	169,47±10,11	168,63±2,53
ЛДГ	Стенка тонкой кишки	мг %	4,17±0,36	4,21±0,30	4,37±0,32
		%	100,00±8,63	100,96±7,19	104,80±7,67
	Сыворотка крови	ммоль/л	7,55±0,58	6,66±0,53*	6,59±0,73*
		%	100,00±7,68	88,21±7,02	87,28±9,66

\*  $p < 0,05$ .Таблиця 3. Динамика содержания общих липидов, продуктов ПОЛ и показателя АОА в стенке тонкой кишки и сыворотке крови крыс при странгуляционной кишечной непроходимости ( $M \pm m$ )

Показатель	Ткань	Ед. изм.	Время, ч		
			контроль	24	48
Общие липиды	Стенка тонкой кишки	г/100 г	3,08±0,26	2,22±0,49*	1,55±0,13*
		%	100,00±8,44	72,08±15,91	50,32±4,22
	Сыворотка крови	г/л	2,10±0,27	1,75±0,22*	83,33±10,48*
		%	100,00±12,86	1,37±0,26*	65,24±12,38
ДК	Стенка тонкой кишки	ммоль/г липидов	0,25±0,05	1,77±0,16*	2,15±0,17*
		%	100,00±20,00	708,00±64,00	860,00±68,00
	Сыворотка крови	нмоль/мг липидов	5,01±0,83	30,88±6,03*	29,63±3,58*
		%	100,00±16,57	616,37±120,36	591,42±71,46
МДА	Стенка тонкой кишки	ммоль/г липидов	250,00±23,93	385,00±49,61*	459,13±63,80*
		%	100,00±9,57	154,00±19,84	183,65±25,52
	Сыворотка крови	нмоль/мг липидов	0,80±0,12	1,39±0,13*	1,33±0,26*
		%	100,00±15,00	173,75±16,25	166,25±32,5
АОА	Стенка тонкой кишки	%	100,00	127,88±13,37*	32,50±6,61*
	Сыворотка крови	%	100,00	90,13±8,90*	53,13±10,30*

\*  $p < 0,05$ .

Содержание общих липидов в тканях кишки и сыворотке крови достоверно снижалось по сравнению с контролем: через 24 часа на 28,0 и 16,7 % соответственно, а через 48 часов на 49,7 и 34,8 %.

Эти изменения связаны с активацией процессов ПОЛ, для которых общие липиды являются основным субстратом, а также со снижением всасывания липидов в кишечнике и нарушением их поступления в кровь и лимфу.

Во все сроки эксперимента уровень ДК достоверно синхронно повышался в стенке

тонкой кишки и сыворотке крови. Аналогично ДК изменялось содержание МДА – рост этого метаболита зарегистрирован в тканях и сыворотке также во все сроки наблюдения. В ответ на активацию процессов ПОЛ отмечены достоверный рост АОА в 1-е сутки эксперимента в тканях кишки на 27,9 % и снижение этого показателя в сыворотке крови на 9,9 %. На 2-е сутки зарегистрировано достоверное снижение АОА как в тканях, так и в сыворотке крови, обусловленное истощением компенсаторных механизмов антиокси-

дантної системи. Выявленні порушення обміну ліпідів також можуть викликати розвиток моторно-евакуаторних розстройств ЖКТ.

#### Выводы

1. При странгуляційній кишечної непроходимості в тканин тонкої кишки і сироватці крові тварин виявлені як схожі, так і відмінні закономірності в теченні патологічного процесу.

2. Схожі закономірності в тканин і сироватці крові проявлялись ростом вмісту лактату, зниженням рівня загальних ліпідів, накопиченням продуктів ПОЛ на фоні зниження антиоксидантної активності.

#### Литература

1. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость: Руководство для врачей. 2-е изд. СПб.: Питер, 1999. 448 с.
2. Шальков Ю.Л., Кобландин С.Н. Послеоперационный илеус (механическая и параличическая кишечная непроходимость). Алма-Ата, 1993. 194 с.
3. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Под ред. В.С. Савельева. М., Триада-Х, 2004. 640 с.
4. Западнюк И.П., Западнюк В.Н., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа, 1983. 383 с.
5. Алейникова Т.Л., Рубцова Г.В. Биохимия. Руководство к практическим занятиям по биологической химии. М.: Высш. школа, 1988. 239 с.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск: Беларусь, 1982. 366 с.
7. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
8. Friedemann Th., Haugen G. The determination of pyruvate acid in tissues. G. Biol. Chem. 1943; 147, 2: 415–442.
9. Barker S., Summerson W. The colorimetric determination of lactic acid in biological material. G. Biol. Chem. 1941; 138, 2: 535–554.
10. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. Пер. с англ. Под ред. В.В. Португалова. М.: Мир, 1969. 639 с.
11. Верболович В.П., Подгорный Ю.К., Теплова Л.Л., Куркаев Р.К. Экстракция липидов для комплексной количественной оценки свободнорадикального окисления. Лаб. дело 1989; 12: 57–59.
12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 920 с.
13. Черпак Б.Д., Гройсман С.Д., Хамзек К. Послеоперационная функциональная непроходимость кишечника. К.: Феникс, 1996. 99 с.

#### РОЛЬ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У РОЗВИТКУ ПАРЕЗІВ І ПАРАЛІЧІВ КИШЕЧНИКА ПРИ СТРАНГУЛЯЦІЙНІЙ КИШКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ

О.М. Довженко

В експерименті на білих щурах встановлено зниження вмісту макроергічних сполук у стінці кишки на тлі підвищення неорганічного фосфору та їх протилежну динаміку в сироватці крові; накопичення продуктів гліколізу, зниження рівня загальних ліпідів, активацію процесів ПОЛ і зниження антиоксидантної активності в стінці кишки і сироватці крові тварин. Зареєстровані зміни свідчать про важливу роль біоенергетичних і метаболічних порушень в патогенезі парезів і паралічів шлунково-кишкового тракту при гострій кишковій непрохідності.

**Ключові слова:** парези і паралічі кишечника, біоенергетичні і метаболічні порушення.

#### ROLE OF BIOENERGETIC AND METABOLIC DISTURBANCES IN DEVELOPMENT OF PARESSES AND PARALYSES OF INTESTINE AT STRANGULATION INTESTINAL OBSTRUCTION

A.N. Dovzhenko

In the experiment on white rats were established the decrease of maintenance of macroergic connections in the wall of bowel on a background increase inorganic phosphorus and their opposite dynamic in serum; accumulation products of glycolysis, decrease of level of general lipids, activating of processes of peroxide oxidation of lipids and decrease of antioxidant activity in the wall of bowel and in the serum. The registered changes testify to the important role of bioenergetic and metabolic disturbances in pathogenesis of pareses and paralyzes of gastroenteric tract at acute intestinal obstruction.

**Key words:** pareses and paralyzes of intestine, bioenergetic and metabolic disturbances.

Поступила 07.07.06

## ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

В комплексном лечении больных при обострении хронического рецидивирующего панкреатита применяли внутривенное лазерное облучение крови и чрескожное лазерное облучение. Оба вида лазеротерапии ускоряли клиническую ремиссию и положительно влияли на прооксидантно-антиоксидантный баланс в крови больных. При этом в первом случае быстрее устранялся диспептический синдром, во втором – эффективнее снижалось проявление болевого синдрома.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий панкреатит, лазерное облучение, прооксидантно-антиоксидантный баланс.

Одним из наиболее тяжелых заболеваний пищеварительной системы является хронический рецидивирующий панкреатит (ХРП). Это заболевание тяжело диагностируется, характеризуется прогрессирующим течением, частыми рецидивами с временной, а иногда и стойкой потерей работоспособности [1]. До сих пор остаются невыясненными некоторые механизмы развития и обострения воспалительного процесса, в частности состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности защитных антиоксидантных (АО) систем, их взаимосвязь с фазами течения ХРП и эффективностью проводимого лечения. Медикаментозная терапия не всегда приводит к стойким и продолжительным ремиссиям, что обуславливает возникновение частых рецидивов заболевания, поэтому поиск и разработка новых эффективных неинвазивных и относительно недорогих методов лечения данной патологии остаются актуальными. Одним из таких методов, нашедшим широкое применение в практической медицине, является лечение лазерным облучением, которое может использоваться как монотерапия и в сочетании с другими, в том числе немедикаментозными, методами лечения [2]. При действии лазерного облучения клинически наблюдается значительный противовоспалительный, болеутоляющий, десенсибилизирующий, спазмолитический, противоотечный эффекты [3]. Как известно, первичный фотосигнал при действии лазерного облучения реализуется активацией ПОЛ в клеточных мембранах и позитивно модулирует факторы АО-защиты организма, что обеспечивает усиление неспецифической резистентности организма, запускает системные механизмы общего адаптационного синдрома [4].

Целью настоящего исследования было изучение влияния лазерного облучения на про- и антиоксидантный баланс при обострении ХРП при разных методах его применения.

**Материал и методы.** Было обследовано 83 больных (37 мужчин и 46 женщин) в возрасте 33–68 лет в период обострения ХРП. Диагноз устанавливали на основе клинической картины заболевания, показателей УЗИ, данных клинического, инструментального и биохимического анализа. Всем больным проводили базисную терапию, которая включала диету, применение спазмолитиков, прокинетиков, ферментных препаратов.

Лазерную терапию проводили с использованием разных характеристик излучения и разных методов подведения облучения к объекту. Часть больных (26 чел.) на фоне базисной терапии получала внутривенное лазерное, другая (23 чел.) – чрескожное (местное) лазерное облучение на проекцию поджелудочной железы. Внутривенное облучение выполняли с помощью аппарата «Aloka-1» (Япония) при длине волны 632 нм и мощности на конце световода 1 мВт, чрескожное – с помощью аппарата «ЭЛАТ» (Япония) при длине волны 890 нм и мощности 4 мВт. Больные получали сеансы лазеротерапии ежедневно по 20 мин в течение 10 дней. У всех больных перед началом и после окончания лечения в сыворотке крови и эритроцитах определяли содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) [5] и малонового диальдегида (МДА) [6]. В эритроцитах больных определяли активность АО-ферментов – глутатионпероксидазы (ГП) [7] и супероксиддисмутазы (СОД) [8]. Донорскую группу составили 30 здоровых людей, проживающих в Харькове.

Статистический анализ результатов исследования проводили общепринятыми методами, степень достоверности различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента [9].

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным данным, период обострения ХРП характеризовался интенсивностью процессов ПОЛ: перед началом лечения у всех обследованных пациентов в плазме крови и эритроцитах отмечалось достоверное повышение содержания ДК и МДА (на 24–52 %) по сравнению с донорской группой (табл. 1).

ческие проявления заболевания (снижение степени болевого и диспептического синдромов), однако практически не влияло на динамику изучаемых показателей. Содержание ДК и МДА и в плазме крови, и в эритроцитах пациентов контрольной группы имело тенденцию к нормализации, но даже после окончания лечения все еще достоверно превышало показатели у доноров.

Данные о состоянии АО-потенциала больных после проведения базисной терапии свидетельствовали о неоднозначности реагирования ферментного звена АО-защиты. Так, активность СОД после проведенного ле-

Таблица 1. Исходный уровень продуктов ПОЛ и активность АО-ферментов в крови пациентов с обострением ХРП ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа доноров (n=30)	Базисная терапия (n=34)	Базисная терапия + ВЛОК (n=23)	Базисная терапия + ЧЛО (n=26)
ДК плазмы, мкмоль/мл	2,62±0,16	3,88±0,23*	3,51±0,30*	3,64±0,28 *
ДК эритроцитов, мкмоль/мл	3,86±0,22	5,84±0,34*	5,65±0,27*	5,81±0,36 *
МДА плазмы, нмоль/мл	4,65±0,27	6,63±0,42*	6,38±0,39*	6,41±0,34*
МДА эритроцитов, нмоль/мл	10,22±0,76	12,27±0,92*	12,68±0,74*	12,75±0,84*
Активность ГП, у. е.	5,54±0,21	3,43±0,23*	3,75±0,24*	3,84±0,28*
Активность СОД, у. е.	4,58±0,26	3,03±0,19*	3,45±0,25*	3,27±0,23*

Примечания: 1. ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови; ЧЛО – чрескожное лазерное облучение.

2. \* Достоверно относительно нормы.

При изучении исходного состояния АО-систем у обследованных больных явственно наблюдались признаки истощения ферментного звена АО-защиты, на что указывало достоверное снижение активности СОД (в среднем на 33 %) и особенно ГП – активность данного фермента была снижена в 1,6 раза.

Применение базисной терапии, хотя и оказывало определенное влияние на клини-

чения практически соответствовала норме, в то время как активность ГП существенно не изменялась и оставалась достоверно ниже, чем у доноров (табл. 2).

Иная картина изменения изучаемых показателей наблюдалась у больных, получавших лазеротерапию (табл. 2). После завершения курса лечения с использованием внутривенного лазерного облучения крови ин-

Таблица 2. Показатели ПОЛ и активности АО-ферментов в крови пациентов с ХРП после проведенного лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа доноров (n=30)	Базисная терапия (n=34)	Базисная терапия + ВЛОК (n=23)	Базисная терапия + ЧЛО (n=26)
ДК плазмы, мкмоль/мл	2,62±0,16	3,29±0,34*	2,53±0,21	2,44±0,26
ДК эритроцитов, мкмоль/мл	3,86±0,22	4,78±0,31*	3,47±0,24 <sup>#</sup>	3,56±0,28 <sup>#</sup>
МДА плазмы, нмоль/мл	4,65±0,27	5,08±0,37*	4,26±0,28 <sup>#</sup>	4,52±0,35 <sup>#</sup>
МДА эритроцитов, нмоль/мл	10,22±0,76	11,76±1,28*	9,82±0,84 <sup>#</sup>	10,56±0,69 <sup>#</sup>
Активность ГП, у. е.	5,54±0,21	4,37±0,35*	5,68±0,34 <sup>#</sup>	5,44±0,26 <sup>#</sup>
Активность СОД, у. е.	4,58±0,26	4,03±0,25	4,86±0,31	4,47±0,34

Примечания: 1. ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови; ЧЛО – чрескожное лазерное облучение.

2. <sup>#</sup> Достоверно относительно контрольной группы (базисная терапия).



тенсивность процессов ПОЛ в крови больных существенно снижалась; уровни ДК и МДА в плазме крови полностью соответствовали таковым доноров, а показатели в эритроцитах были недостоверно снижены. Активность ГП и СОД также полностью восстанавливалась до уровня ее у доноров.

При использовании в лечебном курсе чрескожного лазерного облучения уровни ДК и МДА как в плазме крови, так и в эритроцитах существенно снижались по сравнению с исходными показателями и полностью соответствовали таковым у доноров. Нормализация параметров ПОЛ совпадала с восстановлением активности АО-ферментов. Данные параметры в группе как с внутривенным лазерным облучением крови, так и местным чрескожным лазерным облучением после окончания лечения достоверно отличались от таковых контрольной группы, где больные получали только базисную терапию.

У обследованных больных имели место и другие позитивные эффекты лазеротерапии, в частности более быстрая клиническая ремиссия. При этом в наибольшей степени на снижение болевого синдрома влияло применение чрескожного лазерного облучения на фоне базисной терапии, а на снижение диспептического синдрома – внутривенное лазерное облучение крови.

Таким образом, приведенные данные убедительно показывают корригирующее действие лазерного облучения на состояние ПОЛ и восстановление АО-потенциала клеток. Целесообразность применения лазеротерапии в

виде внутривенного лазерного облучения крови и чрескожного лазерного облучения у больных с обострением ХРП доказывается полной нормализацией уровней перекисных продуктов и активности АО-ферментов в крови больных при обоих видах лазерного облучения, что коррелировало с более быстрым улучшением клинической картины. Это позволяет рекомендовать лазерное воздействие как патогенетически обоснованный метод в комплексной терапии обострения ХРП.

#### Выводы

1. Применение лазерного облучения в комплексном лечении при обострении хронического рецидивирующего панкреатита значительно повышало эффективность терапии, о чем свидетельствовало более быстрое улучшение клинической картины и сокращение сроков проявления болевого и диспептического синдромов.

2. Курс лазеротерапии как при внутривенном облучении крови, так и при местном (чрескожном) облучении оказывал положительное влияние на прооксидантно-антиоксидантный баланс, что проявлялось в полном восстановлении антиоксидантного потенциала организма, нормализации интенсивности процессов ПОЛ.

3. Применение внутривенного лазерного облучения крови оказывало более выраженный устраняющий эффект на диспептический синдром, тогда как чрескожное лазерное облучение более эффективно устраняло болевой синдром.

#### Литература

1. Галенко З.М. Поширеність та захворюваність хворобами травлення в Україні: Матер. І Укр. конгресу гастроентерологів. Дніпропетровськ, 1995: 6–7.
2. Таранов В.В., Ярмолюк Е.В., Верхогляд Ю.Л. Прохождение лазерного излучения через ткани. Применение лазеров в биологии и медицине. Харьков, 1999: 20–21.
3. Ліневський Ю.В., Кожем'якін С.В. Клінічне значення дослідження показників калікреїн-кінінової системи та їх динаміка під впливом лазеротерапії у хворих на хронічний рецидивуючий панкреатит. Гастроентерологія. Дніпропетровськ, 2000: 299–304.
4. Чичук Т.В., Клебанов Г.И. Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Вестн. РАМН 1999; 2: 78–82.
5. Скорняков В.И., Кожем'якин Л.А., Смирнов В.В. Продукты перекисного окисления липидов. Лаб. дело 1888; 8: 14–16.
6. Малоновий диальдегід: Мед. лаб. технології: Справочник. Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999: 100–101.
7. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 89–102.
8. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы. Вопр. мед. химии 1990; 2: 88–91.
9. Бикел П., Доксум К. Математическая статистика. М.: Статистика, 1983. Вып. 1. 280 с.

#### ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

**М.К. Адейшвілі-Сиром'ятникова**

В комплексному лікуванні хворих при загостренні хронічного рецидивуючого панкреатиту використовували внутрішньовенне лазерне опромінення крові та надшкірне лазерне опромінення. Обидва види лазеротерапії прискорювали клінічну ремісію і позитивно впливали на прооксидантно-анти-

оксидантний баланс у крові хворих. У першому випадку скоріше усувався диспептичний синдром, в іншому – ефективніше знижувались прояви больового синдрому.

**Ключові слова:** *хронічний рецидивуючий панкреатит, лазерне опромінення, прооксидантно-антиоксидантний баланс.*

#### INFLUENCE OF DIFFERENT METHODS LASER THERAPY ON LIPID PEROXYDATION IN INTENSIFICATION OF CHRONIC PANCREATITIS

**М.К. Adejshvili-Syromiatnikova**

The intravenous laser radiation of blood and cutaneous laser radiation was used in complex treatment of patients with acute chronic pancreatitis. It's established their positive influence on a clinic remission and prooxidant and antioxidant balance at blood. In first case a dyspeptic syndrome removed more quick, the second case a painful syndrome decreased more efficient.

**Key words:** *acute chronic pancreatitis, laser radiation prooxidant-oxidant balance.*

*Поступила 05.09.06*

## РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В РАЗВИТТІ ЕРОЗІЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

*А.Я. Цыганенко, Ю.С. Паращук, Е.В. Конь*

*Харьковский государственный медицинский университет*

У 180 пациенток проанализированы структура и чувствительность к антибиотикам возбудителей воспалительных заболеваний женских половых органов, сочетающихся с эрозиями шейки матки. Рекомендовано включение в схему терапии препаратов для восстановления микрофлоры влагалища.

**Ключевые слова:** эрозии шейки матки, органы малого таза, структура возбудителей, чувствительность к антибиотикам.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний, составляя 60–65 % всей гинекологической патологии [1, 2]. Более 50 % случаев ВЗОМТ сочетаются с различными заболеваниями шейки матки и влагалища – эрозиями шейки матки, экзо- и эндоцервицитами, кольпитами. Актуальность изучения ВЗОМТ, сочетающихся с эрозиями шейки матки, обусловлена как существенным влиянием на здоровье женщин детородного возраста ВЗОМТ [3, 4], так и необходимостью детального исследования механизмов этиопатогенеза и разработки эффективных схем профилактики и лечения эрозий шейки матки, которые являются, по мнению ряда авторов, фоновым процессом для возникновения рака шейки матки, а также коррелируют с высокой частотой бесплодия, спонтанных абортов и преждевременных родов [5, 6].

В развитии ВЗОМТ могут принимать участие практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий) [2]. В свою очередь формирование эрозий шейки матки, согласно наиболее распространенной в наше время теории, обусловлено воспалением, и многие авторы относят ВЗОМТ к факторам, предрасполагающим развитию эрозий [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение региональной структуры и резистентности к антибактериальным препаратам возбудителей ВЗОМТ, сочетающихся с эрозиями шейки матки.

**Материал и методы.** В исследование включили пациенток, госпитализированных в гинекологическое отделение областной клинической больницы г. Харькова в 2005 г., с амбулаторно возникшими острыми или обострениями хронических ВЗОМТ. Были изучены результаты идентификации микроорганизмов, выделенных из церви-

кального канала и влагалища, с использованием бактериологического метода и метода полимеразной цепной реакции, а также чувствительность выделенных бактерий к антибиотикам различных групп (гентамицину, амикацину, азитромицину, эритромицину, амоксиклаву, цефтриаксону, цефазолину, ципрофлоксацину, зоксану (ципрофлоксацин/тинидазол), пefлоксацину, доксициклину, тетрациклину, левомицетину и котримоксазолу).

Полученные данные анализировали с использованием программы, описанной в работе [8].

**Результаты и их обсуждение.** Изучены результаты обследования 183 женщин в возрасте от 17 до 47 лет, средний возраст –  $(26,6 \pm 6,5)$  лет. Среди них пациенток с обострением хронического сальпингоофорита было 177 (97,6 %), с подострым сальпингоофоритом – 2 (1,1 %), с острым сальпингоофоритом – 3 (1,6 %) и с метроэндометритом – 1 (0,6 %).

Заболевания влагалища и шейки матки были выявлены у 100 (54,6 %) пациенток, среди них эрозии шейки матки на момент обследования – у 27 пациенток (14,8 %), в анамнезе – у 53 (29,0 %), кольпиты, эндо- и экзоцервициты – у 27 (14,8 %), 14 (7,7 %) и 7 (3,8 %) пациенток соответственно.

Из исследованных образцов бактериологическим методом было выделено 253 штамма микроорганизмов. В монокультуре было выделено 84 штамма (33,2 %), в ассоциациях – 169 (66,8 %). Преобладающими микроорганизмами были *Streptococcus* spp. – 60 штаммов (23,7 %), *Staphylococcus* – 55 (21,7 %), *Enterococcus* spp. – 44 (17,4 %), *E. coli* – 30 (11,9 %) и *Candida* spp. – 31 штамм (12,3 %).

Сравнение качественного и количественного состава микроорганизмов, выделенных у пациенток с изолированными ВЗОМТ и

ВЗОМТ, сочетающимися с эрозиями шейки матки (рис. 1), показало, что в случае изолированных ВЗОМТ доминировали *Streptococcus*, *Staphylococcus*, меньше было *Enterococcus*, в то время как при ВЗОМТ, сочетающихся с эрозиями шейки матки, кроме названных микроорганизмов, часто выделялись *E. coli* и грибы рода *Candida*.

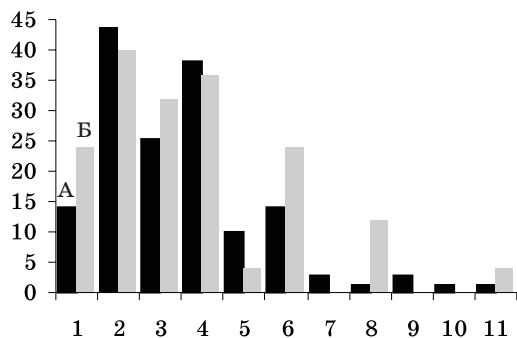


Рис. 1. Бактерии, выделенные у больных с ВЗОМТ без заболеваний шейки матки (А) и с ВЗОМТ, сочетающимися с эрозиями шейки матки (Б): 1 – *E. coli*, 2 – *Streptococcus*, 3 – *Enterococcus*, 4 – *Staphylococcus*, 5 – *Corynebacterium*, 6 – *Candida*, 7 – *P. vulgaris*, 8 – *Klebsiella*, 9 – *Citrobacter*, 10 – *Peptostreptococcus*, 11 – *Enterobacter*

С использованием метода полимеразной цепной реакции были идентифицированы следующие микроорганизмы: наиболее часто встречались *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum* – у 21 (67,7 %) из 31 и 60 (61,2 %) из 98 обследованных пациенток соответственно; реже были выявлены *Trichomonas vaginalis* – у 2 (28,6 %) из 7, *Mycoplasma hominis* – у 13 (21,3 %) из 61, *Cytomegalo-*

*virus* – у 1 (11,1 %) из 9 и *Chlamidia trachomatis* – у 10 (10,4 %) из 96 обследованных пациенток. Кроме того, у 26 (14 %) пациенток при цитологическом исследовании влагалищного отделяемого были выявлены изменения микробиоценоза влагалища в виде повышения pH и обнаружены «ключевые» клетки и *Gardnerella vaginalis*.

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам выявило высокую резистентность бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам практически всех групп (рис. 2). Наименее активными были выявлены ко-тримоксазол, амикацин, левомецетин, эритромицин, амоксиклав и тетрациклин – к ним были устойчивы свыше 80 % выделенных штаммов. Более активными оказались азитромицин, зоксан и доксициклин. Наибольшую чувствительность микроорганизмы рода *Enterococcus* проявили к цефалоспорином I и III поколений (цефазолину и цефтриаксону), гентамицину и к таким фторхинолонам, как ципрофлоксацин и зоксан. Однако чувствительными к ним были не более 50 % штаммов.

Большей чувствительностью к антибактериальным препаратам обладали *E. coli*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Так же, как и в отношении *Enterococcus* spp., наиболее активными были цефалоспорины, гентамицин и фторхинолоны, менее активными оказались макролиды (эритромицин и азитромицин), тетрациклин, доксициклин, амоксиклав и ко-тримоксазол.

Несмотря на достаточно широкое распространение грибов рода *Candida* у пациенток

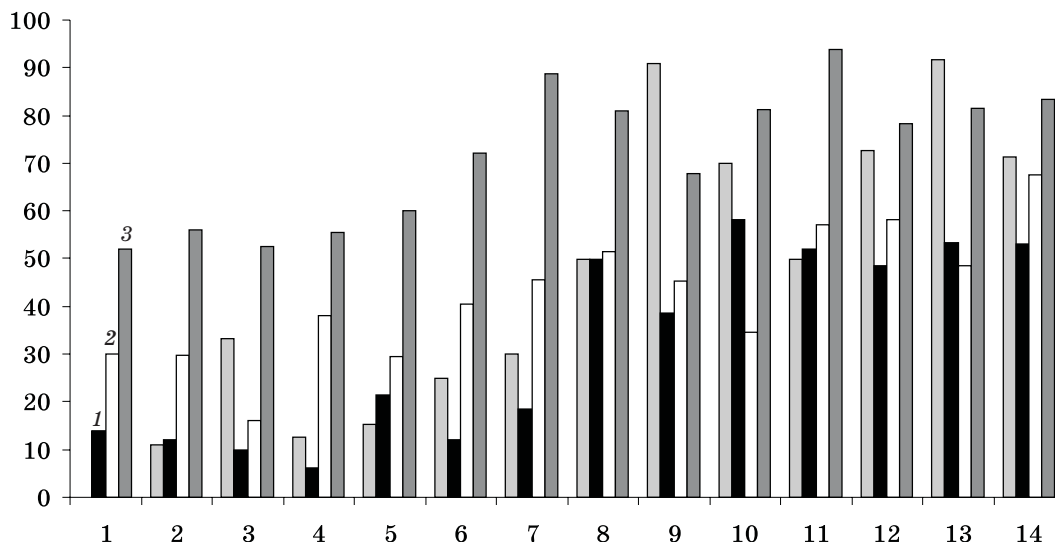


Рис. 2. Резистентность к различным антибиотикам штаммов *E. coli* (1), *Staphylococcus* (2), *Streptococcus* и *Enterococcus* (3):

1 – цефтриаксон, 2 – гентамицин, 3 – цефазолин, 4 – ципрофлоксацин, 5 – пefлоксацин, 6 – зоксан, 7 – амикацин, 8 – тетрациклин, 9 – доксициклин, 10 – амоксиклав, 11 – ко-тримоксазол, 12 – азитромицин, 13 – эритромицин, 14 – левомецетин



с эрозиями шейки матки и ВЗОМТ, в литературе недостаточно освещен вопрос их чувствительности к противогрибковым препаратам. Поэтому нами была проанализирована активность шести противогрибковых препаратов из разных групп (низорала, нистатина, амфотерицина, дифлюкана, декаметоксина и клотримазола) к 24 штаммам *Candida* spp. Наименее активными оказались низорал и амфотерицин – резистентными были 85,8 и 80,0 % штаммов соответственно, наиболее активными – нистатин и клотримазол, доля нечувствительных штаммов составила по 27,3 %.

#### Выводы

1. При хронических ВЗОМТ частота эрозий шейки матки достигает более 14 % на момент обследования и 29 % в анамнезе, что может свидетельствовать об этиопатогенетической связи данных заболеваний.

#### Литература

1. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н., Смоленов И.В. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Клини. микробиол., антимикроб., химиотер. 2004; 2 (6): 193–200.
2. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза. Сопсильум medicum 2005; 7 (7): 541–544.
3. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Черкасов С.В., Кремлева Е.А. Факторы персистенции микрофлоры при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов. Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов 1998; 3: 31–35.
4. Голубев А.В. Ассоциации Enterobacteriaceae и *Candida* слизистых родовых путей женщин с нормальным течением беременности и с угрозой невынашивания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1996. 27 с.
5. Грищенко В.И., Щербина И.Н. Эктопия шейки матки: этиология, патогенез, диагностика и лечение. Междунар. мед. журн. (Харьков) 2003; 1: 77–81.
6. Щербина І.М. Термокоагуляція в лікуванні ектопії шийки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2002. 24 с.
7. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. проф. В.Н. Прилепской; 2-е изд. М.: МЕДпресс, 2000. 432 с.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.

#### РОЛЬ МІКРООРГАНІЗМІВ У РОЗВИТКУ ЕРОЗІЙ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ

А.Я. Циганенко, Ю.С. Паращук, К.В. Конь

У 180 пацієнток проаналізовано структуру і чутливість до антибіотиків збудників запальних захворювань жіночих статевих органів, поєднаних з ерозіями шийки матки. Рекомендовано включення в схему терапії препаратів для відновлення мікрофлори піхви.

**Ключові слова:** ерозії шийки матки, органи малого таза, структура збудників, чутливість до антибіотиків.

#### ROLE OF MICROORGANISMS IN FORMATION OF CERVICAL EROSIONS ASSOCIATED WITH PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

A.Ya. Tsiganenko, Yu.S. Paraschuk, E.V. Kon

The aim of the study was to investigate the etiological structure and antimicrobial resistance of pathogens isolated from women with pelvic inflammatory diseases and cervical erosions at 183 patients.

**Key words:** cervical erosions, pelvic organs, etiological structure of pathogens, antimicrobial resistance.

Поступила 05.05.06

## ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛЮНЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ

**С.И. Доломатов, Е.Д. Бабов, И.Д. Аتماжов**

*Одесский государственный медицинский университет*

Установлено, что слюна является гипосмотической жидкостью, а полоскание полости рта 0,9% -ным раствором хлорида натрия приводит к снижению осмоляльности слюны у небеременных женщин. Физиологическое течение беременности сопровождается снижением осмоляльности слюны и концентрации общего кальция в слюне, а полоскание полости рта 0,9% -ным раствором хлорида натрия не вызывает уменьшения концентрации осмотически активных веществ в слюне. У беременных с хроническим генерализованным парадонтистом регистрируется повышение концентрации нитритов и молекул средней массы в слюне, а также повышение осмоляльности слюны в сравнении со здоровыми беременными.

**Ключевые слова:** осмоляльность слюны, нитриты, молекулы средней массы.

Изучение химического состава слюны человека при неинвазивных методах контроля является актуальным не только в стоматологии, но и в эндокринологии, фармакологии, а также при токсикологических исследованиях [1–3]. В норме уровни некоторых органических и минеральных компонентов слюны являются достаточно постоянными величинами, что существенно повышает их диагностическую ценность [4–6]. Определение вариабельности биохимических параметров слюны в норме и при патологии имеет важное практическое значение [7]. В литературе имеются единичные сообщения о том, что значения некоторых биохимических параметров слюны закономерно изменяются во время физиологического течения беременности [8]. Важным источником информации при ранней диагностике патологических нарушений беременности может быть мониторинг химического состава слюны [9, 10]. Особенности биохимического состава слюны при беременности требуют более глубокого исследования как в норме, так и при хронических заболеваниях пародонта. Целью настоящей работы было изучение химического состава слюны беременных с хроническим генерализованным пародонтистом в условиях сбора нестимулированной слюны и после полоскания полости рта 0,9% -ным раствором хлорида натрия.

**Объект и методы.** Амбулаторно обследованы 4 группы женщин: здоровые небеременные в возрасте 20–35 лет (14 чел.), небеременные с хроническим генерализованным пародонтистом I–II степени в период ремиссии заболевания (11 чел.), беременные с физиологически протекающей беременностью без признаков заболеваний пародонта (10 чел.)

и с генерализованным пародонтистом I–II степени в период ремиссии (10 чел.). Образцы нестимулированной слюны собирали натощак в 9.00. После сбора 1-й порции (образца) слюны обследуемые трижды полоскали полость рта 0,9% -ным раствором хлорида натрия и через 30 мин после этого собирали 2-ю порцию слюны. В полученных образцах определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрацию нитритов фотометрическим методом с использованием реактива Грисса [11] на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию общего кальция фотометрически с использованием водного раствора Арсеназо-III (фирмы «Simko Ltd», Украина), содержание молекул средней массы ( $\lambda=254$  и 280 нм) на СФ-46 в соответствии с методикой [12].

Статистический анализ полученных данных проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Независимо от условий эксперимента, осмоляльность слюны во всех четырех группах женщин характеризуется постоянной величиной, уровень которой не менее чем в 3 раза меньше, чем осмоляльность внеклеточной жидкости (таблица). У здоровых небеременных женщин через 30 мин после полоскания полости рта величина осмоляльности слюны уменьшается по сравнению с таковой нестимулированной слюны. У небеременных с хроническим парадонтистом по сравнению со здоровыми небеременными наблюдается резкое повышение концентрации нитритов в обеих пробах слюны. Кроме того, установлено устойчивое двукратное повышение содержания в слюне молекул средней массы. Следу-

*Особенности биохимических показателей слюны беременных с хроническим генерализованным пародонтитом*

Показатель	Здоровые небеременные (n=14)	
	до полоскания	после полоскания
Осмоляльность слюны, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	98±5	63±3
Концентрация нитритов в слюне, мкмоль/л	7,8±0,6	37,1±2,4
Концентрация общего кальция в слюне, ммоль/л	1,41±0,24	1,07±0,19
Молекулы средней массы в слюне, ед. опт. пл.:		
λ=254 нм	0,099±0,008	0,103±0,005
λ=280 нм	0,107±0,011	0,114±0,013

\* p<0,01. # p<0,05.

ет подчеркнуть, что полоскание полости рта в группе небеременных с пародонтитом сопровождается менее выраженным снижением значений осмоляльности слюны, чем у здоровых небеременных женщин.

Анализ динамики исследуемых показателей свидетельствует, что величина осмоляльности слюны здоровых беременных существенно не изменяется под влиянием раствора хлорида натрия, а абсолютные величины концентрации осмотически активных веществ в пробах слюны достигают минимальных значений. При этом регистрируется некоторое повышение концентрации нитритов в образцах нестимулированной слюны, в то время как обусловленный полосканием полости рта солевым раствором прирост нитритов в слюне носит менее выраженный характер, чем у здоровых небеременных. Уровень кальция в слюне у здоровых беременных пониженный на фоне незначительных изменений содержания молекул средней массы. Сопоставление результатов биохимического анализа слюны беременных с пародонтитом и здоровых беременных дает основание утверждать, что особенностью течения хронического воспаления пародонта при беременности является повышение осмоляльности слюны, содержания молекул средней массы и резкий прирост содержания нитритов в слюне. Изучение динамики осмоляльности слюны у беременных с пародонтитом показало, что полоскание полости рта солевым раствором вызывает умеренный прирост концентрации кальция в отличие от беременных других исследуемых групп. Очевидно, уровень кальция в слюне не связан с течением заболевания пародонта, а скорее всего обусловлен физиологическим состоянием организма.

Таким образом, установлено, что величина осмоляльности слюны является достаточно постоянной величиной, которая существенно ниже, чем аналогичный показатель,

характерный для внеклеточной жидкости организма. Важным, по нашему мнению, является эффект снижения уровня осмоляльности слюны через 30 мин после полоскания рта солевым раствором. Напомним, что осмоляльность 0,9% -ного раствора хлорида натрия составляет 280 мосмоль/кг H<sub>2</sub>O. Следовательно, вполне логично ожидать прироста концентрации осмотически активных веществ в слюне под влиянием данного раствора. Тем не менее у небеременных женщин произошло отчетливое снижение уровня данного показателя после полоскания полости рта. Согласно данным литературы, трансэпителиальный транспорт воды и осмотически активных веществ в полости рта достаточно жестко контролируется гуморальными механизмами, включающими элементы ренин-ангиотензиновой системы, цикла оксида азота и систему аквапоринов [13–15]. Установлено, что некоторые порообразующие белки семейства аквапоринов выявлены в эпителиальных клетках слюнных желез [15]. В частности, подчеркивается важная роль AQP5 в процессах секреции слюны [16]. Приведенные факты свидетельствуют, что секретирующие клетки слюнных желез и эпителий слизистой оболочки полости рта обладают достаточно эффективными механизмами, обеспечивающими высокий трансэпителиальный осмотический градиент. Физиологическое значение данного явления изучено недостаточно [17], однако результаты собственных исследований позволяют утверждать, что показатели осмоляльности, зарегистрированные в пробах нестимулированной слюны здоровых небеременных, не отражают максимальной эффективности эфферентных механизмов, ответственных за поддержание осмотического градиента между внеклеточной жидкостью организма и жидкостью ротовой полости. Нами сделано предположение, что степень уменьшения ос-

ванним пародонтизмом до и после полоскания полости рта 0,9%-ным раствором натрия ( $M \pm m$ )

Небеременные с пародонтизмом (n=11)		Здоровые беременные (n=10)		Беременные с пародонтизмом (n=10)	
до полоскания	после полоскания	до полоскания	после полоскания	до полоскания	после полоскания
104±7	79±2	60±2*	68±4	83±4*	100±2*
61±7,3	124,2±9,7	14,9±0,8*	22,1±1,4	162,1±19,7*	125,1±15,9
1,20±0,18	0,96±0,12	0,72±0,05*	0,54±0,03*	0,57±0,06*	0,68±0,05 <sup>#</sup>
0,213±0,021	0,225±0,014	0,113±0,005	0,119±0,004	0,336±0,019*	0,283±0,010*
0,239±0,037	0,241±0,025	0,126±0,009	0,135±0,007 <sup>#</sup>	0,294±0,017*	0,269±0,009

моляльности слюны после полоскания полости рта солевым раствором у здоровых небеременных можно рассматривать как индикатор резервных возможностей слюнных желез и эпителия слизистой оболочки полости рта в обеспечении трансэпителиального осмотического градиента. Возможно, хронические воспалительные процессы, протекающие в пародонте, негативно сказываются на поддержании осмотического градиента, о чем свидетельствует умеренное снижение осмоляльности слюны у небеременных с пародонтизмом.

У здоровых беременных уровень осмоляльности исходных проб слюны существенно ниже, чем в трех других группах. Между тем солевой раствор не оказывает значительного влияния на величину данного показателя у здоровых беременных. Жидкость полости рта напрямую не связана с секторами водного бассейна организма, однако имеются данные о том, что значения осмоляльности слюны у человека тесно связаны со степенью гидратации организма [18]. Следовательно, принимая во внимание прирост объема внеклеточной жидкости при беременности до 70 % на фоне отчетливого понижения осмоляльности плазмы крови [19], можно считать, что устойчивое уменьшение осмоляльности слюны при беременности отражает состояние системных параметров водного баланса организма. При этом отсутствие достоверных изменений обсуждаемого показателя у здоровых беременных после полоскания полости рта скорее всего обусловлено известным пределом барьерных свойств эпителия слизистых оболочек полости рта и секреторных клеток слюнных желез. Косвенным подтверждением такого заключения являются величины осмоляльности слюны у беременных с хроническим пародонтизмом. Вполне логично предположить, что уменьшение концентрации кальция в слюне беременных в

значительной мере обусловлено особенностями состояния системных механизмов минерального обмена при беременности [15, 20].

Изучение кинетики нитрит-аниона в органах и тканях имеет два важных аспекта. Во-первых, поступление экзогенных нитритов в организм человека с продуктами питания и водой требует жесткого нормирования ввиду высокой токсичности данных соединений. Во-вторых, в небольших количествах нитриты и нитраты постоянно присутствуют в биологических жидкостях организма, являясь продуктом окисления молекулы оксида азота. В литературе высказывается мнение о том, что нитриты, в отличие от нитратов, не являются конечным продуктом метаболизма NO и могут быть использованы для дальнейшего ресинтеза NO при участии специфических нитрит-редуктазных ферментных комплексов [21]. По-видимому, роль нитритов в слюне в качестве субстрата образования NO актуальна. Не отрицая значимости вклада системных механизмов в обеспечение постоянства концентрации нитритов в слюне человека [14], необходимо признать, что процессы взаимопревращения оксида азота, нитритов и нитратов в ротовой полости и в дистально расположенных отделах пищеварительной системы имеют ряд особенностей. Так, при использовании в качестве субстрата нитрит-анионов микрофлора полости рта обладает способностью к синтезу NO [22]. Кроме того, имеются сведения о том, что ресинтез оксида азота из нитритов в полости рта осуществляется в ходе абиогенных химических реакций с участием аскорбиновой кислоты [23]. Физиологическое и патофизиологическое значение таких превращений изучено не полностью, однако есть данные о том, что нитриты [24], содержащиеся в слюне, и восстановленная из нитритов молекула NO [22] способны угнетать рост патогенной микрофлоры полости рта и



низлежащих отделов пищеварительной системы. Резкое повышение уровня химически стабильных метаболитов оксида азота, как правило, рассматривается в качестве маркера воспалительных процессов, в том числе и в ротовой полости [25]. Действительно, результаты наших исследований подтверждают, что отчетливый прирост содержания нитрит-анионов в пробах слюны, полученных у женщин с хроническим пародонтитом (беременных и небеременных), сочетается с повышением уровня молекул средней массы. В то же время и в пробах первой порции слюны у здоровых беременных регистрируется умеренное возрастание значений данного параметра. Можно предположить, что усиление синтеза эстрогенов при беременности оказывает стимулирующее воздействие на NO-синтазное звено цикла оксида азота [26]. Между тем относительно невысокий прирост концентрации нитритов в слюне беременных под влиянием солевого раствора по сравнению со здоровыми небеременными, возможно, свидетельствует об особенностях регуля-

ции NO-синтазных комплексов при беременности.

### Выводы

Проведенные исследования показали, что в норме слюна является гипосмотической жидкостью, величина осмоляльности которой колеблется в достаточно узких пределах. Полоскание полости рта 0,9%-ным раствором хлорида натрия сопровождается снижением осмоляльности слюны у небеременных женщин. В ходе физиологического течения беременности происходит снижение концентрации общего кальция в слюне и значений осмоляльности слюны, а полоскание полости рта 0,9%-ным раствором хлорида натрия не вызывает уменьшения концентрации осмотически активных веществ в слюне. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита при беременности являются повышение концентрации нитритов и молекул средней массы в слюне и устойчиво повышенный показатель осмоляльности слюны.

### Литература

1. Lopez M.E., Colloca M.E., Paez R.G. et al. Salivary characteristics of diabetic children. *Braz. Dent. J.* 2003; 14, 1: 26–31.
2. Torpet L.A., Kragelund C., Reibel J., Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2004; 15, 1: 28–46.
3. Koh D., Ng V., Chua L.H., Yang Y. et al. Can salivary lead be used for biological monitoring of lead exposed individuals? *Occup. Environ. Med.* 2003; 60, 9: 696–698.
4. Chafouri B., Tagesson C., Lindahl M. Mapping of proteins in human saliva using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting. *Proteomics* 2003; 3, 6: 1003–15.
5. McGehee J.W., Johnson R.B. Biomarkers of bone turnover can be assayed from human saliva. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59, 3: 196–200.
6. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin. Chim. Acta* 2004; 343, 1–2: 1–16.
7. Sculley D.V., Langley-Evans S.C. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clinical Science* 2003; 105: 167–172.
8. Kivela J., Laine M., Parkkila S., Rajaniemi H. Salivary carbonic anhydrase VI and its relation to salivary flow rate and buffer capacity in pregnant and non-pregnant women. *Arch. Oral. Biol.* 2003; 48, 8: 547–551.
9. Hoepffner W., Schulze E., Bennek J. et al. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil. Steril.* 2004; 81, 5: 1314–21.
10. Ramsey P.S., Andrews W.W. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin. Perinatol.* 2003; 30, 4: 701–733.
11. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин. и лаб. диагностика* 1994; 6: 19–20.
12. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме. *Клин. лаб. диагностика* 1999; 2: 13–17.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Matsuzaki T., Tajika Y., Ablimit A. et al. Aquaporins in the digestive system. *Med. Electron. Microsc.* 2004; 37, 2: 71–80.

18. 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.
19. Davison J.M., Lindheimer M.D. Volume homeostasis and osmoregulation in human pregnancy. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 3, 2: 451–472.
20. Sewon L., Laine M., Karjalainen S. et al. Salivary calcium reflects skeletal bone density of heavy smokers. *Arch. Oral. Biol.* 2004; 49, 5: 355–358.
21. 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.
22. McKnight G.M., Smith L.M., Drummond R.S. et al. Chemical synthesis of nitric oxide in the stomach from dietary nitrate in humans. *Gut.* 1997; 40, 2: 211–214.
23. 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.
24. Dougall H.T., Smith L., Duncan C., Benjamin N. The effect of amoxycillin on salivary nitrite concentrations: an important mechanism of adverse reactions? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39, 4: 460–462.
25. Mensinga T.T., Speijers G.J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol. Rev.* 2003; 22, 1: 41–51.
26. Sudhir K., Jennings G.L., Funder J.W., Komesaroff P.A. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. *Hypertension* 1996; 28, 3: 330–334.

**ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЛИНИ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНИМ ПАРОДОНТИТОМ**  
**С.І. Доломатов, Є.Д. Бабов, І.Д. Атмажов**

Встановлено, що слина є гіпоосмотичною речовиною, а полоскання порожнини рота 0,9 %-вим розчином хлориду натрію призводить до зниження осмоляльності слини у невагітних жінок. Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується зниженням осмоляльності слини і концентрації загального кальцію в слині, а полоскання порожнини рота 0,9 %-вим розчином хлориду натрію не викликає зменшення концентрації осмотично активних речовин в слині. У вагітних з хронічним генералізованим пародонтитом реєструється збільшення концентрації нітритів і молекул середньої маси в слині, а також збільшення осмоляльності слини в порівнянні із здоровими вагітними.

**Ключові слова:** осмоляльність слини, нітрити, молекули середньої маси.

**PARTICULATES OF THE BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE SALIVA OF PREGNANT WOMEN WITH CHRONICAL PARODONTITIS**

**S.I. Dolomatov, E.D. Babov, I.D. Atmazhov**

It was established that the saliva is a hypoosmotic liquid and that gargling the oral cavity with 0,9 % solution of the sodium chloride resulted in decreasing the saliva osmolality at the non-pregnant women. The physiological process of pregnancy is followed by decreasing the saliva osmolality as well as the overall concentration of calcium in the saliva, and gargling the oral cavity with 0,9 % solution of the sodium chloride does not cause decrease of concentration of substances osmotically active in the saliva. There was registered increase of concentration of nitrites and molecules of the average mass in the saliva at the pregnant women with the chronical generalized parodontitis, and also increasing the osmotic properties of the saliva when compared with healthy pregnant women.

**Key words:** saliva osmolality, nitrites, molecules of the average mass.

Поступила 29.06.06

## ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ОДОНТОГЕННИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ

**В.І. Куцевляк, Н.В. Одушкіна, Н.І. Коваленко**

*Харківський державний медичний університет*

Вивчення мікроорганізмів, виділених з одонтогенних гнійних вогнищ запалення, показало їх 100% -ву чутливість до цефтріаксону та практично повну резистентність до ампіциліну. Ефективність застосування внутрішньотканинного електрофорезу з цефтріаксоном у комплексному лікуванні одонтогенних гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки у дітей доведена на прикладі вивчення динаміки очищення гнійної рани від патогенної мікрофлори. Відзначено, що у 50 % хворих, яким проводився внутрішньотканинний електрофорез з цефтріаксоном, на 2-гу добу відбувається повне очищення гнійної рани.

**Ключові слова:** *антибіотикочутливість, бактерії, запальні процеси, щелепно-лицьова ділянка, внутрішньотканинний електрофорез, діти.*

Не викликає сумніву, що одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицьової ділянки (ЩЛД) на сучасному етапі є найбільш поширеними серед патологічних процесів цієї ділянки. Дослідження авторів виявляють збільшення кількості захворювань з атиповим клінічним перебігом, появу резистентної мікрофлори, яка знижує ефективність більшої кількості антибактеріальних препаратів. Останнє частіше зумовлено нераціональним призначенням антибіотиків без визначення мікробіологічного стану гнійного процесу [1]. Тому вивчення етіологічних факторів захворювання та пошук ефективних засобів впливу на нього є запорукою успіху лікування.

Згідно з даними літератури, за результатами визначення чутливості до антибіотиків штамів мікроорганізмів, які виділені з гнійних вогнищ ЩЛД, антибактеріальні препарати умовно розподілені на три групи [2]. До першої групи входять препарати, чутливість до яких виявляють як анаероби, так і факультативно-анаеробні бактерії (оксацилін – 89 та 83 % чутливих штамів відповідно, азлоцилін – 91 та 86 %, тобраміцин – 92 та 86 %, цефуроксим – 86 та 89 %, цефотаксим – 96 та 88 %, еритроміцин – 90 та 90 %, тетрациклін – 95 та 88 %, левоміцетин – 84 та 81 %). Другу групу складають препарати, чутливість до яких виявляють переважно анаеробні види (рифампіцин – 86 % чутливих штамів, кліндаміцин – 85 %, нітазол – 86 %, метронідазол – 66 %). Третю групу складали препарати, чутливість до яких вимірювали як у облигатних, так і у факультативних анаеробів (аміноглікозиди, пеніци-

ліни, ванкоміцин, ристоміцин, лінкоміцин, поліміксин М).

*Streptococcus pyogenes* зберігає 100% -ву чутливість до бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів). Вони залишаються єдиним класом антибіотиків, до яких у *S. pyogenes* не розвилася резистентність. Актуальною проблемою є стійкість до макролідів, яка в деяких регіонах світу перевищує 30 % [3].

У теперішній час при лікуванні бета-гемолітичних стрептококів групи А-інфекцій застосовують чотири основні групи антибіотиків: пеніциліни, цефалоспорины, макроліди та лінкозаміди.

Серед *Escherichia coli* можлива стійкість до ампіциліну, ко-тримоксазолу, гентаміцину. Як правило, зберігають активність та клінічну ефективність захищені пеніциліни, цефалоспорины 2-го та наступних поколінь, фторовані хінолони. У *Pseudomonas* spp. асоційована стійкість до цефалоспоринів, аміноглікозидів, фторхінолонів, іноді карбапенемів. У *Staphylococcus* spp. (метицилін-резистентні) асоційована стійкість до макролідів, аміноглікозидів, тетрациклінів, ко-тримоксазолу, фторхінолонів. Основне клінічне значення зберігають глікопептиди [4].

Найбільш оптимально вимогам антибактеріальної терапії відповідають два парентеральних препарати 2-ї групи цефалоспоринів – цефотаксим і цефтріаксон. Їх антимікробний спектр багато в чому збіжний та охоплює майже всіх збудників важких інфекційних захворювань. Окрім цього, подовжений період елімінації цефтріаксону дозволяє вводити його одноразово на добу [5]. В літера-

турі існують відомості щодо вираженої імуностимулюючої дії цефтріаксону внаслідок стимуляції фагоцитарної активності клітин [6].

Цефалоспорины 2-го та 3-го покоління характеризуються високою активністю проти грампозитивних коків, включаючи золотистий та коагулазонегативний стафілокок, бета-гемолітичний стрептокок групи А, пневмокок, значну частину (до 80 %) штамів зеленного стрептококу та ін., а також грамотришнєгативних мікроорганізмів родини кишкових паличок: *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris* et *mirabilis*, *Enterobacter* spp. та ін. При синьогнійній інфекції активність нестабільна [4]. Все вказане зумовлює застосування саме цих антибіотиків у лікуванні запальних захворювань ЩЛД.

Окрім хірургічної обробки рани та некректомії, застосовують ряд заходів, направлених на нормалізацію імунної системи організму та знешкодження патогенної мікрофлори. Проте одним з провідних патогенетичних методів лікування залишається антибіотикотерапія [5, 7]. Останніми роками до клінічної практики з метою знешкодження патогенної мікрофлори та очищення рани впроваджені різноманітні методи введення антибактеріальних препаратів, у тому числі з використанням електричного струму постійної величини – внутрішньотканинне введення.

Метою нашого дослідження було визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків і оцінка ефективності методу внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків у комплексному лікуванні дітей, хворих на одонтогенні гнійно-запальні захворювання ЩЛД.

**Матеріал і методи.** Обстежені 54 дитини та підлітки, хворі на одонтогенні флегмони, абсцеси, періостити, остеомієліти та лімфаденіти. Мікробіологічне дослідження включало визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків методом дифузії в агар [4].

Вивчали чутливість виділених мікроорганізмів до цефтріаксону, цефазоліну, ампіциліну, оксациліну, доксицикліну, кліндаміцину, еритроміцину, тетрацикліну, гентаміцину, ванкоміцину, ципрофлоксацину, абакталу.

З метою оцінки ефективності методу внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків у комплексному лікуванні хворих на одонтогенні гнійно-запальні захворювання ЩЛД хворі були розподілені на дві групи по 27 осіб в кожній. Пацієнтам контрольної групи проводили стандартну антибіотикотерапію з використанням цефтріаксону. Антибіотик вводили внутрішньом'язово або внутрішньовенно у дозі 80 мг/кг два рази на добу.

Курс лікування складав 5–7 діб. Пацієнтам основної групи на тлі внутрішньовенного введення цефтріаксону проводили гальванізацію зони запалення. Антибіотик вводили внутрішньовенно крапельно у дозі 80 мг/кг один раз на добу. Суть проведення методики полягала в тому, що зона запалення розміщувалася між електродами, де створювалося електричне поле постійного струму. Щільність струму підбиралася індивідуально, з орієнтуванням на суб'єктивні відчуття пацієнта та складала 0,03–0,50 мА/см<sup>2</sup>. Гальванізацію проводили на висоті максимальної концентрації антибіотика в крові, тривалість гальванізації складала 30–40 хв. Курс лікування складав 2–3 процедури.

**Результати та їх обговорення.** Головним компонентом місцевого лікування гнійного процесу є хірургічне втручання, що включає повне розкриття гнійного вогнища. Дані попередніх досліджень вказують, що мікробний пейзаж рани представлений переважно факультативно-аеробною флорою, де значну частку становлять монокультури кокової флори. Серед виділених мікроорганізмів суттєве місце займають стафілококи – золотистий та епідермальний, і гноєрідний стрептокок. Ентеробактерії, грампозитивні палички, *P. aeruginosa* є складовою частиною асоціації мікрофлори гнійно-запального вогнища У 14 % випадків виділити збудників в аеробних умовах культивування не вдалося, що може свідчити про анаеробну етіологію даного захворювання. Тому подальше вивчення чутливості до антибіотиків проводилося стосовно цих мікроорганізмів.

Було виділено і проаналізовано 98 штамів мікроорганізмів. Дослідження чутливості виділених із гнійного вогнища штамів *in vitro* показало, що чутливість стафілококів (*S. aureus*) була найбільш вираженою до цефтріаксону, цефазоліну та абакталу і проявлялася відповідно у 100, 97 та 97 % штамів. Одночасно 16 штамів (48,2 %) були резистентними до трьох і більше антибіотиків. При цьому резистентність до ампіциліну була найбільш вираженою та складала 91 % штамів. До гентаміцину та еритроміцину стійкість проявляли відповідно 32,3 та 21,5 % виділених штамів стафілококів. Тим часом в усіх обстежених хворих не виявлялись штами, резистентні до цефтріаксону та абакталу. *S. epidermidis* виявив 100%-ву чутливість до цефтріаксону, абакталу, ципрофлоксацину і був нечутливим до ампіциліну у 100 % випадків, оксациліну – в 33,4 %, гентаміцину – в 43,3 %.

Виділені штами *S. pyogenes* виявилися високочутливими до цефтріаксону (90,3 %), цефазоліну (80,6 %) та ампіциліну (80,6 %).



Найбільшу стійкість вони проявили до тетрацикліну (54,8 %), доксицикліну (48,3 %) та абакталу (48,3 %).

Штам *Pseudomonas* характеризувався наявністю вираженої резистентності до багатьох антибіотиків, окрім цефтріаксону, абакталу та ципрофлоксацину.

Серед виділених штамів кишкової палички найбільша чутливість відзначалася до цефтріаксону, абакталу, ципрофлоксацину, які пригнічували ріст 100 % досліджуваних штамів. Виражену резистентність штами виявляли у відношенні до ампіциліну – 50 %, тетрацикліну – 44,5 %, доксицикліну – 38,8 %, гентаміцину – 44,5 % (табл. 1).

кування у 18,2 % хворих, на 3-тю добу – у 59,1 %, а на 5-ту добу дана терапія приводила до повного очищення рани у 95,5 % хворих.

У хворих основної групи, яким проводився внутрішньотканинний електрофорез цефтріаксону, вже на 2-гу добу від початку лікування спостерігалася повна елімінація мікроорганізмів з гнійного вогнища у 45,9 % хворих, на 3-тю добу – у 91,7 %, на 5-ту добу – у 100 % хворих (табл. 2).

Отримані дані свідчать про ефективність методу в комплексному лікуванні запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки у дітей.

*Таблиця 1. Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених з гнійних вогнищ одонтогенних запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки у дітей, %*

Препарат	S. aureus			S. epidermidis			S. pyogenes			E. coli		
	ч	пч	ст	ч	пч	ст	ч	пч	ст	ч	пч	ст
Ампіцилін	9	0	91	33,3	0	66,7	80,6	16,1	3,3	27,9	22,1	50
Оксацилін	73,5	11,7	14,8	66,7	0	33,3	67,6	25,8	6,6	50	0	50
Цефазолін	97	0	3	100	0	0	80,6	19,4	0	55,5	27,9	16,6
Цефтріаксон	100	0	0	100	0	0	90,3	9,7	0	88,9	11,1	0
Абактал	97	3	0	100	0	0	25,8	25,8	48,4	100	0	0
Ципрофлоксацин	94	0	6	50	16,7	33,3	22,5	51,7	25,8	100	0	0
Гентаміцин	61,7	6	32,3	50	16,7	33,3	–	–	–	55,5	0	44,5
Ванкоміцин	85,2	0	14,8	75	0	25	38,7	38,7	22,6	–	–	–
Кліндаміцин	88,3	0	11,7	91,7	8,3	0	48,4	35,5	16,1	–	–	–
Тетрациклін	29,4	29,4	41,2	58,3	25	16,7	35,5	9,7	54,8	50	16,6	33,4
Доксициклін	73,5	9	17,5	75	8,3	16,7	51,7	0	48,3	44,5	16,6	38,9
Еритроміцин	73,5	6	21,5	66,6	16,7	16,7	64,5	16,1	19,4	38,8	5,55	55,5

*Примітка.* ч – чутливі, пч – помірно чутливі, ст – стійкі.

*Таблиця 2. Динаміка виділення мікроорганізмів з гнійних вогнищ хворих на одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицьової ділянки у дітей*

Група хворих	Кількість інфікованих вогнищ					
	2-га доба		3-тя доба		5-та доба	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Контрольна	18	81,8	8	40,0	1	4,5
Основна	13	54,1	2	8,3	0	0

Для оцінки ефективності методу внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків досліджували динаміку очищення гнійної рани від патогенної мікрофлори. Дані мікробіологічного дослідження вмісту гнійного вогнища вказують, що внутрішньовенне введення цефтріаксону у пацієнтів контрольної групи сприяє очищенню рани від мікроорганізмів на 2-гу добу після початку лі-

#### Висновки

1. Стафілококи проявляють 100%-ву чутливість до цефтріаксону, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*; штам *Pseudomonas*, виділений штамами кишкової палички також виявили виражену чутливість до цефтріаксону, абакталу та ципрофлоксацину. Стафілококи практично повністю резистентні до ампіциліну (91 %).

2. Внутрішньотканинне введення антибактеріальних препаратів у пацієнтів основної групи сприяє очищенню гнійної рани вже на 2-гу добу у 45,9 % хворих, на 5-ту добу у 100 % хворих, тоді як в контрольній групі – у 18,2 та 95,5 % відповідно.

Застосування внутрішньотканинного електрофорезу антибактеріальних препаратів у комплексному лікуванні запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки у дітей є найбільш ефективним у порівнянні з іншими шляхами їх введення.

### Література

1. *Робустова Т.Г.* Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний. Рос. стоматол. журн. 2003; 4: 11–16.
2. *Тимофеев А.А., Киндрасъ И.Б.* Причины возникновения, диагностика и особенности лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. Вісн. стоматол. 1997; 1: 86–89.
3. *Белов Б.С.* Современные аспекты А-стрептококковых инфекций. Инфекции и антимикробная терапия 2001; 3, 4.
4. *Сидоренко С.В.* Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия. РМЖ 1998; 6, 11: 25–27.
5. *Зубков М.Н.* Цефалоспорины при внебольничных пневмониях: альтернатива выбора. Антибиотики и химиотерапия 2005; 2: 73–78.
6. *Плахтий Л.Я.* Тактика антибактериальной терапии пародонтита, основанная на результатах микробиологического и молекулярно-генетического исследования: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002. 27 с.
7. *Масна О.З.* Вплив антибіотикотерапії на мікрофлору флегмон щелепно-лицьової ділянки. Новини стоматол. 1999; 1: 62–64.
8. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. Приказ МЗ СССР от 10. 03. 1983 г. № 2675–83.

### ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

**В.И. Куцевляк, Н.В. Одушкина, Н.И. Коваленко**

Изучение микроорганизмов, выделенных из одонтогенных гнойных очагов воспаления, показало их 100% -ную чувствительность к цефтриаксону и практически полную устойчивость к ампициллину. Эффективность применения внутритканевого электрофореза с цефтриаксоном в комплексном лечении одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей доказана на примере изучения динамики очищения гнойной раны от патогенной микрофлоры. Отмечено, что у 50 % больных, которым проводился внутритканевой электрофорез с цефтриаксоном, на 2-е сутки происходит очищение гнойной раны.

**Ключевые слова:** антибиотикочувствительность, бактерии, воспалительные процессы, челюстно-лицевая область, внутритканевой электрофорез, дети.

### INCREASING EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTIC THERAPY IN TREATMENT OF ODONTOGENIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL REGION IN CHILDREN

**V.I. Kucevlyak, N.V. Odushkina, N.I. Kovalenko**

Studying of microorganisms isolated from purulent areas of inflammation, show 100 % sensitivity to ceftriaxon and almost complete resistance to ampicillin. Efficacy of using of interstitial ionophoresis with ceftriaxon in complex treatment of pyoinflammatory diseases in maxillofacial area in children was proved during studying of dynamics of purification of a purulent wound. It was revealed that purification of the purulent wound has occurred in 50 % patients after canning out of interstitial ionophoresis with ceftriaxon on till the 2<sup>nd</sup> day.

**Key words:** sensitivity to antibiotics, bacteria, inflammatory processes, maxillofacial area, interstitial ionophoresis, children.

Поступила 20.06.06

## ТЕРАПІЯ

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ  
И ЕГО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ**В.Н. Погорелов, В.И. Жуков, В.Н. Иванцев***Харьковский государственный медицинский университет*

У 50 больных хроническим легочным сердцем с легочной гипертензией, получавших антигипертензивные препараты телмисартан (группа сравнения) и индапамид с телмисартаном, изучали показатели гемодинамики, вентиляционной и геморенальной функций, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамику циклических нуклеотидов и эндотелина-1. В группе больных, получавших индапамид с телмисартаном, отмечались более выраженные антигипертензивный, антиишемический эффекты, чем в группе сравнения.

**Ключевые слова:** хроническое легочное сердце, отечный синдром, антигипертензивные средства.

При сердечной недостаточности у больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) задерживается жидкость в малом круге кровообращения и ухудшается газообмен. Нарастающая гиперкапния снижает периферическое сосудистое сопротивление и формирует отечный синдром. При этом снижение эффективной циркуляции крови стимулирует продукцию вазопрессивных веществ [1–5].

В терапии ХЛС широко используются антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и средства с метаболической направленностью [6–8], но из-за задержки жидкости в малом круге кровообращения их терапевтическая значимость снижается. Повышение дозы данных групп препаратов усиливает их побочные эффекты. Известно антигипертензивное действие индапамида. Этот препарат имеет вазодилататорные и диуретические свойства, метаболически нейтральный и рассматривается как препарат с сердечно-сосудистыми и нефропротекторными свойствами [9, 10].

Целью данной работы была оценка антигипертензивного эффекта комбинации индапамида и телмисартана (микардис) у больных ХЛС с отечным синдромом.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 50 больных ХЛС с отечным синдромом. Средний возраст больных составил  $(55 \pm 5)$  лет. Обследование проводилось при госпитализации и при выписке из стационара. Все больные получали милдронат 5,0 в/в струйно № 10 [6], нандропарин по 0,3 мл

2 раза в сутки п/к в течение недели с последующим переходом на прием внутрь 150 мг/сут курантила [7]. Больным 1-й группы (25 чел.) – группа сравнения – в комплексную терапию дополнительно включали телмисартан 80 мг/сут; больным 2-й группы (25 чел.) – опытная группа – индапамид 1,5 мг/сут и телмисартан в той же дозе. Обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-функциональной форме и тяжести заболевания. Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по суточному мониторингу ЭКГ. Систолическое давление в легочной артерии оценивали с помощью доплерЭКГ. Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали методом спирографии. Состав газовой крови оценивали по показателям  $pCO_2$  и  $pO_2$  в артериальной крови. Уровень эндотелина-1 и циклические нуклеотиды определяли радиоиммунологическим методом [1, 3, 5–7].

**Результаты и их обсуждение.** У больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы отмечалось значительное улучшение общего состояния после проведенной терапии: исчезли отеки, одышка, перебои в области сердца, слабость, недомогание. Уменьшились интенсивность, продолжительность и частота возникновения ангиального синдрома, что сопровождалось увеличением порога переносимости физической нагрузки без заметного для больного прироста ЧСС. Систолическое давление в легочной артерии достоверно снизилось на 5–7-е сутки приема

данных препаратов. Показатели гемодинамики у больных ХЛС с отеком синдромом представлены в табл. 1.

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

Геморенальные показатели под влиянием комплексной терапии у больных ХЛС с отеком синдромом представлены в табл. 3.

Результаты исследования свидетельствуют о повышении мочевины и креатинина

крови до лечения и их достоверном снижении в период и после лечения при незначительном снижении канальцевой реабсорбции воды в обеих группах больных.

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

Показатели динамики ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в группах больных, принимавших телмисартан и индапамид и телмисартан, по сравнению с исход-

*Таблица 1. Показатели гемодинамики у больных ХЛС с отеком синдромом под влиянием индапамида и его комбинации с телмисартаном ( $M \pm m$ )*

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=25)	
	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 <sup>#</sup>
КДО ПЖ, мл	133,60±3,39	128,10±4,45*	132,00±3,22	122,00±3,04*
КСО ПЖ, мл	68,10±2,98	59,40±3,11	67,70±2,54	56,20±2,70*
УИ ПЖ, мл/м <sup>2</sup>	36,90±1,54	39,20±1,69	35,80±1,50	39,40±1,59
СИ ПЖ, л·мин·м <sup>-2</sup>	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	49,00±2,16	56,50±2,05*
ЧСС, уд/мин	80,50±2,14	78,40±2,30	94,00±2,15	70,00±2,19 <sup>#</sup>

*Примечания:* 1. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; КДО ПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка; КСО – конечно-систолический объем; УИ – ударный индекс; СИ – систолический индекс.

2. \* p<0,05; # p<0,01.

*Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания и газового состава крови больных ХЛС с отеком синдромом под влиянием индапамида и его комбинации с телмисартаном ( $M \pm m$ )*

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=25)	
	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 <sup>#</sup>	50,90±3,29	73,80±3,54 <sup>#</sup>
ОФВ <sub>1</sub> , % 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 <sub>2</sub> , мм рт. ст.	69,90±3,68	80,50±3,77*	70,80±7,05	79,90±2,52*
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	40,80±3,08	38,40±2,19	39,90±2,58	36,40±2,53

\* p<0,05; # p<0,01.

*Таблица 3. Изменение геморенальных показателей у больных ХЛС с отеком синдромом под влиянием индапамида и его комбинации с телмисартаном ( $M \pm m$ )*

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мочевина крови, ммоль/л	9,20±1,00	8,90±0,50	9,30±0,40	5,90±0,02 <sup>#</sup>
Креатин крови, ммоль/л	0,17±0,09	0,12±0,03	0,17±0,08	0,10±0,01 <sup>#</sup>
Канальцевая реабсорбция воды, %	96,60±0,20	97,10±0,10	95,80±0,20	97,20±0,40

\* p<0,05, # p<0,001 – различия достоверны по сравнению с данными до лечения.



Таблица 4. Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и содержание калия и натрия в плазме крови под влиянием индапамида и его комбинации с телмисартаном ( $M \pm t$ )

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ренин, нг·мл·ч <sup>-1</sup>	7,39±1,19	4,19±1,05*	9,35±1,29	4,72±1,16 <sup>#</sup>
Ангиотензин II, нг/мл	17,90±2,30	11,03±2,10*	20,30±3,60	12,11±1,90 <sup>#</sup>
Альдостерон, нг/мл	331,40±41,60	202,30±33,80*	308,60±51,70	181,90±25,80 <sup>#</sup>
Натрий, ммоль/л	144,60±4,10	142,90±3,84	133,50±2,60	130,10±2,86
Калий, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	3,46±0,31	3,64±0,15

\*  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ; различия достоверны в сравнении с данными до лечения.

ными показателями были следующими. Исходный уровень ренина в 1-й группе ( $7,39 \pm 1,10$ ) нг·мл·ч<sup>-1</sup> и во 2-й – ( $9,35 \pm 1,29$ ) нг·мл·ч<sup>-1</sup>; ангиотензина II – ( $17,90 \pm 2,30$ ) и ( $20,30 \pm 3,60$ ) нг/мл соответственно; альдостерона ( $331,40 \pm 41,60$ ) и ( $308,60 \pm 51,70$ ) нг/мл. После лечения уровень ренина в 1-й группе составил ( $4,19 \pm 1,05$ ) нг·мл·ч<sup>-1</sup> и во 2-й – ( $4,72 \pm 1,16$ ) нг·мл·ч<sup>-1</sup>; ангиотензина II – ( $11,03 \pm 2,10$ ) и ( $12,11 \pm 1,90$ ) нг/мл соответственно; альдостерона – ( $202,30 \pm 33,80$ ) и ( $181,90 \pm 25,80$ ) нг/мл.

Исходное систолическое давление легочной артерии в 1-й группе – ( $41,10 \pm 1,26$ ) мм рт. ст., во 2-й – ( $40,90 \pm 1,28$ ) мм рт. ст.; после лечения – ( $36,80 \pm 1,35$ ) и ( $28,1 \pm 1,48$ ) мм рт. ст. соответственно. При этом отмечалось снижение ЧСС в 1-й группе с ( $80,50 \pm 2,14$ ) до ( $78,40 \pm 2,30$ ) уд/мин; во 2-й – с ( $94,00 \pm 2,15$ ) до ( $70,00 \pm 2,19$ ) уд/мин.

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

Таблица 5. Изменение состояния цАМФ, цГМФ и эндотелина-1 в плазме крови больных ХЛС с отеком синдромом под влиянием комбинации индапамид с телмисартаном ( $M \pm t$ )

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

\*  $p < 0,05$ ; различия достоверны по сравнению со здоровыми. <sup>#</sup>  $p < 0,05$ ; различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, включение индапамида в комбинации с телмисартаном в терапию больных хроническим легочным сердцем

способствовало улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, функции внешнего дыхания и клинических проявлений сердечной недостаточности.

#### Выводы

1. Включение индапамида в комбинации с телмисартаном в терапию больных хроническим легочным сердцем с отеком синдромом сопровождалось снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уровня систолического давления легочной артерии, что способствовало улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, функции внешнего дыхания и клинических проявлений сердечной недостаточности.

2. Применение указанной комбинации препаратов сопровождалось улучшением геморенальных показателей и усилением антигипертензивного эффекта. При этом исчезали отеки, уменьшались одышка, интенсивность и частота болевой и бессимптомной ишемии миокарда больных хроническим легочным сердцем.

3. Терапия больных хроническим легочным сердцем с отеком синдромом индапамидом в комбинации с телмисартаном клинически не сопровождалась гипокалиемией,

что отличает данный препарат от тиазидовых диуретиков. Индапамид дополняет терапию отека синдромом данных больных.

### Литература

1. Василенко А.М., Потабашиї В.А. Критерії діагностики змішаної дисфункції лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічними обструктивними хворобами легень. Буковинськ. мед. вісн. 2004; 8, 3–4: 14–17.
2. Крикота Е.Н., Дейнега В.Г. Визначення типу міокардіальної дисфункції у хворих з декомпенсованим хронічним легеневим серцем у залежності від наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Запорозжск. мед. журн. 2004; 5 (26): 66.
3. Фуштей І.М., Паламарчук О.І., Донець Л.Я. Деякі патофізіологічні механізми розвитку первинної і вторинної легеневої гіпертензії. Запорозжск. мед. журн. 2004; 5 (26): 68.
4. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L. et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am. J. Cardiovasc. Drugs 2005; 5, 2: 131–140.
5. Wilkens H. Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy. Anaesthesist 2004; Aug, 53 (8): 734–40.
6. Латогуз И.К., Погорелов В.Н. Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией. Клін. та експерим. патологія 2004; III, 2 (2): 506–509.
7. Погорелов В.Н., Кириченко М.П., Брек В.В. Патогенетическая терапия больных с хроническим легочным сердцем. Медицина сегодня и завтра 2001; 1: 35–38.
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. Am. 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.

### ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ ТА ЙОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА КОРЕКЦІЯ

**В.М. Погорелов, В.І. Жуков, В.М. Іванців**

У 50 хворих на ХЛС з легеневою гіпертензією, які приймали гіпотензивні засоби телмісартан (група порівняння) та індапамід з телмісартаном, вивчали показники гемодинаміки, вентиляційної та геморенальної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміку циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. В групі хворих, що приймали індапамід з телмісартаном, антигіпертензивний та антиішемічний ефекти були більш виражені, ніж у групі порівняння.

**Ключові слова:** хронічне легеневе серце, набряковий синдром, антигіпертензивні засоби.

### CHRONIC PULMONARY HEART AND ITS ANTIHYPERTENSION CORRECTION

**V.N. Pogorelov, V.I. Zhukov, V.N. Ivantsiv**

There were investigated 50 patients suffered from chronic pulmonary heart treated by antihypertensive drugs. The first group (comparative) was cured by telmisartan and another one received indapamid with telmisartan. Hemodynamics, ventilative and hemorenal functions, renin-angiotensin and aldosterone rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of the cyclic nucleotids of patients in these groups were investigated. There were discovered that more antihypertensive effect was in group cured by telmisartan with indapamid.

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

Поступила 13.07.06

## ГЕМОДИНАМІЧНІ, СТРУКТУРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

*С.М. Коваль, Д.К. Милославський, О.М. Щенявська, О.В. Мисниченко*

*ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Обстежений 61 хворий на гіпертонічну хворобу, з них 45 з надлишковою та 16 з нормальною масою тіла. Вивчено морфофункціональні показники, структурні параметри серця і судин, показники добового профілю артеріального тиску, вуглеводного та ліпідного обміну в залежності від наявності або відсутності інсулінорезистентності та надлишкової маси тіла. Встановлено високу частоту інсулінорезистентності, ранні зміни структурно-функціональних показників серця і судин, негативні зміни в добовому профілі артеріального тиску, комплекс метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу, особливо серед пацієнтів з надлишковою масою тіла.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, інсулінорезистентність, надлишкова маса тіла, структурні параметри серця і судин, добовий профіль артеріального тиску, вуглеводний і ліпідний обмін.

Останнім часом увагу дослідників і клініцистів привертає феномен інсулінорезистентності (ІР) та асоційовані з нею стани – гіпертонічна хвороба (ГХ), абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози [1–5]. Вкрай несприятливим результатом взаємодії перелічених факторів є так званий «смертельний квартет» – метаболічний синдром (МС) [6–8]. Чотири–п'ять основних та ряд додаткових факторів ризику МС (гіперурикемія, мікроальбумінурія, гіперфібриногенемія та ін.), в основі виникнення яких лежить ІР [9, 10], як доведено, підвищують ризик виникнення серцево-судинних захворювань у 5–6 разів [11, 12]. ІР, окрім впливу на прогресування складових МС, сприяє швидкому та негативному перебігу атерогенезу, ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних ускладнень у цієї категорії пацієнтів [11, 12]. У формуванні ІР значну роль грають підвищення артеріального тиску (АТ), активація симпатoadреналової (САС) та ренін-ангіотензинової (РАС) систем, тонкі порушення ліпідного та вуглеводного обміну, реологічних властивостей крові, дисфункція ендотелію, оксидативний стрес [2, 6, 10, 13, 14]. При цьому лишається невивченою роль ІР та надлишкової маси тіла у розвитку ГХ. Існують суперечливі погляди на взаємодію цих незалежних факторів ризику серцево-судинних захворювань, не до кінця з'ясовані їх пріоритети у формуванні гемодинамічних, структурних і метаболічних порушень у цієї категорії хворих.

Метою дослідження було вивчення гемодинамічних, морфофункціональних і мета-

болічних особливостей у хворих на ГХ і встановлення їх взаємозв'язку з ІР і надлишковою масою тіла.

**Матеріал і методи.** В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок Інституту терапії обстежений 61 хворий на ГХ II стадії (за класифікацією ВООЗ, МТГ, 1999) віком від 36 до 57 років [3, 15]. Середній вік хворих становив  $(49 \pm 6)$  років. Сорок п'ять хворих мали надлишкову масу тіла (НМТ), індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 25$ . Преожиріння (ІМТ =  $25,0\text{--}29,9$  кг/м<sup>2</sup>) зареєстровано у 14 осіб (31,1 %), ожиріння I ступеня (ІМТ =  $30,0\text{--}34,9$  кг/м<sup>2</sup>) – у 21 особи (46,7 %); ожиріння II ступеня (ІМТ =  $35,0\text{--}39,9$  кг/м<sup>2</sup>) – у 10 хворих (22,2 %). Шістнадцять хворих на ГХ мали нормальну масу тіла. В групі з НМТ чоловіків було 31, жінок – 14; без НМТ – 9 та 7 відповідно. Тринадцять гіпертензії у хворих з НМТ склала  $(7,7 \pm 0,7)$  років, без НМТ –  $(8,9 \pm 1,1)$  років. ІР (індекс НОМА  $> 3,0$ ) зустрічалась у 40 хворих на ГХ з НМТ (89 %) та у 8 (48 %) без НМТ.

Контрольна група представлена 11 практично здоровими особами, середній вік яких складав  $(44 \pm 5)$  років.

Серед обстежених хворих на ГХ з НМТ ІХС зареєстрована у 30 хворих (67,4 %), стабільна стенокардія напруги II функціонального класу (ФК) – у 18 (40 %), серед яких 29 (64,4 %) мали СН I–IIA ступеня. У хворих на ГХ з нормальною масою тіла ІХС діагностовано у 9 хворих (56 %), стабільну стенокардію напруги II ФК – у 6 (38 %), СН I–IIA ступеня – у 9 (56 %).

Хворим здійснювали загальноприйняте клінічне обстеження, проводили спеціальні

антропометричні виміри. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювали ехокардіографічним методом за стандартною методикою на апараті «Aloka SSD 280 LS», Японія [16].

При М-модальному режимі ехокардіографії вимірювали кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний розміри (КДР і КСР) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою:  $1,04 \times [(МШП + ЗСЛШ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$ . Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. За верхню межу норми ІММЛШ приймали  $104 \text{ г/см}^2$  для жінок і  $117 \text{ г/см}^2$  для чоловіків.

Вимірювання комплексу інтима – медіа проводили методом дуплексного сканування на апараті Logic-5 «General Electric» (США) [17]. Нормальними вважали товщину КІМ менш ніж 1 мм, потовщення  $1,0\text{--}1,3$  мм; товщину, більшу або рівну  $1,3$  мм, вважали критерієм атеросклеротичної бляшки. Визначення параметрів трансмітрального кровотоку (максимальної швидкості кровотоку в фазу швидкого наповнення – Е, у фазу передсерцевої систоли – А та їх співвідношення – Е/А) проводили за методикою [10]. Нормальним вважали співвідношення  $Е/А \geq 1,3$ .

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили з використанням системи АВМР Meditech (Угорщина) з якісною та кількісною обробкою отриманих даних. Виділяли хворих з нормальним зниженням АТ вночі (добовий індекс ДІ від 10 до 20 %) – тип «dipper», з недостатнім зниженням АТ вночі (ДІ від 0 до 10 %) – тип «non-dipper», зі стійким підвищенням АТ вночі (ДІ  $< 0$  %, тобто з негативними значеннями) – тип «night-peakers» та з надмірним зниженням АТ у нічні години (ДІ  $> 20$  %) – тип «over-dipper». Типи «non-dipper» і «night-peakers» оцінювались як нічна гіпертензія.

Вміст загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали ферментативним методом з використанням фотометра-аналізатора імуноферментного «Humanreader» фірми «Human» (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) розраховували після преципітації інших класів ліпопротеїнів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) за формулою W.T. Fritdwal:  $ХСЛПНЩ = ЗХС - (ХСЛПВЩ + ТГ/2,2)$ .

Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глюкози крові та інсуліну натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ). Глюкозу крові (зраз-

ки венозної крові) визначали фотометричним методом на апараті КФК-2 (Україна).

Визначення гіперінсулінемії проводили за рівнем інсуліну, який вимірювали за допомогою імуноферментних наборів фірми DRG (США). Коефіцієнти інсулінорезистентності розраховували за алгоритмом НОМА (Homeostatic Model Assessment) [18].

Обробку даних здійснювали з використанням методів варіаційної статистики (t-критерію Стьюдента).

**Результати та їх обговорення.** При аналізі загальноклінічних показників гемодинаміки у хворих з групи ГХ з наявністю та відсутністю НМТ вірогідних розбіжностей в рівнях систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) не встановлено (у хворих на ГХ без НМТ –  $(175 \pm 4)$  та  $(95 \pm 9)$  мм рт. ст., з НМТ –  $(169 \pm 9)$  та  $(99 \pm 5)$  мм рт. ст. відповідно). Однак хворі на ГХ з НМТ мали значно вищу ЧСС –  $(89 \pm 4)$  та  $(76 \pm 3) \text{ с}^{-1}$ , ніж хворі на ГХ без НМТ ( $p < 0,05$ ), що слід пов'язувати з активацією РАС та САС, приєднанням гіперінсулінемії, НМТ або ожиріння [3]. Розбіжностей в цих показниках в залежності від наявності та відсутності ІР встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

При аналізі типів гемодинаміки у хворих на ГХ без НМТ було виявлено гіперкінетичний тип кровообігу у 67 % хворих, у 53 % пацієнтів на ГХ з наявністю ІР та НМТ – гіпокінетичний тип. Еукінетичний тип гемодинаміки переважав у хворих на ГХ з ІР – 38 %. При цьому ремоделювання серця у 55 % хворих на ГХ з НМТ формувалось за ексцентричним типом, у 45 % пацієнтів на ГХ з відсутністю ІР та НМТ – за концентричним типом. Зустрічальність асиметричної гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) і концентричного ремоделювання серед усіх обстежених хворих не перевищувала 7–12 %, нормальна геометрія серця спостерігалась у 3–6 % хворих.

За даними рентгенологічного та ЕКГ досліджень, хворі на ГХ з ІР та НМТ характеризувалися високою зустрічальністю ГЛШ: 94 проти 83 % у хворих на ГХ з НМТ та 71 % у хворих тільки на ГХ. Ці зміни у хворих на ГХ з НМТ та ІР слід пов'язувати з переважним підвищенням ДАТ, ЧСС, активацією провідних нейрогуморальних систем у цієї категорії хворих [13].

За даними ультразвукового дослідження, у хворих на ГХ з ІР та НМТ у порівнянні з хворими тільки на ГХ були достовірно більші значення товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) на 21,6 % ( $p < 0,01$ ), міжшлуночкової перетинки (ТМШП) на 26,7 % ( $p < 0,01$ ) та діаметр лівого передсердя на 12,1 % ( $p < 0,05$ ). Вірогідними були різниці цих показників і аналогічних показників конт-



рольної групи ( $p < 0,05$ ), табл. 1. Хворі на ГХ та ожиріння мали вірогідно більші КСР і КДР у порівнянні як з контролем, так і з хворими на ГХ ( $p < 0,05$ ).

«night-peakers» у 12 % хворих; добовий профіль «over-dipper» зареєстровано у 8 % хворих, тобто значно переважає відсоток осіб з «нічною гіпертензією». Аналізуючи резуль-

Таблиця 1. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ГХ за наявності чи відсутності ІР та НМТ ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n=10)	Хворі на ГХ (n=16)	Хворі на ГХ з ІР та НМТ (n=45)
КСР ЛШ, см	3,11 $\pm$ 0,11	3,58 $\pm$ 0,08*	3,72 $\pm$ 0,06*
КДР ЛШ, см	5,06 $\pm$ 0,12	5,47 $\pm$ 0,06*	5,69 $\pm$ 0,04*
ЛП, см	3,12 $\pm$ 0,06	3,42 $\pm$ 0,04*	3,89 $\pm$ 0,08*
ФВ, %	68,00 $\pm$ 0,90	63,00 $\pm$ 0,80*	53,90 $\pm$ 0,50*
ТЗСЛЖ, см	0,97 $\pm$ 0,06	1,08 $\pm$ 0,04*	1,36 $\pm$ 0,07*
ТМШП, см	0,92 $\pm$ 0,12	1,03 $\pm$ 0,02*	1,25 $\pm$ 0,03*
ММЛШ, г	91,00 $\pm$ 5,00	209,00 $\pm$ 19,00*	229,00 $\pm$ 15,00*
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	76,00 $\pm$ 3,00	106,00 $\pm$ 7,00*	118,00 $\pm$ 5,00*

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* у порівнянні з контролем; # у порівнянні з хворими на ГХ. Тут і в табл. 2–4.

Фракція викиду (ФВ), яка характеризує насосну функцію міокарда, у осіб зі сполученням ГХ, ІР та НМТ була нижча, ніж у осіб інших груп ( $p < 0,05$ ).

Хворі з НМТ і ожирінням мали вірогідно вищий НОМА-ІР (6,1 $\pm$ 0,5), ніж усі хворі на ГХ (4,4 $\pm$ 0,3). У них же частіше зустрічались ГЛШ і більшою була ММЛШ. Встановлено й деякі особливості взаємозв'язку між НОМА-ІР, ГЛШ, тривалістю гіпертензії та стадією захворювання. Так, особи зі значною тривалістю захворювання (>10 років) мали вірогідно вищий НОМА-ІР, ніж особи з гіпертонічним стажем <10 років – 4,8 $\pm$ 0,2 проти 3,1 $\pm$ 0,1 ( $p < 0,05$ ), та ММЛШ (205 $\pm$ 18) г проти (231 $\pm$ 23) г. Аналогічна ситуація спостерігалась і в залежності від форми ГХ: при м'якій НОМА-ІР – 3,2 $\pm$ 0,2; при помірній – 4,7 $\pm$ 0,2 ( $p < 0,05$ ). В цих групах хворих ММЛШ становила (208 $\pm$ 16) та (229 $\pm$ 26) г відповідно. Частота ІР у хворих на ГХ була тісно пов'язана зі ступенем НМТ: найбільша спостерігалась при ожирінні II ступеня – 98 %, при ожирінні I ступеня вона складала 87 %, при відсутності ожиріння реєструвалась у 48 % хворих. Наведені дані свідчать, що наявність НМТ, тривалість підвищення АТ і стадія хвороби є факторами, які прямо корелюють з коефіцієнтом ІР:  $r_1 = +0,38$ ;  $r_2 = +0,43$ ;  $r_3 = +0,28$ ;  $p < 0,05$ . Асоціація цих факторів впливає на перебудову геометрії та функції серця в осіб з ГХ, ІР та НМТ в напрямку раннього формування ГЛШ, погіршення контрактильних здібностей МЛШ, деяких ознак систолічної функції ЛШ [14].

За даними ДМАТ, у обстежених хворих на ГХ з ІР виявлені несприятливі типи добового профілю АТ: «non-dipper» у 47 %, «night-peakers» у 12 % хворих; добовий профіль «over-dipper» зареєстровано у 8 % хворих, тобто значно переважає відсоток осіб з «нічною гіпертензією». Аналізуючи резуль-

тати ДМАТ у залежності від наявності або відсутності НМТ, виявили, що у хворих на ГХ з НМТ несприятливі добові профілі АТ зустрічались частіше: «non-dipper» у 53 %, «night-peakers» у 16 % хворих, що супроводжувалось значно підвищеною варіабельністю АТ, навантаженням «гіпертензивними величинами» у ранкові часи. При відсутності НМТ ці цифри становили 27 та 3 % відповідно. Серед хворих на ГХ 73 % мали профіль «dipper», лише 18 % – тип «non-dipper», тобто сприятливішу ситуацію.

Аналіз результатів добового моніторингу АТ у хворих з ІР та НМТ дозволив виявити поєднання ряду несприятливих щодо перебігу захворювання характеристик добового профілю АТ у вигляді високого САТ і ДАТ протягом доби, порушень добового ритму АТ з відсутністю належного зниження вночі (non-dipper), збільшеної варіабельності (В) САТ і ДАТ (табл. 2), більш високих показників навантаження тиском – індексу часу (ІЧ), високої швидкості ранкового приросту АТ, що дозволяє віднести таких хворих до групи підвищеного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Було встановлено кореляційні зв'язки між ГЛШ та ІЧ САТ добовим (24) ( $r = +0,59$ ,  $p < 0,05$ ) і ДАТ (24) ( $r = +0,62$ ,  $p < 0,05$ ); між САТ нічним (н) і ДАТ (н) та ІММЛШ; між ВСАТ ( $r = +0,47$ ,  $p < 0,05$ ) і ВСАТ денним (д) ( $r = +0,67$ ,  $p < 0,05$ ) та ІММЛШ.

Оскільки порушення циркадного ритму з недостатнім зниженням АТ вночі асоціюється з більшою частотою уражень органів-мішеней – розвитком інфарктів, інсультів, серцевої недостатності, ниркових ускладнень, більш частим розвитком гіпертрофії

Таблиця 2. Показники добового профілю АТ у хворих на ГХ II ст. в залежності від наявності або відсутності ІР та НМТ ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n=10)	Хворі на ГХ II ст. (n=14)	Хворі на ГХ II ст. з ІР та НМТ (n=12)
САТ (24), мм рт. ст.	131,2 $\pm$ 8,1	160,3 $\pm$ 5,3*	165,4 $\pm$ 5,0*
ДАТ (24), мм рт. ст.	84,1 $\pm$ 3,5	97,6 $\pm$ 3,4*	99,2 $\pm$ 3,6*
ЧСС (24), уд/хв	68,7 $\pm$ 3,9	70,1 $\pm$ 2,5	77,3 $\pm$ 2,6*
САТ (д), мм рт. ст.	135,0 $\pm$ 7,2	167,8 $\pm$ 2,7*	172,3 $\pm$ 2,9*
ДАТ (д), мм рт. ст.	84,4 $\pm$ 4,3	102,6 $\pm$ 1,4*	104,3 $\pm$ 1,7*
ЧСС (д), уд/хв	66,3 $\pm$ 2,8	70,3 $\pm$ 2,6	84,9 $\pm$ 2,8* <sup>#</sup>
САТ (н), мм рт. ст.	118,7 $\pm$ 6,5	153,3 $\pm$ 3,6*	145,6 $\pm$ 4,2*
ДАТ (н), мм рт. ст.	76,5 $\pm$ 1,7	92,4 $\pm$ 1,8*	94,1 $\pm$ 1,5*
ЧСС (н), уд/хв	72,8 $\pm$ 1,9	60,5 $\pm$ 1,3	61,3 $\pm$ 1,6

міокарда лівого шлуночка, негативний перебіг та несприятливий прогноз у осіб з ІР та наявністю НМТ, можливо, пов'язаний з порушенням циркадності АТ [13].

Встановлено, що приєднання ІР та НМТ до ГХ призводило до раннього та більш вираженого порушення діастолічної функції ЛШ. Так, показник відношення Е/А в групі хворих на ГХ II ступеня без ІР та НМТ склав 1,18 $\pm$ 0,09, час ізоволюмічного розслаблення ЛШ – (99,3 $\pm$ 3,9) мс, у той час як в групі хворих на ГХ II ступеня з ІР та НМТ – відповідно (0,89 $\pm$ 0,07) мс ( $p < 0,01$ ) та (86,9 $\pm$ 3,8) мс ( $p > 0,05$ ). Порушення діастолічної функції ЛШ також детермінує розвиток ранніх ознак серцевої недостатності у цієї категорії хворих [13, 14].

У осіб з поєднанням ГХ II ступеня з ІР та НМТ, на відміну від пацієнтів без цих станів, спостерігалось більш значне структурне ураження судинної стінки, яке характеризувалось потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (ЗСА): відповідно (0,910 $\pm$ 0,038) мм проти (0,630 $\pm$ 0,037) мм для лівої ЗСА; (0,990 $\pm$ 0,041) мм проти (0,650 $\pm$ 0,035) мм для правої ЗСА ( $p < 0,01$ ). У цілому ураження судинної стінки в осіб на ГХ з ІР та НМТ відмічалось у 36,8 % випадків проти 6,1 % у хворих на ГХ.

Дані щодо порушень вуглеводного гомеостазу у хворих на ГХ з наявністю ІР та НМТ наведені в табл. 3. Хворі на ГХ з ІР та НМТ мають вищі рівні глюкози натще у порівнянні з контролем та хворими тільки на ГХ і «масковані» порушення вуглеводного обміну за умов ПГТТ.

Частота порушення толерантності до глюкози у хворих на ГХ з ознаками ІР складала 70 % випадків, у хворих на ГХ без ознак ІР – 25 %, у контролі випадків порушення толерантності до вуглеводів не виявлено.

Виразність ІР і порушень вуглеводного обміну також позитивно корелювала зі ступенем ожиріння ( $r = +0,73$ ;  $p < 0,05$ ). На початкових стадіях ожиріння вірогідних змін в показниках гомеостазу глюкози та ІР у порівнянні з групою хворих на ГХ без ознак ІР відмічено не було. Достовірні зміни параметрів вуглеводного обміну та ІР у порівнянні з такими хворих без ожиріння реєструвались тільки при ожирінні II ступеня. Такі показники, як глюкоза натще, глюкоза через 2 год (після ПГТТ), інсулін, НОМА-ІР у хворих на ГХ без ожиріння ( $n = 16$ ) становили (5,31 $\pm$ 0,54) ммоль/л, (6,41 $\pm$ 0,46) ммоль/л, (18,9 $\pm$ 3,2) мкМЕ/мл та 3,0 $\pm$ 0,7 відповідно, а у хворих на ГХ з ожирінням ( $n = 29$ ) – (5,74 $\pm$ 0,59) ммоль/л, (7,65 $\pm$ 0,69) ммоль/л ( $p < 0,05$ )

Таблиця 3. Показники вуглеводного обміну у хворих на ГХ з імунорезистентністю в залежності від наявності та відсутності надлишкової маси тіла ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n=8)	Хворі на ГХ (n=11)	Хворі на ГХ з ІР та НМТ (n=22)
Глюкоза натще, ммоль/л	4,87 $\pm$ 0,41	5,12 $\pm$ 0,64*	5,64 $\pm$ 0,47*
Глюкоза через 2 год (після ПГТТ), ммоль/л	4,69 $\pm$ 0,64	4,97 $\pm$ 0,51*	7,23 $\pm$ 0,66* <sup>#</sup>
Інсулін, мкМЕ/мл	15,90 $\pm$ 3,40	27,30 $\pm$ 2,90*	34,60 $\pm$ 5,10*
НОМА-ІР	2,30 $\pm$ 0,44	3,20 $\pm$ 0,25*	5,40 $\pm$ 0,42* <sup>#</sup>

та  $(36,0 \pm 4,8)$  мкМЕ/мл ( $p < 0,05$ ) та  $6,1 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ).

Хворі на ГХ з ІР та НМТ мали значно вищі рівні ЗХС, ТГ та нижчий ХС ЛПВЩ у порівнянні з хворими на ГХ, що відображає прогресування дисбалансу між про- й антиатерогенними фракціями саме у цієї категорії хворих (табл. 4).

Таблиця 4. Показники ліпідного обміну у хворих на ГХ з наявністю та відсутністю надлишкової маси тіла ( $M \pm t$ )

Показник, ммоль/л	Контроль (n=10)	Хворі на ГХ (n=12)	Хворі на ГХ з ІР та НМТ (n=35)
ЗХС	$4,04 \pm 0,15$	$5,33 \pm 0,56^*$	$6,04 \pm 0,72^*$
ХС ЛПВЩ	$1,28 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,16$	$0,91 \pm 0,19^{*#}$
ХС ЛПНЩ	$1,47 \pm 0,16$	$2,81 \pm 0,22^*$	$3,47 \pm 0,25^{*#}$
ХС ЛПОНЩ	$0,44 \pm 0,09$	$0,69 \pm 0,21$	$1,04 \pm 0,27^*$
ТГ	$0,67 \pm 0,06$	$1,49 \pm 0,11^*$	$2,25 \pm 0,18^{*#}$

Аналіз даних обстеження в групах хворих за наявності ожиріння та ІР показав залежність рівнів проатерогенних ліпідів від ступеня НМТ. Так, при наявності ожиріння І ст. рівні ліпідів становили, ммоль/л: ЗХС –  $(5,46 \pm 0,48)$ ; ХС ЛПВЩ –  $(1,15 \pm 0,14)$ ; ХС ЛПНЩ –  $(3,04 \pm 0,35)$ ; ХС ЛПОНЩ –  $(0,92 \pm 0,14)$ ; ТГ –  $(1,61 \pm 0,17)$ ; при наявності ожиріння II ступеня рівні ліпідів становили: ЗХС –  $(5,97 \pm 0,73)$ ; ХС ЛПВЩ –  $(1,14 \pm 0,18)$ ; ХС ЛПНЩ –  $(3,35 \pm 0,52)$  ( $p < 0,05$ ); ХС ЛПОНЩ –  $(0,98 \pm 0,11)$ ; ТГ –  $(2,04 \pm 0,19)$ ,  $p < 0,05$ .

Аналіз дисліпідемій за Фредріксоном у хворих з наявністю ІР та НМТ свідчить, що IV тип мали 40 %, ПБ – 30 %, ПА – 20 %, змішаний тип – 10 %; у хворих на ГХ IV тип дисліпідемій зареєстровано у 25 %, ПБ – у 15 %, ПА – у 8 %, змішаний тип – у 6 %; 46 % хворих не мали порушень ліпідного обміну.

В ході дослідження встановлено прямий кореляційний зв'язок між наявністю ІР, НМТ, ЧСС, тривалістю гіпертензії, масою міокарда ЛШ і вмістом глюкози в крові за умов ПГТТ і концентрацією тригліцеридів. Зворотний кореляційний зв'язок встановлено між НОМА-ІР і вмістом ХС ЛПВЩ.

Отже, хворих на ГХ з наявністю ІР і НМТ слід відносити до груп надвисокого ризику негативного перебігу ГХ і формування її ус-

кладень, що потребує ранньої діагностики та диференційного лікування.

### Висновки

1. Хворі на ГХ з надлишковою масою тіла (НМТ) характеризуються значно вищою частотою інсулінорезистентності (ІР) в порівнянні з хворими без НМТ. Хворим на ГХ з ІР

та НМТ у порівнянні з хворими без НМТ в більшій мірі притаманна схильність до тахікардії та більш висока зустрічальність гіпертензії лівого шлуночка.

2. За даними добового моніторування АТ у хворих на ГХ з ІР зафіксовані зрушення добового профілю АТ в напрямку «нічної» гіпертензії – типи «non-dipper» та «night-reakers», що прогностично несприятливо. Аналіз результатів добового моніторування АТ у хворих з ІР та НМТ дозволяє віднести таких хворих до групи підвищеного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

3. При ГХ з ІР зміни морфофункціональних показників серця розвиваються в напрямку ранніх ознак як діастолічної дисфункції, так і систолічної, що є предиктором формування серцевої недостатності у цієї категорії хворих. Виразність морфофункціональної та структурної перебудови серця прямо корелює з наявністю ІР та ступенем НМТ.

4. ГХ з ІР характеризується «прихованими» порушеннями вуглеводного обміну, які провокуються глюкозотолерантним тестом, глибоким дисбалансом про- та антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів. Існує прямий кореляційний зв'язок між рівнями АТ, ЧСС, виразністю ІР та НМТ і метаболічними порушеннями, який поглиблюється зі зростанням ступеня НМТ і прогресуванням – ГХ.

### Література

1. Laakso M. Insulin resistance and cardiovascular disease. «Will the treatment of insulin resistance reduce cardiovascular disease?» Abstract of presymposium EASD, Glasgow, 9 Sept. 2001. Glasgow, 2001: 6.
2. Талаева Т.В.; Шумаков В.А., Братусь В.В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. Журн. АМН Украины 2004; 1: 16–34.
3. Сіренко Ю.М. Всеукраїнське громадське об'єднання проти гіпертензії. Артеріальна гіпертензія 2002: Посібник для лікарів. К.: Моріон, 2002. 203 с.
4. Мітченко О.І. Метаболічний синдром та дисліпідемії. Нова медицина 2003; 4: 42–44.

5. Балкаров И.А. Ожирение и артериальная гипертензия: лекция. Врач 2003; 9: 22–26.
6. Митченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому. Нова медицина 2004; 3: 20–24.
7. de Graaf J., Verkamp M., Stalenhoef A. Metabolic pathogenesis of familial combined hyperlipidaemia with emphasis on insulin resistance, adipose tissue metabolism and free fatty acids. J. Royal Society Med. 2002; 95. Suppl. 42: 46–51.
8. Медведева И.В., Дороднева В.Ф., Пугачева Т.А. и др. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестным нарушением углеводного обмена. Терап. архив 2003; 10: 21–23.
9. Klannemark M., Large V., Osterlund T. et al. The hormone-sensitive lipase C-60G gene polymorphism is associated with abdominal obesity. Diabetologia 2002; 45. Suppl. 1: 124.
10. Целуйко В.И., Радченко О.В., Киношенко К.Ю. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом. Укр. кардиол. журн. 2004; 3: 30–33.
11. Чазова И.Е., Мычка В.В., Мамырбаева К.М. и др. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. Терап. архив 2004; 5: 74–80.
12. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. Circulation 2002; 106: 388–391.
13. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Гипертрофия левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом: взаимосвязь с показателями суточного мониторингирования артериального давления и уровнем инсулинемии. Кардиология 2004; 6: 49–51.
14. Мясников Г.В. Структурно-геометрическое и функциональное состояние левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом. Врач. дело 2005; 3: 33–38.
15. Chalmers J. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertens 1999; 17: 151–185.
16. Шиллер Н., Осипова М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир, 1993. 296 с.
17. Poli A., Tremoli E. Ultrasonographie measurment of the carotid artery wall thickness. Atherosclerosis 1998; 70: 253–261.
18. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28, 4: 412–419.

#### ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ, СТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

**С.Н. Коваль, Д.К. Милославский, Е.Н. Щенявская, О.В. Мысниченко**

Обследован 61 больной гипертонической болезнью, из них 45 с избыточной и 16 с нормальной массой тела. Изучены морфофункциональные показатели, структурные параметры сердца и сосудов, показатели суточного профиля артериального давления, углеводного и липидного обмена в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности и избыточной массы тела. Установлены высокая частота инсулинорезистентности, ранние изменения структурно-функциональных показателей сердца и сосудов, негативные изменения в суточном профиле артериального давления, комплекс метаболических нарушений у больных гипертонической болезнью, особенно среди пациентов с избыточной массой тела.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность, избыточная масса тела, структурные параметры сердца и сосудов, суточный профиль артериального давления, углеводный и липидный обмен.

#### HAEMODYNAMICAL, STRUCTURAL AND METABOLICAL FACTORS OF THE PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND THEIR ASSOCIATION WITH INSULIN RESISTANCE

**S.N. Koval, D.K. Miloslavsky, E.N. Scheniavska, O.V. Mysnichenko**

It was observed 61 patients with essential hypertension, 45 of them with obesity and 16 with normal body weight. Morphofunctional parameters, structural indexes of heart and vessels, parameters of daily structure of arterial pressure, glucose and lipid exchange were examined depending on presence or absence of insulin resistance and obesity. The frequency of insulin resistance, early changes structurally functional indexes of heart and vessels, negative changes in daily structure arterial pressure, complex of metabolic disorders were founded in the patients with essential hypertension, especially with obesity.

**Key words:** essential hypertension, insulin resistance, obesity, structural indexes of heart and vessels, daily structure of arterial pressure, glucose and lipid exchange.

Поступила 21.06.06



## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНАЦИЕЙ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА И КАНДЕСАРТАНА ЦИЛЕКСЕТИЛА

**М.Н. Кочуева**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Приведены данные о положительном влиянии комбинированной терапии эналаприла малеатом и кандесартана цилексетилом на структурно-функциональные показатели сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией с диастолической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** ремоделирование сердца, эссенциальная артериальная гипертензия, диастолическая сердечная недостаточность.

Каждый третий случай смерти в мире является следствием сердечно-сосудистого заболевания [1]. Одной из важнейших проблем сердечно-сосудистой заболеваемости остается артериальная гипертензия (АГ) [2]. В основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, и их универсального осложнения – сердечной недостаточности (СН) лежат процессы прогрессирующего ремоделирования сердца, неотъемлемой частью которого является диастолическая дисфункция [3]. До 50 % больных с клиническими признаками СН имеют сохраненную систолическую функцию сердца и признаки нарушения диастолического наполнения желудочков, что позволяет классифицировать указанный вариант СН как диастолический (ДСН) [4]. Наиболее частая причина ДСН – АГ, сопровождающаяся развитием гипертрофии миокарда [5]. В настоящее время стандарты лечения больных с ДСН не разработаны [6], однако есть предположение, что наиболее приближены к патогенетическим средствам терапии больных с ДСН ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА II) [7].

В связи со сказанным целью исследования явилось изучение влияния комбинированного лечения ИАПФ эналаприлом и АРА II кандесартаном на показатели структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных АГ с диастолическим вариантом СН.

**Материал и методы.** Обследовали 73 больных умеренной эссенциальной АГ II стадии с ДСН, верифицированной в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейско-

го общества кардиологов [4]. Все пациенты имели клинические признаки II ФК СН (NYHA, 1964 г.). В исследование были включены пациенты с синусовым ритмом и удовлетворительным ультразвуковым окном для визуализации сердца и кровотока в легочных венах. Критерии исключения из исследования – наличие у пациентов симптоматической АГ, ожирения, патологии щитовидной железы с клиническими признаками гипер- или гипотиреоза, анемии, врожденных и приобретенных пороков развития сердечно-сосудистой системы, легочного сердца, регургитационных внутрисердечных потоков крови выше I степени и других заболеваний, которые могли повлиять на структурно-функциональное состояние сердца. Обследование включало общеклинические и ультразвуковые (одно-, двухмерную и доплер-эхокардиографию) исследования. Структурно-функциональное состояние сердца оценивали по общепринятому протоколу [8]. Тест с 6-минутной ходьбой (Т 6-мин) проводили по стандартной методике [9]. Исследования выполняли до лечения и через 16–18 недель приема комбинации ИАПФ эналаприла малеата (инворил, Ranbaxy, Индия) в суточной дозе 20 мг в 2 приема и АРА II кандесартана цилексетила (кандесар, Ranbaxy, Индия) в дозе 16–24 мг 1 раз в сутки. Контрольную группу составили 44 практически здоровых пациента, сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела с группой наблюдения. Полученные результаты статистически обработали.

**Результаты.** Результаты обследования больных до и после лечения представлены в табл. 1 и 2. У обследованных больных АГ до

Таблица 1. Медианы показателей структурно-функционального состояния сердца у больных эссенциальной АГ с диастолическим вариантом СН (n=73)

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения	% динамики показателя
Индекс, см/м <sup>2</sup>				
КДР	2,61	2,72	2,58	-4,20
КСР	1,63	1,63	1,46	-10,71
Индекс, мл/м <sup>2</sup>				
КДО	57,51	63,21	56,56	-9,47
КСО	18,52	18,05	13,98	-24,46
ЛП, см	3,40	3,80	3,60	-5,30
ПЖ, см	1,60	1,70	1,60	-5,80
ФВ, %	69,19	70,40	74,55	+7,10
ФУ, %	38,71	40,00	43,00	+7,50
Тест 6-мин, м	600,00	350,00*	469,00 <sup>#</sup>	+34,00
ММ, г	118,49	175,17*	164,89	-5,36
ИММ, г/м <sup>2</sup>	65,76	99,36*	92,89	-5,36

Примечание. p<0,05; \* отличие от контроля; <sup>#</sup> отличие от исходного значения.

Таблица 2. Медианы показателей диастолической функции ЛЖ сердца у больных эссенциальной АГ с диастолическим вариантом СН (n=73)

Показатель	До лечения		После лечения		% динамики		Конт-роль
	гипертрофический тип ДД (1)	псевдонормальный тип ДД (2)	гипертрофический тип ДД (1)	псевдонормальный тип ДД (2)	тип 1	тип 2	
Е, см/с	45*	76	64 <sup>#</sup>	68	-	-	81
А, см/с	69	52	61	60	-	-	63
Е/А	0,66*	1,45	1,08	1,12	+63	-21	1,33
ВЗЕ, мс	244	181	210	217	-12	+20	176
ВИР, мс	116*	79	97	104	-12	+24	80

Примечания: 1. ДД – диастолическая дисфункция. 2. p<0,05; \* отличие от контроля; <sup>#</sup> отличие от исходного значения.

лечения индексы конечных систолического и диастолического размеров (КСР и КДР) и индексы конечных систолических и диастолических объемов (КСО и КДО) ЛЖ сердца, величины переднезадних размеров левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ) и значения показателей систолической функции ЛЖ, в том числе фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ) переднезаднего размера ЛЖ в систолу, достоверных отличий от аналогичных показателей группы контроля не имели (p>0,05).

Медианы Т 6-мин, массы миокарда (ММ) ЛЖ, индекса ММ (ИММ), индекса относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ в общей группе больных достоверно отличались от контрольных значений (p<0,05).

Медианы показателей диастолической функции ЛЖ сердца у больных с гипертро-

фическим типом диастолического наполнения ЛЖ – отношения максимальных скоростей раннего (Е) и позднего (предсердного, А) диастолического наполнения ЛЖ – Е/А, Е, времени изоволюмической релаксации (ВИР), времени замедления Е (ВЗЕ) имели достоверные отличия от показателей контрольной группы (p<0,05). Медианы показателей диастолической функции ЛЖ у больных с псевдонормальным типом диастолического наполнения ЛЖ достоверных отличий от контрольных значений не имели (p>0,05.) Большая часть больных (91,8 %) имела концентрическую гипертрофию ЛЖ сердца, у 3 (4,1 %) больных была диагностирована эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, у 3 (4,1 %) больных имело место концентрическое ремоделирование ЛЖ сердца. У 39 (53,4 %) больных диагностирован гипертро-

фический тип диастолической дисфункции ЛЖ, у 34 (46,6 %) – псевдонормальный.

После лечения отмечались уменьшение индексов размеров и объемов ЛЖ, размеров ЛП и ПЖ, ММ и ИММ и увеличение – ФВ, ФУ ЛЖ и медианы Т 6-мин, однако статистическую значимость имела только динамика теста с 6-минутной ходьбой. Медианы показателей диастолической дисфункции ЛЖ сердца претерпевали положительную динамику соответственно типу диастолического наполнения ЛЖ, при этом статистически значимой оказалась лишь динамика Е и ВИР у пациентов с гипертрофическим типом диастолического наполнения ЛЖ. Корреляционный анализ показал статистически значимые корреляции степени положительной динамики показателей диастолической функции ЛЖ сердца с динамикой величины Т 6-мин ( $r > 0,3$ ), что свидетельствует о тесной связи диастолического наполнения ЛЖ сердца у наблюдаемых больных с толерантностью к физической нагрузке. Все больные отмечали улучшение общего состояния: уменьшение одышки при нагрузках, улучшение переносимости нагрузок, стабильность артериального давления. Все больные после лечения относились к пациентам с СН II ФК.

**Обсуждение результатов.** Преобладание концентрических моделей ЛЖ сердца у больных АГ на ранних стадиях развития СН согласуется с данными [4, 5, 10]. Отсутствие увеличения размеров полостей сердца при достоверном увеличении ММ и ИММ у

наблюдаемых больных свидетельствовало о выраженных процессах ремоделирования уже на ранних стадиях развития СН (больные группы наблюдения относились к пациентам с СН II ФК). Как и авторами [3, 4, 7], нами установлены тесные корреляционные связи между положительной динамикой показателей диастолической функции ЛЖ сердца и увеличением толерантности к физическим нагрузкам. Положительная динамика между структурно-геометрическими параметрами сердца и показателями диастолической функции ЛЖ подтверждает предположение о том, что близкими к патогенетическим средствам терапии больных с ДСН являются ИАПФ и АРА-II [7].

### Выводы

1. Наиболее характерной геометрической моделью левого желудочка сердца для больных эссенциальной АГ с диастолическим вариантом СН II ФК является концентрическая гипертрофия.

2. Показатели диастолического наполнения ЛЖ сердца у больных эссенциальной АГ с диастолическим вариантом СН II ФК статистически значимо коррелируют с величиной теста с 6-минутной ходьбой.

3. Комбинированная терапия эналаприла малеатом в суточной дозе 20 мг и кандесартана цилексетилем в дозе 16–24 мг в сутки благоприятно влияет на процессы ремоделирования ЛЖ сердца, в том числе на параметры его диастолического наполнения.

### Литература

1. Амосова Е.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией. Укр. кардіол. журн. 2006; 1: 19–25.
2. Коваленко В.М., Сіренко Ю.Н., Дорогой А.П. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. Укр. кардіол. журн. 2005; 1: 9–15.
3. Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердечная недостаточность 2002; 34, 4 (14): 190–195.
4. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. Донецк: КП «Регион», 2005. 552 с.
5. Григоричева Е.А., Празднов А.С. Функциональное состояние левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией с различными типами гипертрофии левого желудочка в покое и при ручной изометрической нагрузке. Кардиология 1999; 7: 17–20.
6. Курс лекций по клинической кардиологии. Под ред. проф. В.И. Целуйко. Харьков: Гриф, 2004. 576 с.
7. Беленков Ю.Н., Овчинников А.Г. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? Сердечная недостаточность 2004; 5, 4 (26): 116–121.
8. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. J. Amer. Soc. Echo. 1989; 2: 358–367.
9. Rostagno C., Olivo G., Comeglio M. et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure comparison with other methods of functional evaluation. Eur. J. Heart Failure 2003; 5: 247–252.
10. Гуревич М.А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и лечения. Рос. мед. журн. 2005; 1: 49–51.

---

РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ДІАСТОЛІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ КОМБІНАЦІЄЮ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ І КАНДЕСАРТАНУ ЦИЛЕКСЕТИЛУ

**М.М. Кочуєва**

Наведено дані про позитивний вплив комбінованої терапії еналаприлу малеатом і кандесартану цилексетилом на структурно-функціональні показники серця у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з діастолічною серцевою недостатністю.

**Ключові слова:** ремоделювання серця, есенційна артеріальна гіпертензія, діастолічна серцева недостатність.

HEART REMODELATION AT PATIENTS WITH AN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION WITH A DIASTOLIC HEART FAILURE IN THE DYNAMICS OF TREATMENT WITH A COMBINATION OF A ENALAPRILI MALEATI AND CANDESARTANI CILECSETILUM

**М.М. Kochujeva**

The data on positive influence of a combination enalapril maleate and candesartan cilexetilum on structurally functional parameters of heart at patients with an essential arterial hypertension with a diastolic heart failure are resulted.

**Key words:** heart remodeling, essential arterial hypertension, diastolic heart failure.

Поступила 05.09.06



## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ КАЛЬЦІЮ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

**В.М. Хворостінка, В.О. Федоров, О.В. Сокруто**

*Харківський державний медичний університет*

Обстежено 42 хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів у стадії компенсації і субкомпенсації з патологією опорно-рухового апарату. Найбільш частими проявами діабетичних остеоартропатій були остеопороз і LІМ-синдром. Вивчено стан мінерального балансу у хворих, який характеризувався порушенням фосфорно-кальцієвого обміну. Доведена доцільність включення в схему лікування діабетичних остеоартропатій препаратів кальцію, особливо з провітаміном D3.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетичні остеоартропатії, остеогенон, вітрум кальціум з вітаміном D3.

Значне збільшення кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) дозволяє епідеміологам говорити про «глобальну епідемію ЦД». В індустріально розвинених країнах поширеність ЦД складає 2–4 % загальної популяції, а серед осіб похилого віку (понад 65 років – фактор ризику остеопорозу) цей показник наближається до 10 %.

Оскільки ЦД – захворювання, що має досить тривалий перебіг з системним, поліорганичним характером уражень, серед хворих переважають особи з 2-м типом ЦД [2, 3]. Специфічними проявами ЦД 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 інвалідизації таких хворих [2, 3]. Чинників розвитку ДОАП є чимало. Ряд авторів вказують на прямий кореляційний зв'язок між остеоартропатією та наявністю мікро- і макроангіопатій, особливо гострою інсуліновою недостатністю і ступенем компенсації ЦД, що зумовлює зниження активності остеобластів і розвиток негативного азотистого балансу [4, 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 [6, 7]. 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, яке гормонально індукується, може бути пов'язано з підвищенням його виходу з клітини внаслідок зменшення активності специфічної АТФази або мобілізації кальцію із внутрішньоклітинних пулів [8, 9]. Ці дані дали можливість обґрунтувати призначення для лікування остеоартропатій і остеопорозу не тільки препаратів кальцію, а й лікарських засобів, які містять вітамін D [9–12].

Метою роботи було визначення ефективності застосування препаратів кальцію у хворих на ЦД з ознаками ураження опорно-рухового апарату з урахуванням порушень мінерального обміну.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням в умовах ендокринологічного та ревматологічного відділень Харківської обласної клінічної лікарні знаходилося 42 хворих на ЦД з патологією опорно-рухового апарату (19 чоловіків і 23 жінки) у стадії компенсації та субкомпенсації: 18 хворих на ЦД 1-го типу та 24 – на ЦД 2-го типу. Тривалість захворювання становила від 7 до 23 років, вік хворих складав від 36 до 60 років. У контрольну групу увійшли 20 здорових осіб.

Основними клінічними проявами захворювань були біль, обмеження рухів у суглобах, припухлість над суглобами та їх деформація, осалгії (табл. 1).

Для верифікації діагнозу використовували загальноприйняті методи дослідження, вивчали білковий спектр сироватки крові, вуглеводний обмін (глікемічний та глюкозуричний профілі, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), у окремих хворих – імунореактивний інсулін), ліпідний спектр

Таблиця 1. Основні клінічні прояви захворювання суглобів у хворих на ЦД

Прояв захворювання	Кількість хворих	
	абс. ч.	%
Біль	42	100
Обмеження рухів у суглобах	22	52,4
Припухлість над суглобами	18	42,9
Деформація суглобів	12	28,6
Осалгії	9	21,4

сироватки крові, біоелементний баланс – вміст калію, кальцію, магнію та фосфору. Також визначали активність лужної фосфатази (ЛФ), рівень серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) та С-реактивного протеїну (СРП) сироватки крові, ревматоїдний фактор (за показаннями), індекс маси тіла (ІМТ). Вміст кальцію, магнію, фосфору та ЛФ визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі STAT Fax 1904 PLUS (CUA). Проводили рентгенологічне дослідження опорно-рухової системи, реовазографію та інші інструментальні дослідження з метою виявлення ангіопатій. Обстеження проводили на початку лікування, через 14–16 днів (лікування в стаціонарі) та через 3 місяці застосування терапії.

**Результати та їх обговорення.** Всі обстежені хворі на ЦД знаходились у стані компенсації або субкомпенсації. Середній рівень глюкози натщесерце у хворих на ЦД 1-го типу склав  $(11,8 \pm 0,8)$  ммоль/л, 2-го типу –  $(9,4 \pm 0,7)$  ммоль/л; рівень HbA1c – відповідно  $(9,2 \pm 0,2)$  і  $(8,1 \pm 0,3)$  %; ІМТ був значно вищий у хворих на ЦД 2-го типу:  $(30,10 \pm 0,75)$  кг/м<sup>2</sup> проти  $(27,80 \pm 0,85)$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Частота патології опорно-рухового апарату у хворих на ЦД складала: остеопороз – 27 випадків (64,3 %); Lim-синдром – 12 випадків (28,6 %); нейропатична артропатія

(суглоб Шарко) – 1 випадок (2,4 %). У деяких хворих відмічено поєднання декількох видів кістково-суглобової патології – остеопороз із Lim-синдромом або остеопороз із суглобом Шарко.

За даними біохімічних досліджень, у ряді випадків відмічено підвищення рівня серомукоїдів і сіалових кислот у сироватці крові. За біоелементним балансом (Ca, Mg сироватки) вірогідної різниці між хворими на ЦД і контрольною групою не спостерігалось. У той же час звертали на себе увагу зниження вмісту фосфору сироватки крові і гіперкальціурія, які були більш виражені у хворих на ЦД у стадії декомпенсації та при тяжкому перебігу захворювання. Можливо, це зумовлено абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, що призводить до порушення метаболічних процесів і негативно відбивається на стані кісткової матриці. Підвищення осмотичного діурезу при декомпенсації ЦД веде до порушення реабсорбції кальцію та фосфору в ниркових канальцях (наявність гіперкальціурії та гіперфосфатурії) та послідовно до негативного балансу кальцію, фосфору, іноді і магнію в організмі (табл. 2). В окремих випадках у хворих, що мали епізоди частішої декомпенсації в анамнезі, відмічено тенденцію до більш швидкого розвитку не тільки ангіопатій, але й різного роду ДООП.

Отримані нами результати підтверджують дані літератури і свідчать про порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ЦД, особливо при його декомпенсації, і тим самим обґрунтовують необхідність медикamentозної корекції виявлених порушень.

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 і мінералів.

Сучасна терапія ЦД складається з дієто-терапії (стол № 9), інсулінотерапії (ЦД 1-го

Таблиця 2. Окремі біохімічні показники у хворих на ЦД ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦД
Ca, ммоль/л		
сироватки крові	$2,46 \pm 0,20$	$2,38 \pm 0,25^*$
сечі	$3,47 \pm 0,16$	$6,10 \pm 0,17^*$
Mg сироватки крові, ммоль/л	$1,15 \pm 0,15$	$0,90 \pm 0,07$
P сироватки крові, ммоль/л	$0,93 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,06^*$
ЛФ, ОД	$1,20 \pm 0,08$	$1,14 \pm 0,07$
Серомукоїди, ОД	$166,30 \pm 10,60$	$195,00 \pm 8,50^*$
Сіалові кислоти, ОД	$170,80 \pm 1,20$	$192,00 \pm 7,60^*$

Примітка. \*  $p < 0,05$ ; вірогідно в порівнянні з показниками контрольної групи. Тут і в табл. 3.

типу), пероральних препаратів, котрі знижують цукор (ЦД 2-го типу), препаратів, котрі впливають на ліпідний обмін (стати́ни), та лікування ангіопатій. Поряд з цим, в комплексну терапію хворих на ЦД з наявністю ураження опорно-рухового апарату (ДОАП) доцільно включати препарати кальцію та такі, що включають провітамін D3, які позитивно впливають на фосфорно-кальцієвий обмін.

Ґрунтуючись на отриманих даних, в комплексній терапії обстежених хворих ми застосовували два препарати – остеогенон (фірма «Europharm», Франція) і вітрум кальціум з вітаміном D3 (Unipharm Inc., США).

Остеогенон – це осейн-гідроксиapatитний комплекс, який справляє подвійну дію на метаболізм кісткової тканини – стимулює остеобласти та гальмує остеокласти. Осейн-органічний активний компонент препарату вміщує регулятори ремоделювання кісткової тканини: колаген 1-го типу, фактори росту, кісткові білки та остеокальцин. Кальцій, що входить до складу препарату, вміщується в ньому у виді гідроксиapatиту (у співвідношенні з фосфором по 1/2), що сприяє більш повному його всмоктуванню. Препарат застосовували у 20 хворих по 2 капсули (1600 мг) 2 рази на добу (1-ша група).

стеження через 3 міс мала місце вірогідна нормалізація мінерального балансу в 1-й та 2-й групах. Найбільш виражені зміни спостерігались в групі хворих, які в комплексній терапії приймали вітрум кальціум з вітаміном D3. В цій групі гіперкальціурія зменшилась до  $(4,45 \pm 0,20)$  ммоль/л, у 1-й групі – до  $(4,90 \pm 0,25)$  ммоль/л; Са сироватки підвищився до  $(2,48 \pm 0,30)$  ммоль/л, у 1-й групі – до  $(2,41 \pm 0,30)$  ммоль/л. У той же час в 2-й групі відмічено підвищення рівня Р сироватки до  $(0,90 \pm 0,06)$  ммоль/л, а в 1-й групі – до  $(0,88 \pm 0,05)$  ммоль/л (табл. 3).

Отже, встановлена здатність остеогенону і вітрум кальціуму з вітаміном D3 позитивно впливати на процеси кісткоутворення. На тлі лікування обома препаратами відмічалось збільшення вмісту кальцію в сироватці крові та зниження виведення його із сечею, що позитивно позначалось на мінералізації кісткової тканини. В групі хворих, які приймали вітрум кальціум з вітаміном D3, ці процеси були більш вираженими. Підтвердженням цього є підвищення активності ЛФ сироватки крові (табл. 3) і позитивна рентгенологічна динаміка при контрольних обстеженнях – відсутність патологічних переломів кісток.

Таблиця 3. Біохімічні показники у хворих на ЦД в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування	Після лікування			
		1-ша група		2-га група	
		14–16 днів	3 міс	14–16 днів	3 міс
Са, ммоль/л					
сироватки крові	$2,38 \pm 0,25$	$2,39 \pm 0,10$	$2,41 \pm 0,30$	$2,40 \pm 0,10$	$2,48 \pm 0,30$
сечі	$6,10 \pm 0,17$	$5,80 \pm 0,30$	$4,90 \pm 0,25^*$	$5,85 \pm 0,30$	$4,45 \pm 0,20^*$
Mg сироватки крові, ммоль/л	$0,90 \pm 0,07$	$0,90 \pm 0,06$	$1,10 \pm 0,06$	$1,00 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,07$
P сироватки крові, ммоль/л	$0,82 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,05$	$0,88 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,05$	$0,90 \pm 0,06$
ЛФ, ОД	$1,14 \pm 0,07$	$1,13 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,08^*$	$1,12 \pm 0,07$	$1,20 \pm 0,06^*$

Вітрум кальціум з вітаміном D3, який містить 1458 мг устричного кальцію та 200 МО вітаміну, був призначений 22 пацієнтам по 2 таблетки двічі на добу (2-га група).

Після закінчення курсу лікування в стаціонарі відмічена позитивна динаміка в обох групах хворих: зменшення больового синдрому в уражених суглобах (1-ша група – 10 хворих, 2-га – 12), збільшення об'єму рухів (1-ша група – 6 хворих, 2-га – 7), зникнення осалгій (1-ша група – 4 хворих, 2-га – 7). За даними біохімічних досліджень сироватки крові (ЛФ, СМ та СК) відмічена незначна позитивна динаміка у хворих обох груп. Проте при проведенні контрольного об-

Відмічена добра переносність препаратів. З побічних явищ у двох пацієнтів (з 20), що приймали остеогенон, спостерігався періодичний біль в епігастрії, у одного – нудота. В групі хворих, що застосовували вітрум кальціум з вітаміном D3, у двох (з 22) відмічався періодичний біль в епігастрії, у одного – шкіряна сверблячка.

Отримані результати свідчать про наявність у хворих на ЦД порушень мінерального обміну, що призводить до уражень опорно-рухового апарату та потребує комплексної медикаментозної корекції з включенням до схем лікування препаратів кальцію, особливо з провітаміном D3.

**Висновки**

1. У хворих на ЦД спостерігаються порушення мінерального обміну, що при тривалому перебігу призводить до ураження кісток і суглобів – діабетичних остеоартропатій.

2. Характерними діагностичними 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 та порушенням фосфорно-кальцієвого обміну.

3. Використання остеогенону та вітрум кальціуму з вітаміном D3 у хворих на ЦД протягом не менше трьох місяців у якості препаратів, що регулюють кісткоутворення, може запобігати порушенню мінерального складу кісткової тканини та сприяти збільшенню кісткової маси. Вітрум кальціум з вітаміном D3, який містить у своєму складі активний метаболіт вітаміну D3, сприяє більш повній нормалізації порушеного фосфорно-кальцієвого обміну у порівнянні з остеогеноном.

**Література**

1. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B. et al. Ramipril and development of diabetes. JAMA 2001; 286: 1882–85.
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 остеоопатія). Шпитальна хірургія 1999; 2: 130–135.
4. Zella J., DeLuca H. Vitamin D and autoimmune diabetes. Cell Biochem. 2002; 88: 216–222.
5. Jordan K.M., Azden N.K. Doherty Metal. Eular Recommendation 2003. An Avidance Based Approach to the Manegement of Knee Osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Commettee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trails (Escisit). Ann Rheum Dis. 2003; Dec., 62, 12: 1145–55.
6. Балацкий Е.Р., Ковальчук В.С. Остеомическое и остеоартропатическое нарушение при синдроме диабетической стопы. Клін. хірургія 2001; 8: 5–6.
7. 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.
8. Шварц Т.Я. Витамин Д и Д-гормон. М.: Анахарсис, 2005, 152 с.
9. Zhang W. et al. Eular evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis. Annals Rheumatic diseases 2005; 64: 669–681.
10. Hypponen E., Laara E., Jarvelin M. Intake vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: 1500–1503.
11. Eisman J.A. Pharmacogenetics of the vitamin D receptor and osteoporosis. Drug Met. Disp. 2001; 29: 505–512.
12. 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.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

**В.Н. Хворостинка, В.А. Федоров, О.В. Сокруто**

Обследовано 42 больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов в стадии компенсации и субкомпенсации с патологией опорно-двигательного аппарата. Наиболее частыми проявлениями диабетических остеоартропатий были остеопороз и LIM-синдром. Изучено состояние минерального баланса у больных, которое характеризовалось нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Доказана целесообразность включения в схему лечения диабетических остеоартропатий препаратов кальция, особенно с провитамином D3.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетические остеоартропатии, остеогенон, витрум кальций с витамином D3.

**EFFECTIVENESS OF CALCIUM DRUGS IN TREATMENT OF JOINTS PATHOLOGY IN PATIENTS WITH DIABETUS MELLITUS**

**V.M. Khvorostinka, V.O. Fedorov, O.V. Sokruto**

42 patients was inspected by saccharic diabetes mellitus I and the II type in the stage of compensation and subcompensation with pathology of locomotor system. The most frequent displays of diabetic osteoarthropathy it was been osteoporosis and LIM-syndrome. Was studied the state of mineral balans at patients, which was characterized violation of phosphoric-calcium exchange. Plugging expedience is proved in the chart of treatment of diabetic osteoarthropathy of preparations of calcium, especially with the provitamin of D3.

**Keys words:** diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy, osteogenon, vitrum calcium with vitamin of D3.

Поступила 21.04.06



## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ СИРОВАТКИ КРОВІ І КОНДЕНСАТУ ВИДИХНУТОГО ПОВІТРЯ У ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

О.Б. Пікас

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

Встановлено порушення метаболізму вищих жирних кислот (ЖК) у конденсаті видихнутого повітря (КВП) та сироватці крові хворих на дисемінований туберкульоз легень. Відмічено суттєве зниження суми насичених ЖК за рахунок пальмітинової ( $C_{16:0}$ ) і стеаринової ( $C_{18:0}$ ) ЖК на тлі підвищення суми ненасичених ЖК і суми поліненасичених (ПН) ЖК. Встановлено, що жирнокислотний спектр ліпідів у здорових осіб та у хворих на дисемінований туберкульоз легень має однонаправлену зміну їх співвідношення як у КВП, так і у сироватці крові. Зроблено висновки про можливість повноцінного використання КВП як неінвазивного біологічного об'єкта для вивчення ліпідного обміну.

**Ключові слова:** жирнокислотний спектр ліпідів, сироватка крові, конденсат видихнутого повітря, перекисне окиснення, туберкульоз.

Збільшення розповсюдженості захворювань органів дихання зумовлює зростаючу увагу до сурфактантної системи легень, яка за своїм складом є речовиною ліпопротеїдної природи, основні складові якої – фосфоліпіди. До складу фосфоліпідів входять насичені і ненасичені жирні кислоти (ЖК), зміна яких відбувається внаслідок процесів ПОЛ [1]. У регуляції обміну ліпідів багато уваги відводиться перекисним та лізосоміальним і продуктам катаболізму арахідонової ЖК, яка утворюється при гідролізі фосфоліпідів [2].

Сурфактант легень відіграє важливу роль у забезпеченні функції нормального дихання, а порушення його поверхнево-активних властивостей є важливим патогенетичним фактором у розвитку багатьох легеневих захворювань, у тому числі й туберкульозу. Оскільки сурфактант легень можна виявити в конденсаті видихнутого повітря (КВП), то зміна його поверхнево-активних властивостей (ПАВ) і їх оцінка є інформативними для діагностики патологічних процесів в органах дихання. Сурфактант легень – це найбільша біологічна мембрана в організмі людини, до складу якої входять насичені і ненасичені ЖК, де проходять вільнорадикальні процеси, які регулюють його ПАВ, що відіграє важливу роль у підтримці повітряності легеневої тканини. При пошкодженні мембрани активізується процес ПОЛ, що змінює ПАВ сурфактанта і є однією із патогенетичних умов виникнення захворювань органів дихання. Процеси ПОЛ проходять не тільки у сурфактанті, але й в інших систе-

мах організму, у тому числі і в крові. Оскільки ЖК є структурними елементами біомембран і одночасно основними складовими субстратами процесу вільнорадикального окиснення, то їх якісні і кількісні зміни можна розглядати як інформативні показники порушення ліпідного обміну, а високу метаболічну активність ненасичених ЖК – як їх участь у структурно-функціональних взаємозв'язках біомембран, що визначає важливість вивчення цього класу ліпідів.

Метою дослідження було вивчення та оцінка особливостей змін жирнокислотного спектра ліпідів у сироватці крові та у КВП хворих на дисемінований туберкульоз легень і порівняльний аналіз їх показників.

**Об'єкт і методи.** У міському протитуберкульозному диспансері № 1 м. Києва обстежено 103 здорові особи, які не палили і не брали участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (1-ша група, контрольна), та 57 осіб такого ж віку, хворих на дисемінований туберкульоз легень (2-га група).

КВП збирали за допомогою спеціальної скляної трубки-конденсатора, попередньо знежиреної у хромовій суміші, добре промитої дистильованою водою і просушеної в сухожаровій шафі відповідно до вимог [3]. Трубка-конденсатор знаходилась у посудині з холодною водою, в яку додавали грудки льоду та харчову сіль (100 г на 1 л води); температура охолоджувальної рідини становила 0 °С. При даній температурі у скляній трубці конденсується приблизно 80–93 % парів видихнутого повітря; волога, яка осідала на стінки трубки, стікала у приймальну

колбу, після чого конденсат виливали у чисту знежирену склянку.

Жирнокислотний склад фосфоліпідів у КВП і сироватці крові визначали біохімічним методом, в основі якого лежать екстракція ліпідів із сироватки крові, виділення фосфоліпідів із сироватки крові і КВП, метилювання і газохроматографічний аналіз ЖК на газорідному хроматографі серії «Цвет-500» (Росія) із плазмоіонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів здійснювали за методом нормування площі і визначення частки ЖК у відсотках. Похибка визначення показників складала  $\pm 10\%$  [4–6].

**Результати та їх обговорення.** Встановлена дуже близька подібність у співвідношенні сум насичених, ненасичених і поліненасичених ЖК у сироватці крові та КВП здорових осіб. Сума насичених ЖК у сироватці крові дорівнювала  $(57,0 \pm 1,3)\%$ , у КВП –  $(70,2 \pm 1,6)\%$ ; сума ненасичених ЖК – відповідно  $(43,0 \pm 1,3)$  і  $(29,8 \pm 1,6)\%$ , а сума поліненасичених ЖК –  $(18,8 \pm 1,4)$  і  $(8,2 \pm 1,8)\%$ . Отже, в організмі людини зберігається збалансований обмін речовин, який забезпечує фізіологічне функціонування органів і систем і характеризується найбільшою сумою насичених ЖК в обох біологічних середовищах (сироватка крові і КВП) і найменшою – поліненасичених ЖК. Такі показники спектра ЖК свідчать про наявність у здорових осіб резерву незамінних ЖК, які можуть включатися в обмін речовин у відповідних екстремальних ситуаціях, що дозволяє зберігати рівновагу внутрішнього середовища і забезпечує функціонування здорового організму.

Встановлена подібність жирнокислотної формули ліпідів не тільки за їх сумарним вмістом, а і за їх співвідношенням в обох досліджуваних біологічних об'єктах (КВП і сироватці). Цей факт, на нашу думку, виправдовує використання для оцінки порушень метаболізму ЖК такого біологічного об'єкта, як КВП, який можна отримати неінвазивним шляхом.

Встановлено, що жирнокислотний спектр ліпідів при дисемінованому туберкульозі легень має однонаправлену зміну співвідношення ЖК як у КВП, так і у сироватці крові. Це однаково стосується як насичених, так і ненасичених ЖК. У КВП і у сироватці крові відмічено зниження пальмітинової ( $C_{16:0}$ ), стеаринової ( $C_{18:0}$ ) і олеїнової ( $C_{18:1}$ ) ЖК, появу міристинової ( $C_{14:0}$ ) і маргаринової ( $C_{17:0}$ ) та водночас підвищення лінолевої ( $C_{18:2}$ ) й арахідонової ( $C_{20:4}$ ) ЖК. Тобто встановлене порушення метаболізму вищих ЖК у КВП та у сироватці крові хворих на дисемінований ту-

беркульоз легень свідчить про важливу закономірність, яка полягає в однонаправленості змін жирнокислотного спектра як у КВП, так і в сироватці крові цих хворих.

У хворих 2-ї групи сумарний рівень насичених ЖК зменшувався до  $(55,7 \pm 1,8)\%$  у сироватці крові і до  $(55,9 \pm 2,1)\%$  у КВП, сумарний рівень ненасичених ЖК вірогідно зростав до  $(44,3 \pm 1,8)\%$  у сироватці крові і до  $(44,1 \pm 2,1)\%$  у КВП; сумарний рівень поліненасичених ЖК зростав відповідно до  $(29,6 \pm 1,5)$  і  $(35,2 \pm 2,0)\%$ . Що стосується олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ), то вміст її як у КВП, так і у сироватці крові хворих на дисемінований туберкульоз легень був достовірно меншим, ніж у здорових осіб (1-ша група), що може вказувати на активну участь зазначеної ЖК в процесах ПОЛ. У здорових осіб рівень її у сироватці крові становив  $(24,2 \pm 0,6)\%$ , у КВП –  $(21,6 \pm 1,1)\%$ , у хворих на дисемінований туберкульоз легень (2-га група) – відповідно  $(14,7 \pm 1,0)$  і  $(8,9 \pm 1,0)\%$ . Кількість лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) в осіб 2-ї групи вірогідно зростала ( $p < 0,05$ ) в обох біологічних середовищах: до  $(20,8 \pm 1,8)\%$  у сироватці крові і до  $(9,9 \pm 1,1)\%$  у КВП. У здорових осіб рівень її становив відповідно  $(16,0 \pm 1,4)$  і  $(1,7 \pm 0,4)\%$ . Такі зміни щодо лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) свідчили про напруження її метаболічних перетворень, які пов'язані із синтезом біологічно-активних речовин, адже лінолева ЖК є попередником арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ), кількість якої також значно зростає внаслідок специфічного запального процесу в легенях. У здорових осіб кількість арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ) дорівнювала  $(2,8 \pm 0,3)\%$  у сироватці крові і  $(3,2 \pm 1,6)\%$  у КВП, у хворих на дисемінований туберкульоз легень – відповідно  $(8,5 \pm 0,9)$  і  $(23,8 \pm 1,0)\%$ .

## Висновки

1. Встановлено, що у хворих на дисемінований туберкульоз легень відбуваються зміни спектра всіх вивчених жирних кислот як у конденсаті видихнутого повітря (КВП), так і в сироватці крові. У КВП при дисемінованому туберкульозі легень виявлена така ж закономірність, як і в сироватці крові, відносно окремих ЖК та суми насичених, суми ненасичених і суми поліненасичених ЖК, що свідчать про їх однонаправлені зміни в обох досліджуваних середовищах.

2. Ліпідний комплекс сироватки крові і КВП хворих на дисемінований туберкульоз легень відрізняється від такого здорових осіб зниженням суми насичених ЖК за рахунок пальмітинової ( $C_{16:0}$ ) і стеаринової ( $C_{18:0}$ ) ЖК та підвищенням суми поліненасичених ЖК. Дані спектра ЖК в обох групах характеризують порушення метаболізму їх ліпідів,

а проведений порівняльний аналіз вмісту окремим ЖК та сум насичених, ненасичених і поліненасичених ЖК у КВП та в сироватці крові здорових осіб і хворих на дисемінований

туберкульоз легень свідчить про можливість повноцінного використання КВП як неінвазивного біологічного об'єкта для вивчення ліпідного обміну.

### Література

1. Комар С.И., Коробейникова Э.Н., Евдокимова Е.В. Значение определения липидного состава конденсата выдыхаемого воздуха пораженного легкого в диагностике пневмонии. Неинвазивная диагностика: Тез. докл. и стендовых сообщений II симпозиума. М., 1995: 41.
2. Лопухин Ю.М., Парфенов А.С. Неинвазивная диагностика – настоящее и перспективы. Неинвазивные методы диагностики: Там же: 11–12.
3. Пікас О.Б., Процюк Р.Г. Спосіб вивчення вологовидільної функції легень: Інформ. лист. К., 2000. 2 с.
4. Гичка С.Г., Брюзгина Т.С., Вретик Г.М., Рева С.Н. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца. Укр. кардіол. журн. 1998; 7–8: 50–52.
5. Рыбакова Е.В., Сидельников В.М., Брюзгина Т.С., Кравченко Э.Я. Способ газохроматографического определения липидов в конденсате выдыхаемого воздуха: Информ. письмо. К., 1991. 2 с.
6. Рыбакова Е.В., Сидельников В.М., Брюзгина Т.С., Кравченко Э.Я. Спектр жирных кислот и уровень свободного холестерина в КВВ. Лаб. дело 1991; 4: 74–75.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ ДИСЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**О.Б. Пікас**

Установлено нарушение метаболизма высших жирных кислот (ЖК) в конденсате выдохнутого воздуха (КВВ) и сыворотке крови больных диссеминированным туберкулезом легких. Отмечено существенное снижение суммы насыщенных ЖК за счет пальмитиновой ( $C_{16:0}$ ) и стеариновой ( $C_{18:0}$ ) ЖК на фоне повышения суммы ненасыщенных ЖК и суммы полиненасыщенных ЖК. Установлено, что жирнокислотный спектр липидов у здоровых лиц и у больных диссеминированным туберкулезом легких имеет однонаправленные изменения их соотношения как в КВВ, так и в сыворотке крови. Сделан вывод о возможности полноценного использования КВВ как неинвазивного биологического объекта для изучения липидного обмена.

**Ключевые слова:** жирнокислотный спектр липидов, сыворотка крови, конденсат выдохнутого воздуха, перекисное окисление, туберкулез.

### COMPARATIVE ANALYSIS OF PARAMETERS OF FATTY-ACID SPECTRUM OF SERUM LIPIDS AND THOSE IN EXPIRED AIR CONDENSATE SUFFERING FROM DISSEMINATED TUBERCULOSIS

**O.B. Pikas**

The results obtained showed disorders in metabolism of higher fatty acids (FA) in both EAC and serum in suffering from disseminated pulmonary tuberculosis. We noted a significant reduction in total saturated FA at the expense of palmitic ( $C_{16:0}$ ) and stearic ( $C_{18:0}$ ) acids against a background of an elevation in total unsaturated fatty acids as well as total polyunsaturated fatty acid (PUFA) contents. Fatty-acid spectrum of lipids in both healthy persons and patients with disseminated pulmonary tuberculosis demonstrated unidirectional changes in their ratio both in EAC and in blood serum. It is indicated a possibility for the reliable use of EAC as a non-invasive biological object for studying lipid turnover.

**Key words:** fatty-acid spectrum of lipids, blood serum, expired air condensate, peroxidation, pulmonary tuberculosis.

Поступила 19.07.06

## ПЕДІАТРІЯ

ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ  
И АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ*Ю.В. Одинец, Л.Е. Латышев**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены данные об изменении концентраций интерлейкина-1 в сыворотке крови при различных синдромах острого гломерулонефрита в различные периоды, а также в течение суток. Предложена схема назначения антикоагулянтов и антиагрегантов для лечения острых гломерулонефритов у детей с учетом циркадных изменений уровня интерлейкина-1 в крови.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, интерлейкин-1, пентоксифиллин, гепарин.

В последнее время уточняется роль циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которым отводится ведущая роль в развитии гломерулонефритов. Считается, что ЦИК действуют только в качестве механизма, запускающего сложный каскад воспалительных реакций, среди которых важное место занимают провоспалительные цитокины [1, 2]. Среди провоспалительных цитокинов «классическими», или так называемыми цитокинами «первой волны», являются интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [3]. Обладая способностью стимулировать выработку таких провоспалительных медиаторов, как молекулы клеточной адгезии, факторы хемотаксиса, колонийстимулирующие факторы, а также других провоспалительных цитокинов, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  способствуют повреждению почки, что в конечном итоге может привести к развитию почечной недостаточности [4].

Целью настоящей работы явилось исследование изменений уровней ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) у детей с различными синдромами гломерулонефритов в течение суток, а также совершенствование терапии заболевания с учетом выявленных изменений.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 72 ребенка в возрасте от 4 до 14 лет с различными синдромами острого гломерулонефрита: нефритическим – 28 детей, изолированным мочевым – 26, нефротическим – 10 и нефротическим синдромом с гематурией и артериальной гипертензией – 8 детей. Диагноз заболевания верифицировали и ус-

танавливали согласно общепринятым критериям в соответствии с Винницкой классификацией острых гломерулонефритов (1976 г.) и II съезда нефрологов Украины (Харьков, 2005). У всех детей определяли уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 в плазме крови иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Протеиновый контур» (Россия) в течение суток. Контрольную группу составили 10 детей аналогичного возраста, у которых за 2 месяца до обследования не было никаких заболеваний, в течение 6 месяцев не проводились профилактические прививки и при осмотре не выявлено сопутствующих заболеваний или фоновых состояний.

Сравнение зависимых групп (периоды заболевания) проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Достоверность различий между независимыми выборками определяли с использованием непараметрического метода Манна–Уитни.

**Результаты.** Дополнительный забор крови на цитокины проводили в 22.00 ч и сравнивали с концентрацией данных цитокинов в 9.00 ч. Выявлено, что уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 в плазме крови при различных вариантах гломерулонефрита колеблются в течение суток (табл. 1). В начальный период заболевания продукция ИЛ-1 $\beta$  избыточна в вечернее время при всех вариантах острого гломерулонефрита, но наиболее достоверна у детей с нефротическим синдромом (НС), с нефротическим синдромом с гематурией и АТ (НГТ) и с изолированным мочевым синдромом (ИМС).



Таблица 1. Концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 в 9.00 и 22.00 у детей с различными

Острый гломерулонефрит с синдромом	Период (число детей)	ИЛ-1		
		9.00	22.00	$\Delta$ , %
НГГ	I (8)	115,3 $\pm$ 29,9	147,6 $\pm$ 36,5	24,5 <sup>#</sup>
	II (8)	106,0 $\pm$ 37,7	122,9 $\pm$ 34,9	15,4
НС	I (10)	110,3 $\pm$ 42,9	143,8 $\pm$ 26,3	18,3 <sup>#</sup>
	II (10)	102,7 $\pm$ 42,7	111,4 $\pm$ 34,8*	8,6
НиС	I (28)	108,9 $\pm$ 41,4	119,2 $\pm$ 34,5	10,5 <sup>#</sup>
	II (26)	82,0 $\pm$ 24,5	89,2 $\pm$ 26,4*	8,8
ИМС	I (26)	98,5 $\pm$ 23,9	122,8 $\pm$ 39,5	22,9 <sup>#</sup>
	II (25)	66,4 $\pm$ 19,0	74,9 $\pm$ 24,2*	12,9
Контроль	(10)	71,1 $\pm$ 18,5		

Примечания: 1. I – период начальных проявлений, II – период обратного развития. 2.  $p < 0,05$ ;

Уровень ФНО- $\alpha$  в острый период в (22.00) так же больше, чем в утреннее время у всех детей с гломерулонефритом, но наиболее выраженные отличия наблюдаются у детей с НГГ и ИМС, однако при этом отличия менее достоверные по сравнению со значениями ИЛ-1 $\beta$ .

В периоде обратного развития острого гломерулонефрита разница между концентрациями ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в ночное и утреннее время уменьшается, за исключением детей с НГГ, у которых сохраняются повышенные уровни данных цитокинов в вечернее время. Одновременно происходит увеличение уровня ИЛ-4 в 22.00 у всех детей, за исключением больных с НС.

С учетом выявленных циркадных изменений уровней цитокинов в комплексной терапии острого гломерулонефрита у детей предложена схема применения дезагрегантов и антикоагулянтов. Схема предусматривает применение антикоагулянта гепарина и двух антиагрегантов – пентоксифиллина и дипиридамола в составе комплексной терапии в острый период заболевания в течение первых 7–10 дней.

Четырехкратное подкожное введение гепарина заменили чередованием подкожного и внутривенного введений, как наиболее соответствующим фармакокинетике гепарина в организме: внутривенное введение гепарина в 8.00 и 20.00, подкожное – в 12.00 и 24.00 ч.

Одновременно схема предусматривала парентеральное внутривенное введение пентоксифиллина, обладающего, как известно, антицитокиновыми эффектами [4–7], в дозе 10 мг/кг в сутки в 4 приема (в 4.00, 10.00, 16.00 и 22.00 ч.). Последнее введение его в течение суток осуществляли не ранее 22.00. Дипиридамола назначали внутрь в общепри-

нятой дозе 5 мг/кг в сутки с введением суточной дозы в 4 приема каждые 6 часов.

Влияние применения данной схемы назначения гепарина и антиагрегантов в составе комплексной базисной терапии острого гломерулонефрита изучали при лечении 10 детей с нефритическим синдромом (НиС) – 1-я группа. В группу сравнения (2-я группа) вошли 18 детей с НиС, которым назначалась только комплексная этиопатогенетическая базисная терапия.

Сравнивали динамику клинических проявлений и изменение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 в периоды начальных проявлений и обратного развития острого гломерулонефрита. Статистически достоверных различий по возрасту между детьми 1-й и 2-й групп не отмечалось. В дебюте заболевания существенных различий по степени выраженности отека, величины артериального давления между больными обеих групп не установлено.

Длительность АГ у больных 1-й группы с НиС составила (5,6 $\pm$ 4,9) дней, у больных 2-й группы – (6,2 $\pm$ 5,1) дня; различия между группами недостоверные. Длительность отека у детей 1-й группы – (3,4 $\pm$ 2,4) дня, у детей 2-й группы – (5,2 $\pm$ 2,5) дня;  $p_u < 0,05$ . Протеинурия у детей 1-й группы исчезла через (9,5 $\pm$ 3,2) дней, у больных 2-й группы – через (15,0 $\pm$ 2,3) дней;  $p_u < 0,05$ .

Выявлены также различия в длительности гематурии у больных сравниваемых групп: у больных 1-й группы – (23,8 $\pm$ 4,8) дней, 2-й группы – (27,8 $\pm$ 4,9) дней;  $p_u < 0,05$ .

Исходные уровни ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у детей обеих групп в периоде начальных проявлений достоверно превышали нормативные показатели. В динамике у детей, получавших

синдромами острого гломерулонефрита в динамике заболевания, ( $M \pm t$ ) нг/л

ФНО- $\alpha$			ИЛ-4		
9.00	22.00	$\Delta$ , %	9.00	22.00	$\Delta$ , %
56,8 $\pm$ 13,1	68,5 $\pm$ 15,5	22,4	46,0 $\pm$ 22,4	47,5 $\pm$ 21,9	3,2
51,7 $\pm$ 17,9	61,6 $\pm$ 22,5	19,2	56,4 $\pm$ 26,6	63,6 $\pm$ 24,7	21,8
48,8 $\pm$ 15,1	52,5 $\pm$ 15,6	7,6	42,1 $\pm$ 11,8	47,7 $\pm$ 14,9	11,8
42,5 $\pm$ 11,0	46,7 $\pm$ 15,7	9,4	43,2 $\pm$ 11,1	47,0 $\pm$ 11,9	8,9
47,5 $\pm$ 13,7	49,0 $\pm$ 13,4	3,3	81,0 $\pm$ 15,1	85,2 $\pm$ 13,4	5,2
39,2 $\pm$ 14,4	41,1 $\pm$ 14,4	4,5	89,9 $\pm$ 23,4	95,6 $\pm$ 25,6	6,4
46,4 $\pm$ 11,7	57,6 $\pm$ 16,5	24,1 <sup>#</sup>	90,9 $\pm$ 19,6	82,5 $\pm$ 22,7	-4,1
48,7 $\pm$ 14,7	51,5 $\pm$ 15,3	5,7	80,0 $\pm$ 15,4	81,1 $\pm$ 14,3	2,6
31,9 $\pm$ 22,2			86,0 $\pm$ 42,9		

\* по сравнению с периодом I; <sup>#</sup> по сравнению с уровнем цитокина в 9.00.

гепарин и антиагреганты по предложенной схеме, уровень ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови достоверно снизился по сравнению с периодом начальных клинических проявлений (табл. 2), приближаясь к нормативным значениям.

В катамнезе среди больных 1-й группы у одного ребенка отмечен переход острого гломерулонефрита в гематурическую форму хронического гломерулонефрита. Во 2-й группе такая форма отмечена у двух детей.

Таблица 2. Динамика уровней ИЛ-1- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 в плазме крови у детей с нефритическим синдромом острого гломерулонефрита на фоне лечения, ( $M \pm t$ ) нг/л

Группа	Период (число детей)	ИЛ-1- $\beta$	ФНО- $\alpha$	ИЛ-4
1-я (базисная терапия + пентоксифиллин)	I (10)	113,8 $\pm$ 36,2**	48,7 $\pm$ 11,3*	81,9 $\pm$ 11,4
	II (10)	72,3 $\pm$ 14,9 <sup>#^</sup>	33,1 $\pm$ 13,3	88,9 $\pm$ 21,5
2-я (базисная терапия)	I (18)	112,8 $\pm$ 37,6*	46,8 $\pm$ 15,1*	80,6 $\pm$ 17,2
	II (16)	98,8 $\pm$ 34,5**	42,9 $\pm$ 14,1	90,6 $\pm$ 25,1
Здоровые дети	(10)	71,1 $\pm$ 18,5	31,9 $\pm$ 22,2	86,0 $\pm$ 42,9

Примечание.  $p_u < 0,05$ ; \*\*  $p_u < 0,01$ ; достоверность различий с нормой; <sup>#</sup> достоверность различий между периодами ( $p_w < 0,05$ ); <sup>^</sup> – между группами ( $p_u < 0,05$ ).

У детей группы сравнения в периоде обратного развития снижение ИЛ-1 $\beta$  было менее выраженным и его значения оставались достоверно повышенными по сравнению с нормой ( $p_u < 0,01$ ) и с показателями детей, получавших терапию по предложенной схеме.

Концентрация ФНО- $\alpha$  в периоде начальных проявлений у детей 1-й и 2-й групп достоверно не различалась, в периоде обратного развития она была немного ниже у больных 1-й группы, однако эти отличия малодостоверны, что может быть связано с небольшим количеством обследованных детей в данных группах и требует дальнейшего исследования.

Достоверных различий между уровнем ИЛ-4 у больных 1-й и 2-й групп не выявлено вне зависимости от периода заболевания.

## Выводы

1. Установлено, что у детей с острым гломерулонефритом, получавших в составе комплексной патогенетической базисной терапии дезагреганты и гепарин по предложенной нами схеме, продолжительность протеинурии и гематурии и содержание провоспалительных ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в плазме крови были меньше, чем у детей группы сравнения. Полученные результаты связаны, скорее всего, с ингибирующим действием пентоксифиллина на выработку провоспалительных цитокинов и прерыванием «порочного круга» воспалительного процесса, ведущего к повреждению почечной ткани и прогрессированию заболевания.

2. Показана эффективность и целесообразность назначения антикоагулянтов и дез-

агрегантів з урахуванням циркадних змін у течії сутки рівня провоспалительних цитокінів в плазмі крові в гострий період комплексної терапії дітей з гострим гломерулонефритом, так як подібна

тактика сприяє скороченню тривалості клінічних симптомів захворювання, нормалізації клініко-лабораторних даних і покращує прогноз захворювання.

### Література

1. Belazs C., Kiss E. Immunological aspects of the effect of pentoxifylline. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 1994; 41: 121–172.
2. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996; 87: 2095–107.
3. Lan H.Y. New immunotherapies for glomerulonephritis. Act. Nephrol. 1997; 11, 1: 3–8.
4. Lonnemann G., Engler-Blum G., Muller G.A. et al. Cytokines in human renal interstitial fibrosis. Intrinsic interleukin (IL)-1 synthesis and IL-1-dependent production of IL-6 and IL-8 by culture kidney fibroblasts. Kidney Int. 1995; 47: 845–854.
5. Mandell G.L. Cytokines, phagocytes and pentoxifylline. J. Cardiovasc. Pharm 1995; 25: 20–22.
6. Matsumoto K. Production of interleukin-1 by glomerular macrophages in nephrotoxic serum nephritis. Am. J. Nephrol. 1990; 10: 502–506.
7. Neuner P., Klosner G., Schauer E. et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. Immunology 1994; 83: 262–267.

### ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ І ДЕЗАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІВ У ДІТЕЙ

**Ю.В. Одинець, Л.Є. Латисhev**

Наведені дані про зміну концентрацій інтерлейкіну-1 у сироватці крові при різних синдромах гострого гломерулонефриту в різні періоди, а також протягом доби. Запропонована схема призначення антикоагулянтів і дезагрегантів для лікування гострих гломерулонефритів у дітей з урахуванням циркадного рівня інтерлейкіну-1 в крові.

**Ключові слова:** гломерулонефрит, інтерлейкін-1, пентоксифілін, гепарин.

### OPTIMIZATION OF COMPLEX TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS BY ANTICOAGULATION AND DESAGGREGATIONS

**Vu.V. Odinetz, L.E. Latyshev**

During the recent years the role of cytokines in the pathogenesis mechanisms of glomerulonephritis to take attention of more investigators. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha are the two classic proinflammatory cytokines. We say about interleukin-1 in children with glomerulonephritis in different period of daisies and within day. We write about method of optimization therapy of glomerulonephritis.

**Key words:** glomerulonephritis, interleukin-1, pentoxifylline.

Поступила 08.09.06

## КИСЛОТООБРАЗУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

Т.А. Денисюк

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Проведена оценка кислотообразующей функции желудка у детей с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастродуоденитом в зависимости от активности гастрита и степени микробной обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** гастродуоденальная патология, хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, *Helicobacter pylori*.

Согласно современным представлениям о патогенезе язвенной болезни, хронического гастродуоденита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни одной из причин развития этих патологических состояний является нарушение равновесия между факторами кислотопептической агрессии и защиты слизистой оболочки [1]. Повышенное кислотообразование рассматривается в качестве одного из патогенетических механизмов язвообразования. Многие авторы подчеркивают, что правило К. Schwarz «нет кислоты – нет язвы» остается верным для большинства случаев язвенной болезни [2–4]. В то же время известно, что любой уровень кислотности может быть вариантом нормы и представлять собой конституциональные особенности человека [5]. Так, первичный продукт обкладочных клеток имеет постоянно одинаковую концентрацию кислоты как в норме, так и при патологии. Это объясняется тем, что при изучении показателей pH в месте образования кислоты ее концентрация остается высокой из-за слабой степени нейтрализации и разведения, которые в последующем происходят с секретом желудочных желез в полости желудка. Для неповрежденных, находящихся в функционально-активном состоянии главных и обкладочных клеток характерен высокий тип кислотообразования, приближающийся к максимально возможной концентрации соляной кислоты в составе секрета [5].

Таким образом, у значительной части практически здоровых людей выявляется увеличение секреторной активности желудочных желез и на протяжении большей части суток кислотообразование идет на непрерывно высоком уровне [6]. Для хронических воспалительных процессов в гастродуоденальной зоне характерны различные уровни

кислотной продукции, в том числе и укладывающиеся в рамки нормальных величин [6, 7]. Тенденция к избыточному кислотообразованию у больных с хроническим активным гастритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка обусловлена увеличением массы обкладочных клеток, повышением чувствительности их рецепторного аппарата к секреторным стимулам. На сегодняшний день достаточно хорошо изучена роль желудочного кислотообразования в этиологии и патогенезе развития хронической гастродуоденальной патологии. Внимание исследователей привлекает изучение *Helicobacter pylori* (Нр) как одного из немаловажных патогенетических факторов, способствующих нарушению механизма кислотообразования и приводящих к развитию хронического воспалительного процесса в органах гастродуоденальной зоны. Известно, что уровень сыровоточного гастрина у Нр-положительных больных значительно повышается [6]. Механизмы гипергастринемии, связанные с Нр-инфекцией, остаются недостаточно ясными. Предполагается, что постоянное образование аммиака в процессе жизнедеятельности Нр вызывает непрерывное ощелачивание антрального отдела желудка, нарушает ингибиторный механизм секреции гастрина и приводит к гипергастринемии. Длительная гипергастринемия способствует постепенному увеличению массы обкладочных клеток, что является морфологической основой гиперпродукции соляной кислоты у больных хроническим гиперацидным гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки даже после ликвидации Нр-инфекции [6].

Целью исследования была оценка степени кислотопродукции у больных с хроническим Нр-ассоциированным гастродуоденитом

в зависимости от активности гастрита и степени обсемененности слизистой оболочки желудка микроорганизмом *Helicobacter pylori*.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 больных с хронической гастродуоденальной патологией в возрасте от 12 до 17 лет. Всем больным для верификации диагноза проводили фиброгастродуоденоскопию органов гастродуоденальной зоны, наличие хеликобактерной инфекции определяли с помощью уреазного экспресс-метода «Хелпил-тест», кислотообразующую функцию желудка исследовали методом интрагастральной рН-метрии [8], активность воспалительного процесса в СОЖ оценивали согласно Сиднейско-Хьюстонской классификации (1996).

**Результаты и их обсуждение.** Больные были распределены на три группы. Первую группу составили 50 детей с хроническим Нр-ассоциированным эритематозным гастродуоденитом. В данной группе высокая кислотность отмечена у 25 [(50±7) %] больных, умеренно-повышенная кислотность с показателями рН по корпусному электроду от 1,3 до 1,5 – у 23 [(46±7) %], нормальная кислотность – у 2 [(4±3) %] больных. Интенсивность кислотообразования отмечена как нормальная у 26 [(52±7) %] детей этой группы, ускоренная кислотопродукция – у 24 [(48±7) %]. Ощелачивающая функция желудка расценена как компенсированная у 14 [(28±6) %] детей, как декомпенсированная у 3 [(6±3) %], остальные 33 [(66±7) %] ребенка имели субкомпенсированную щелачивающую функцию. При этом у больных с преимущественно высокой кислотностью отмечалась высокая (+++) или умеренная (++) степень обсемененности СОЖ Нр. Так, среди 25 детей с высокой кислотностью 8 [(32±10) %] имели высокую (+++) степень обсемененности, 16 [(64±10) %] – умеренную (++), у одного ребенка был отрицательный тест. Воспалительный процесс в СОЖ трактовался как активный начинающийся атрофический гастрит или умеренно выраженный атрофический гастрит в 15 [(79±10) %] из 19 исследованных биоптатов. В 4 [(21±10) %] биоптатах СОЖ больных с высокой или умеренной степенью обсемененности Нр при высокой кислотности морфологически отмечался неактивный воспалительный процесс. Слабая степень обсемененности (+) определена у 26 [(52±7) %] детей 1-й группы. Воспалительный процесс, по данным морфологии, представлен как активный гастрит в 11 [(58±12) %] из 19 исследованных биоптатов, неактивный гастрит – в 6 [(32±11) %], и в 2 [(10±7) %] случаях данные морфологии были расценены как норма. Таким образом, в 1-й группе из 38 [(76±6) %]

проведенных биопсий активный воспалительный процесс в СОЖ имели 26 [(68±8) %] больных, неактивный – 10 [(26±7) %], нормальные показатели морфологического исследования определены у 2 [(5±4) %] детей.

Вторую группу составили 44 ребенка с Нр-ассоциированным эрозивным гастродуоденитом. Высокая кислотопродукция выявлена у 31 [(70±7) %] больного. Из них у 23 [(74±8) %] с высокой кислотностью отмечена высокая (+++) степень обсемененности СОЖ Нр. Морфологически у 20 [(87±7) %] больных с высокой обсемененностью Нр определялся активный воспалительный процесс в виде начинающегося или умеренного атрофического гастрита, в отдельных случаях с микроэрозиями, фовеолярной гиперплазией. Интенсивность кислотообразования в большинстве случаев определялась как ускоренная. Умеренную (++) степень обсемененности СОЖ Нр при высокой кислотности и ускоренной интенсивности кислотообразования определили у 4 [(13±6) %] больных. При этом морфологически определялся активный воспалительный процесс с фовеолярной гиперплазией. Слабую (+) степень обсемененности СОЖ Нр при высокой кислотности имели 4 больных [(13±6) %], интенсивность кислотопродукции у 3 из 4 [(75±25) %] из них была ускоренной, активность воспалительного процесса морфологически подтверждена также у 3 [(75±25) %] из 4 больных.

Умеренно повышенную кислотность имели 13 [(30±7) %] детей 2-й группы. При этом интенсивность кислотопродукции в 7 [(54±14) %] случаях из 13 была нормальной, в 6 [(46±14) %] – ускоренной. Степень обсемененности СОЖ Нр у 5 [(38±14) %] больных из 13 отмечена как слабая (+), у 4 [(31±13) %] – умеренная (++) и еще у 4 [(31±13) %] – высокая (+++). Активность воспалительного процесса подтверждена в 7 [(54±14) %] случаях. Таким образом, высокая кислотность во 2-й группе выявлена у 31 [(70±7) %] ребенка, из них ускоренная интенсивность кислотообразования – у 35 [(80±6) %], нормальная – у 9 [(20±6) %]. Ощелачивающая функция у 37 [(84±6) %] больных данной группы регистрировалась как субкомпенсированная, у 4 [(9±4) %] – компенсированная, у 3 [(7±4) %] – декомпенсированная. Высокую степень обсемененности СОЖ Нр имели 27 [(61±8) %] больных, умеренную – 7 [(16±6) %], слабую – 10 [(23±6) %]. Активность воспалительного процесса, по данным биопсии, подтверждена в 26 [(76±7) %] случаях из 34. Неактивный воспалительный процесс наблюдался в 5 [(15±6) %], норма – в 3 [(9±5) %] изученных биоптатах.



Третью группу составили 26 детей с Нр-неассоциированным гастродуоденитом. По данным фиброгастродуоденоскопии, у 13  $[(50 \pm 10) \%$ ] из них имелись деструктивные изменения в СОЖ и/или ДПК, остальные 13  $[(50 \pm 10) \%$ ] больных имели поверхностный (эритематозный) гастродуоденит. Кислотообразующая функция желудка была высокой у 9  $[(35 \pm 10) \%$ ] детей, умеренно повышенная – у 15  $[(58 \pm 10) \%$ ], нормальная – у 2  $[(8 \pm 5) \%$ ] детей. При этом у 9 детей с высокой кислотностью имелись деструктивные изменения СОЖ и/или ДПК, ускоренная интенсивность кислотопродукции. Нормальная интенсивность кислотообразования выявлена у 17  $[(65 \pm 10) \%$ ] детей, причем 13  $[(81 \pm 10) \%$ ] из них имели эритематозный гастродуоденит. Ощелачивающая функция желудка оценена как субкомпенсированная у 12  $[(46 \pm 10) \%$ ] детей, как компенсированная у 14  $[(54 \pm 10) \%$ ]. Согласно результатам морфологического исследования биоптатов СОЖ и ДПК, у больных данной группы из 9  $[(35 \pm 10) \%$ ] проведенных биопсий во всех случаях отмечался неактивный поверхностный или начинающийся атрофический гастрит  $(100 \pm 11) \%$ .

#### Выводы

1. Кислотообразующая функция желудка у больных с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастродуоденитом характеризуется гиперацидностью и ускоренным кислотообразованием. Высокая степень обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* сопровождается эндоскопически деструктивными формами гастродуоденита и высокой гиперацидностью желудочного содержимого. При умеренной и слабой степени обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* встречается

преимущественно эритематозный гастродуоденит с умеренно повышенными или нормальными показателями кислотообразующей функции.

2. Наличие деструктивных изменений в слизистой оболочке обусловлено, по-видимому, патогенным действием *Helicobacter pylori*. Данный микроорганизм оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку желудка с высокой вероятностью развития атрофических и деструктивных процессов, с вовлечением в патологический процесс двенадцатиперстной кишки.

3. Степень нарушения кислотообразующей функции желудка зависит от морфологической выраженности воспалительного процесса и степени обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori*.

4. Патогенное действие *Helicobacter pylori* проявляется не только в возникновении и усугублении хронического воспалительного процесса в СОЖ, но и в способности нарушать функциональные механизмы кислотообразования, что еще более замыкает порочный круг развития хронической гастродуоденальной патологии. *Helicobacter pylori* является истинным патогенным фактором, способствующим развитию и прогрессированию гастродуоденальной патологии.

5. По данным исследования, инфицированность *Helicobacter pylori* СОЖ у больных составляет 78 %, что соответствует данным литературы.

Изучение кислотообразующей функции желудка и степени обсемененности СОЖ микроорганизмом *Helicobacter pylori* в перспективе позволит дополнить знания о патогенезе хронической гастродуоденальной патологии и более дифференцированно подойти к вопросам терапии данного процесса.

#### Литература

1. Кислотозависимые состояния у детей. Под ред. В.А. Таболина. М., 1999. 112 с.
2. Бельмер С.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей. Новые аспекты патогенеза и дифференцированной терапии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997. 21 с.
3. Охлобыстин А.В. Внутриведочная рН-метрия в оценке эффективности ингибиторов секреции соляной кислоты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 1997. 18 с.
4. Хэндerson Джозеф М. Патопизиология органов пищеварения. М.–СПб., 1997. 287 с.
5. Гроздова Т.Ю., Черненко Ю.В. Желудочное кислотообразование: Методы исследования, клиническое значение, коррекция терапии. Саратов, 1998. 41 с.
6. Яковенко А.В. Интрагастральная рН-метрия в клинической практике: Уч.-метод. пособие. М., 2001. 31 с.
7. Кім О.М., Боб А.О., Вардинець І.С., Ковальчук О.Л. Стан секреторної та моторно-евакуаторної функцій шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки і вибір методу лікування. Шпитальна хірургія 1998; 1: 42–44.
8. Генес В.В. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука, 1967. 207 с.

**КИСЛОТОУТВОРЮЮЧА ФУНКЦІЯ ШЛУНКА У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ *HELICOBACTER PYLORI*-АСОЦІЙОВАНИМ ГАСТРОДУОДЕНІТОМ****Т.О. Денисюк**

Проведена оцінка кислотоутворюючої функції шлунка у дітей з хронічним *Helicobacter pylori*-асоційованим гастродуоденітом в залежності від ступеня активності гастриту та мікробного обсіменіння слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*.

**Ключові слова:** *гастродуоденальна патологія, хронічний гастрит, слизова оболонка шлунка, Helicobacter pylori.*

**GASTRIC ACID SECRETION FUNCTION AT CHILDREN WITH CHRONIC *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENITIS****Т.А. Denisyuk**

Assessment of gastric acid secretion function at children with chronic *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenitis depending on degree of gastritis activity and degree of microbe contamination of gastric mucose membrane with *Helicobacter pylori* was carried out.

**Key words:** *gastroduodenal patology, chronic gastritis, mucos membrane of stomach, Helicobacter pylori.*

*Поступила 15.07.06*

# ГЕНЕТИКА

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕДИЦИНСКОЕ И СОЦИАЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ЭКСТРАВЕРСИИ И НЕЙРОТИЗМА (ОБЗОР)

**О.В. Филиппова, Л.А. Атраментова**

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

Экстраверсия и нейротизм являются основными свойствами личности. В мировых популяциях собран обширный материал по наследственным основам этих личностных свойств, а также по их ассоциациям с медицинскими, социальными, профессиональными и другими аспектами человеческой жизни. Важность определения популяционной структуры по экстраверсии и нейротизму делает необходимым изучение этих характеристик в Украине.

**Ключевые слова:** личностные свойства, экстраверсия, нейротизм, генетика, популяция.

И.П. Павлов создал учение о свойствах и процессах нервной системы, лежащих в основе образования условных рефлексов и темперамента человека. Английский психолог Г.-Ю. Айзенк выделил экстраверсию–интроверсию и нейротизм–стабильность в качестве основных свойств личности. Анализ этих характеристик широко применяется в психологических и психогенетических исследованиях.

Экстраверсия характеризуется обращенностью человека во внешний мир. Экстраверты получают удовольствие от общения с людьми, полны энергии, часто испытывают положительные эмоции, являются энтузиастами, направлены на действие. Интроверты, как правило, спокойны, замкнуты и не стремятся к контактам. Нейротики очень эмоционально реагируют на события, которые проходят незамеченными для большинства людей. Лица с низким уровнем нейротизма, как правило, спокойны, эмоционально устойчивы. По данным Г.-Ю. Айзенка, 16 % людей являются типичными экстравертами, 16 % – типичными интровертами, и 68 % занимают промежуточное положение [1]. Оценка личностных характеристик имеет практическое значение. Выявлено множество ассоциаций экстраверсии и нейротизма с состоянием психического и физического здоровья, личной жизнью, антисоциальным и криминальным поведением, профессией и др. Имеются данные, что нейротизм слабее вы-

ражен у мужчин по сравнению с женщинами, а экстраверсия не зависит от пола [2]. У представителей старших возрастных групп показатели экстраверсии и нейротизма выражены меньше, чем у молодых [3]. Эти закономерности выявляются в разных популяциях [4–7]. Показаны расовые различия в экстраверсии и нейротизме. Монголоиды являются наименее экстравертированными и наиболее нейротичными, негроиды – наиболее экстравертированными и наименее нейротичными, европеоиды занимают промежуточное положение [8].

Имеются сведения о существенном изменении личностных свойств в течение жизни под воздействием факторов среды. Перенесение тяжелых травм или серьезных испытаний повышает нейротизм [9]. Возрастание нейротизма зафиксировано после ожоговых травм [10], тяжелого артрита [11], а также после гинекологических, маммологических, ортопедических, гастроэнтерологических и сосудистых оперативных вмешательств [12]. На выраженность нейротизма у детей и взрослых влияют психологические травмы, связанные с сексуальной жизнью [13]. Регулярная практика медитации, в частности занятия йогой, способствует снижению нейротизма. Отмечено, что к подобным практикам чаще прибегают более интровертированные индивиды [14, 15].

Степень интроверсии–экстраверсии ассоциирована с психическими и соматически-

ми заболеваниями, в этиологии которых, как известно, имеется тот или иной генетический компонент. У лиц с высокими значениями экстраверсии и нейротизма чаще развивается алкогольная зависимость [16]. Рано диагностируемый нейротизм играет существенную роль в развитии анорексии [17]. Нейротизм также является одним из факторов, провоцирующих синдром раздраженного кишечника [13]. У женщин увеличение индекса массы тела, сопряженное с риском ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциируется с повышенным нейротизмом и сниженной интроверсией, у мужчин – с повышенной экстраверсией [18]. Лица с высоким уровнем нейротизма более подвержены депрессивным расстройствам, чем индивиды, у которых этот показатель ниже [2], они чаще оказываются в стрессовых ситуациях [19], и предполагается, что в основе нейротизма и депрессии имеется общая генетическая компонента [20]. Существует тесная связь между нейротизмом и суицидальными намерениями [21, 22], а также предпринятыми и осуществленными суицидальными попытками [23]. Суицидальное поведение больше свойственно интровертированным лицам [24].

Личностные свойства играют важную роль при выборе брачного партнера. Брачные союзы чаще образуют люди, близкие по личностным свойствам, в том числе экстраверсии и нейротизму [25], хотя другие исследователи это не подтверждают [26]. Уровень нейротизма является значимым фактором риска для стабильности брачных отношений и развода. При высоком уровне экстраверсии супругов браки распадаются реже [27], хотя, с другой стороны, обнаружено, что повышение экстраверсии у обоих супругов связано с брачной неудовлетворенностью [28]. Сходство по нейротизму способствует удовлетворенности браком [29, 30]. Некоторые ученые считают, что положительная брачная ассортативность по нейротизму способствует приспособленности в браке для жен, но не для мужей [31]. Имеются данные о более благополучных браках, в которых мужья интроверты, а жены экстраверты [32, 33], и наоборот [31].

Немало данных об ассоциации между личностными характеристиками и профессиональной принадлежностью [34]. На этих исследованиях вырабатываются рекомендации, которыми пользуются при профориентации и подборе рабочих групп. Отмечается связь нейротизма и экстраверсии с удовлетворенностью работой, которая влияет на качество и производительность труда. Удовлетворенность работой отрицательно связа-

на с нейротизмом ( $r=-0,29$ ) и положительно – с экстраверсией ( $r=0,25$ ) [35]. От высокого нейротизма у представителей определенных профессий, в частности врачей, может зависеть здоровье и безопасность других людей [36]. Имеются данные о связи экстраверсии и нейротизма с антисоциальным и криминальным поведением [37–39], а также о значении этих личностных свойств для эмоциональной жизни осужденных. Так, имеются данные, что заключенные-экстраверты ощущают себя менее счастливыми, чем заключенные-интроверты [40]. Показатель субъективного ощущения благополучия человека связан с удовлетворенностью собственной жизнью. Он является стабильным и практически не зависит от изменения обстоятельств, социоэкономического статуса, пола, уровня образования, расовой принадлежности индивида, но связан с его личностными свойствами. Так, экстраверсия положительно коррелирует с позитивной, а нейротизм – с негативной оценкой своей жизни [41–44]. При изучении ассоциаций личностных свойств и когнитивных способностей некоторые ученые выявили более высокие показатели IQ у интровертов [45], другие этого не подтвердили, обнаружив, что лучше выполняют интеллектуальные задания амбиверты, то есть люди со средними значениями экстраверсии [46].

Многие личностные свойства стабилизируются лишь у взрослых. Тем не менее исследование детей дает ответы на вопросы о действии генетических и средовых факторов на поведение. При изучении действия слегка стрессующих умственных заданий в двух группах пятилетних детей – со «сдержанным» темпераментом (застенчивых, робких, негативно реагирующих на новые ситуации) и с «несдержанным» темпераментом (разговорчивых, спонтанно действующих) было показано, что разная реакция детей на задания имеет биологическую основу. У детей со «сдержанным» темпераментом наблюдалось генетически обусловленное увеличение активности симпатического отдела автономной нервной системы. Тенденция к «сдержанности» (в физиологическом смысле торможение) связана со склонностью к аллергическим реакциям и голубым цветом глаз, характеристиками, которые имеют также наследственный характер. Подобные результаты обнаружены и при изучении макак резус [47].

Знание генетических основ поведения важно не только в научном, но и практическом смысле. Без знания генетических характеристик поведения трудно рассчитывать, что советы, направленные на коррек-

цию поведения, окажутся действенными. Долгое время возможность коррекции поведения рассматривалась как постулат, а отсутствие результатов трактовалось как нежелание человека «исправиться», его слабое старание или слабая сила воли. В настоящее время психогенетики пришли к убеждению, что далеко не каждое нежелательное поведение подлежит успешной коррекции обычными методами, и эта убежденность основана на знании того, как генетически осуществляется его контроль.

Много генетических исследований поведения выполнены на лабораторных и домашних животных. Эти исследования показали важную роль наследственности в формировании поведенческих особенностей [48–51].

Для оценки наследственных основ характера человека используются различные подходы. Чаще всего исследования проводят на близнецах – монозиготных и дизиготных, выросших вместе и порознь. Кроме них, изучают другие категории родственников и типы семей (родители и дети, биологические родители и воспитатели, родные и приемные дети). Во всех исследованиях обнаруживается умеренный вклад генетических факторов в формирование основных свойств личности, включающих экстраверсию и нейротизм [52].

Наследуемость экстраверсии и нейротизма выше при оценке, полученной в близнецовых исследованиях, чем в парах «родитель–ребенок». Корреляция по этим показателям между дизиготными близнецами значительно меньше, чем половина таковой между монозиготными близнецами. В то же время неаддитивная компонента наследуемости довольно высока в сравнении с аддитивной, что предполагает включение эпистатических взаимодействий в состав неаддитивной компоненты. Отмечены также гендерные различия в компонентах наследуемости нейротизма, а именно большая неаддитивная генетическая компонента у мужчин [26].

При некоторых наследственных заболеваниях определенные компоненты экстраверсии могут искажаться. Так, общительность, которая является одной из главных особенностей экстравертированного поведения, при синдроме Вильямса у детей имеет высокие значения по отношению к взрослым, но отсутствует по отношению к сверстникам. В то же время у лиц с этим заболеванием различные компоненты общительности даже по отношению к взрослым неодинаковы. Например, высокая невербальная чувствительность (контакт глазами, понимание невербальных знаков) сочетается с проблемами при приветствиях, поддержании разговора и ответах на вопросы [53].

Обнаружено несколько кандидатных генов, отвечающих за личностные свойства. Наиболее изучены ген рецептора 4 дофамина (DRD4) и ген переносчика серотонина (SERT) [54]. Ген DRD4 отвечает примерно за 10 % различий в свойстве «поиск новизны» у человека [55], который ассоциирован с экстравертированным поведением. Обнаружена связь между функциональным полиморфизмом в регуляторной последовательности гена SERT и тревожностью, ассоциированной с нейротизмом [56]. Эффекты других генов, влияющих на личностные свойства (MAOA, 5-HT2c, 5-HT2a, DRD2, тирозингидроксилаза), менее изучены и неоднозначны [54]. Анализ локусов количественных признаков нейротизма показал, что гены, влияющие на развитие этой личностной черты, располагаются в хромосомах 1, 4, 7, 12 и 13, кроме того, некоторые гены проявляют зависимость от пола [57]. Полиморфизм гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) вносит небольшой, но достоверный вклад в межиндивидуальные различия по уровню нейротизма [58]. Предполагается, что биохимический продукт этого гена влияет на эмбриональную дифференцировку нервной ткани, а также на синаптическую пластичность и целостность нейронов у взрослых [59]. В ряде исследований показана связь между полиморфизмом промоторного участка гена переносчика серотонина (5HTTLPR) и нейротизмом. Несмотря на гендерные различия в уровне нейротизма, межполовых различий в связи гена 5HTT с нейротизмом не выявлено [60].

Определение уровня нейротизма является ценным дешевым скрининговым инструментом для последующего дорогостоящего генотипирования определенных групп на депрессивность, фобии, тревожность [61] и генерализованную тревожную болезнь [62], которые, как предполагается, находятся в одной генетической связи с нейротизмом [63].

Психогенетические исследования личностных свойств, в том числе экстраверсии и нейротизма, начаты и в России как в общепопуляционных выборках, так и у лиц с девиантным поведением [64].

По распределению личностных характеристик популяции мира различаются. Обычно считают, что эти различия обусловлены особенностями культуры и экономического развития. Но нет ли обратного влияния? Возможно, что особенности психофона населения оказывают влияние на культуру и экономику. Каковы эти особенности в Украине – предмет наших дальнейших исследований.



## Литература

1. Eysenck H.J. The biological basis of personality. Springfield: Thomas, 1967.
2. Farmer A., Redman K., Harris T. et al. Neuroticism, extraversion, life events and depression. *British J. Psychiatry* 2002; 181: 118–122.
3. Costa P.T.Jr., McCrae R.R., Zonderman A.B. et al. Cross-sectional studies of personality in a national sample: 2. Stability in neuroticism, extraversion, and openness. *Psychology and Aging* 1986; 1: 144–149.
4. Viken R.J., Rose R.J., Kaprio J., Koskenvuo M. A developmental genetic analysis of adult personality: Extraversion and neuroticism from 18 to 59 years of age. *J. Pers. and Soc. Psychol.* 1994; 66: 722–730.
5. McCrae R.R., Costa P.T.Jr., de Lima M.P. et al. Age differences in personality across the adult life span: Parallels in five cultures. *Developmental Psychology* 1999; 35: 466–477.
6. Loehlin J.C., Martin N.G. Age changes in personality traits and their heritabilities during the adult years: evidence from Australian twin registry samples. *Pers. Individ. Diff.* 2001; 30: 1147–60.
7. Gillespie N.A., Evans D.E., Wright M.M., Martin N.G. Genetic simplex modeling of Eysenck's dimensions of personality in a sample of young Australian twins. *Twin Research* 2004; 7, 6: 637–648.
8. Rushton J.P. *Differential K*. Theory and race differences in E and N. *Pers. Individ. Diff.* 1985; 6: 769–770.
9. Brown G.W., Harris T.O. Social Origins of Depression. A Study of Psychiatric Disorder in Women (5th ed.). London: Routledge, 1978.
10. Willebrand M., Kildal M., Andersson G., Ekselius L. Long-term assessment of personality after burn trauma in adults. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2002; 190: 53.
11. Germano D., Misajon R., Cummins R.A. Quality of life and sense of coherence in people with arthritis. *J. Clin. Psychol. Med. S.* 2001; 8: 253–261.
12. Mellor D.J., Cummins R.A., Karlinski E., Storer S.P. The management of subjective quality of life by short-stay hospital patients: An exploratory study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1: 39.
13. Talley N.J., Boyce P.M., Jones M. Is the association between irritable bowel syndrome and abuse explained by neuroticism? A population based study. *Gut.* 1998; 42: 47–53.
14. Афтанас Л.И., Голошейкин С.А. Влияние длительной медитативной практики на корковые и вегетативные механизмы стресс-реактивности. *Бюл. СО РАМН* 2002; 3: 100–106.
15. Афтанас Л.И., Голошейкин С.А. Динамика корковой активности в условиях измененного состояния сознания: исследование медитации с помощью ЭЭГ высокого разрешения. *Физиол. человека* 2003; 29, 2: 18–27.
16. Knopik V.S., Heath A.S., Madden P.A.F. et al. Genetic effects on alcohol dependence risk: re-evaluating the importance of psychiatric and other heritable risk factors. *Psychol. Med.* 2004; 34: 1519–30.
17. Bulik C.M., Sullivan P.F., Tozzi F. et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63: 305–312.
18. Faith M.S., Flint J., Fairburn C.G. et al. Gender differences in the relationship between personality dimensions and relative body weight. *Obesity Research* 2001; 9: 647–650.
19. van Os J., Park S.B.G., Jones P.B. Neuroticism, life events and mental health: evidence for person-environment correlation. *British J. Psychiatry* 2001; 178, Suppl. 40: 72–77.
20. Gillespie N.A., Johnstone S.J., Boyce P. et al. The genetic and environmental relationship between the interpersonal sensitivity measure (IPSM) and the personality dimensions of Eysenck and Cloninger. *Pers. Individ. Diff.* 2001; 31: 1039–51.
21. Fergusson D.M., Woodward L.J., Horwood L.J. Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood. *Psychol. Med.* 2000; 30: 23–29.
22. Kerby D.S. CART analysis with unit-weighted regression to predict suicidal ideation from Big Five traits. *Pers. Individ. Diff.* 2003; 35: 249–261.
23. Beautrais A.L., Joyce P.R., Mulder R.T. Personality traits and cognitive styles as risk factors for serious suicide attempts among young people. *Suicide Life Threat. Behav.* 1999; 29: 37–47.
24. Maser J.D., Akiskal H.S., Schettler P. et al. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behavior? A 14-year prospective study. *Suicide Life Threat Behav.* 2002; 32: 10–32.
25. Botwin M.D., Buss D.M., Shackelford T.K. Personality and mate preferences: Five factors in mate selection and marital satisfaction. *J. Personality* 1997; 65: 107–136.
26. Eaves L.J., Heath A.C., Neale M.C. et al. Sex differences and non-additivity in the effects of genes on personality. *Twin Research* 1998; 1: 131–137.
27. Zentner M.R. Ideal mate personality concepts and compatibility in close relationships: a longitudinal analysis. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2005; 89, 2: 242–256.
28. Eysenck H., Wakefield J. Psychological factors as predictors of marital satisfaction. *Advances in Behavior Research and Therapy* 1981; 3: 151–192.
29. Lester D., Philbrick J. Correlates of styles of love. *Pers. Individ. Diff.* 1988; 9: 689–690.
30. Luo S., Klohn E. Assortative mating and marital quality in newlyweds: A couple-centered approach. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2005; 88, 2: 304–326.
31. Stephanie N., Olson K.R. Five-factor personality similarity and marital adjustment. *Soc. Behav. Pers.* 1999; 27: 309–317.
32. Barry W.A. Marriage research and conflict: an integrative review. *Psychol. Bulletin* 1970; 73: 41–54.
33. Bentler P.M., Newcomb M.D. Longitudinal study of marital success and failure. *J. Consulting and Clinical Psychology* 1978; 46: 1053–70.

34. *Sdorow L.H.* Psychology. McGraw-Hill, 1998.
35. *Judge T.A., Heller D., Mount M.K.* Five-factor model of personality and job satisfaction: a meta-analysis. *J. Applied Psychology* 2002; 87, 3: 530–541.
36. *Newbury-Birch D., Kamali F.* Psychological stress, anxiety, depression, job satisfaction, and personality characteristics in preregistration house officers. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 109–111.
37. *Eysenck H.J.* Crime and personality. Springfield: Thomas, 1977.
38. *Eysenck H.J., Gudjonsson G.H.* The causes and cures of criminality. Plenum Press, 1989.
39. *Zuckerman M.* Personality in the third dimension: A psychobiological approach. *Pers. Individ. Diff.* 1989; 10, 4: 391–418.
40. *Kette G.* Haft: Eine socialpsychologische analyse (Prison: A social psychological analysis). Göttingen: Hogrefe, 1991.
41. *Costa P.T., McCrae R.R.* Influence of extraversion and neuroticism on subjective well-being: Happy and unhappy people. *J. Personality and Social Psychology* 1980; 38: 668–678.
42. *Magnus K., Diener E., Fujita F., Pavot W.* Extraversion and neuroticism as predictors of objective life events: A longitudinal analysis. *J. Personality and Social Psychol.* 1993; 65: 1046–53.
43. *Pavot W., Fujita F., Diener E.* The relation between self-aspect congruence, personality, and subjective well-being. *Pers. Individ. Diff.* 1996; 22: 183–191.
44. *Kahneman D., Diener E., Schwarz N.* Well-being: The foundations of hedonic psychology. N. Y.: Russell Sage, 1999.
45. *Robinson D.L.* The neurophysiological basis of high IQ. *Int. J. Neuroscience* 1989; 46: 209–234.
46. *Luciano M., Leisser R., Wright M.J., Martin N.G.* Personality, arousal theory and the relationship to cognitive ability as measured by inspection time and IQ. *Pers. Individ. Diff.* 2004; 37: 1081–89.
47. *Kagan J., Reznick J.S., Snidman N.* Issues in the study of temperament. In G. A. Kohnstamm, J.E. Bates, & M. Rothbart (Eds), *Temperament in childhood*. Chichester: John Wiley, 1989: 133–144.
48. *van Oers K., de Jong G., van Noordwijk A.J. et al.* Contribution of genetics to the study of animal personalities: a review of case studies. *Behaviour* 2005; 142: 1191–212.
49. *Weiss A., King J.E., Figueredo A.J.* The heritability of personality factors in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Behav. Genet.* 2000; 30: 213–221.
50. *Weiss A., King J.E., Enns R.M.* Subjective well-being is heritable and genetically correlated with dominance in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *J. Pers. Soc. Psychol.* 2002; 83: 1141–49.
51. *Reale D., Gallant B.Y., Leblanc M., Festa-Bianchet M.* Consistency of temperament in bighorn ewes and correlates with behaviour and life history. *Anim. Behav.* 2000; 60: 589–597.
52. *Rose R.J., Koskenvuo M., Kaprio J. et al.* Shared genes, shared experiences, and similarity of personality: data from 14 288 adult Finnish cotwins. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1998; 74: 161–171.
53. *Semel E., Rosner S.R.* Understanding Williams syndrome: Behavioral patterns and interventions. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers: Mahwah, N.J., 2003.
54. *Savitz J.B., Ramesar R.S.* Genetic variants implicated in personality: A review of the more promising candidates. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 131: 20–32.
55. *Benjamin J., Li L., Patterson C. et al.* Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat. Genet.* 1996; 12: 81–84.
56. *Gordon J.A., Hen R.* Genetic approaches to the study of anxiety. *Ann. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 193–222.
57. *Fullerton J., Cubin M., Tiwari H. et al.* Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 879–890.
58. *Sen S., Nesse R.M., Stoltenberg S.F. et al.* A BDNF coding variant is associated with the NEO Personality Inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 397–401.
59. *Thoenen H.* Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270: 593–598.
60. *Munafm M.R., Clark T.G., Flint J.* Are there sex differences in the association between the 5HTT gene and neuroticism? A meta-analysis. *Pers. Individ. Diff.* 2004; 37: 621–626.
61. *Birley A.J., Gillespie N.A., Heath A.C. et al.* Heritability and nineteen-year stability of long and short EPQ-R Neuroticism scales. *Pers. Individ. Diff.* 2006; 40: 737–747.
62. *Hettema J.M., Prescott C.A., Kendler K.S.* Genetic and environmental sources of covariation between generalized anxiety disorder and neuroticism. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 1581–87.
63. *Smoller J.W., Tsuang M.T.* Panic and phobic anxiety: Defining phenotypes for genetic studies. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 1152–62.
64. *Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Манандян К.К. и др.* Генетический полиморфизм серотонинового рецептора типа 2a (5-HT<sub>2A</sub>) и некоторые особенности личности больных эндогенными психозами. *Генетика* 2001; 37,4: 545–548.

#### ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕДИЧНЕ І СОЦІАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАВЕРСІЇ ТА НЕЙРОТИЗМУ (ОГЛЯД)

**О.В. Філіпцова, Л.О. Атраментова**

Екстраверсія і нейротизм є основними властивостями особистості. У світових популяціях зібрано великий матеріал зі спадкових основ цих особистісних властивостей, а також з їх асоціацій з медичними, соціальними, професійними та іншими аспектами людського життя. Важливість визначення популяційної структури за екстраверсією і нейротизмом робить необхідним вивчення цих характеристик в Україні.

**Ключові слова:** особистісні властивості, екстраверсія, нейротизм, генетика, популяція.

**GENETIC RESEARCH AND MEDICAL AND SOCIAL APPLICATION OF EXTRAVERSION AND NEUROTICISM (REVIEW)*****O.V. Filiptsova, L.A. Atramentova***

Extraversion and neuroticism are principle personality properties. In the world populations extensive material on hereditary basics of these personality traits is collected as well as on their associations with medical, social, professional and other aspects of human life. The importance of population structure determining on extraversion and neuroticism makes it necessary to study these characteristics in Ukraine.

***Key words:*** *personality traits, extraversion, neuroticism, genetics, population.*

*Поступила 19.07.06*

# ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ С НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

**В.А. Сединкин, Е.Н. Клигуненко**

*Городская клиническая больница № 9, г. Днепропетровск  
Днепропетровская государственная медицинская академия*

Изучено влияние реамберина на динамику психоневрологического статуса у 60 больных сахарным диабетом с диабетическим кетоацидозом, который сопровождался расстройствами сознания до прекомы или комы. Показано, что применение реамберина на основе базисной терапии способствует ускорению восстановления когнитивных функций как в раннем, так и в отдаленном от перенесенного эпизода мозговой гипоксии периодах и тем самым обеспечивает в дальнейшем более качественную психоневрологическую и социальную реабилитацию.

**Ключевые слова:** диабетический кетоацидоз, реамберин, когнитивные функции.

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией [1, 2]. В настоящее время во всем мире насчитывается около 160 млн больных СД, и ежегодно общее количество больных увеличивается на 5–7 % [3]. В Украине зарегистрировано около 1 млн больных СД, однако эта цифра в 2–2,5 раза меньше истинной в силу недостаточно активного выявления заболевания [4].

Диабетический кетоацидоз занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных заболеваний. Неврологические нарушения при данном состоянии наблюдаются у 80 % больных [5–7].

Среди жизненно важных органов и систем головной мозг наиболее чувствителен к повреждающим факторам и даже к незначительным проявлениям гипоксии [8, 9]. Поэтому для восстановления социально полноценной личности и трудоспособного гражданина необходима своевременно начатая и патогенетически обоснованная терапия по защите головного мозга от гипоксии, предупреждающая возникновение необратимых повреждений. Вместе с тем принципы такой терапии до конца не разработаны из-за отсутствия систематизированных данных о психоневрологических расстройствах при кетоацидотических кризах у больных СД. Степень психоневрологического восстанов-

ления после перенесенной декомпенсации зависит от многих факторов, в том числе и от общей продолжительности нарушения сознания (прекома или кома) и от выбора варианта интенсивной терапии.

Целью данного исследования было изучение динамики психоневрологического статуса у больных СД с кетоацидозом при включении в базовую интенсивную терапию нейнотропного реамберина.

**Материал и методы.** На базе городской клинической больницы № 9 г. Днепропетровска обследовано 60 больных СД 1-го типа (22 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст 37 лет). У всех больных течение СД осложнилось диабетическим кетоацидозом, сопровождающимся расстройствами сознания до комы или прекомы. Методом случайного выбора в зависимости от составляющих интенсивной терапии больные были разделены на две группы по 30 человек в каждой. Больные 1-й группы получали лечение по традиционной схеме, в интенсивную терапию больных 2-й группы был включен реамберин. Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 400 мл 1,5%-ного раствора 1 раз в день до 5 суток на фоне стандартной интенсивной терапии. Она включала регидратацию, коррекцию водно-электролитных нарушений, инсулинотерапию, терапию, направленную на улучшение микроциркуляции, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, симптоматическую терапию.

Ментальный статус оценивали по основным доступным объективизации когнитив-

ным функциям, таким как внимание, память, мышление. Для оценки когнитивных функций использовали следующие нейропсихологические шкалы и методики [10, 11]:

- шкалу Глазго-Питтсбурга;
- методику «Корректирующая проба» с использованием таблиц В.Я. Анфимова, позволяющую оценить объем и концентрацию внимания;
- методику «10 слов», направленную на изучение кратковременной и долговременной вербальной памяти;
- методику «Исключение понятий», предназначенную для исследования мышления, позволяющую оценить сформированность понятийной сферы испытуемого, способность к классификации и анализу.

Нейропсихологическое обследование пациентов проводили в три этапа: при выходе больного из комы (на 3-и сутки), на 5-е и на 28-е сутки после начала лечения.

Оценивали также обмен кислорода в притекающей и оттекающей от мозга крови (аппарат ABL-620, «Radiometer», Дания), центральную гемодинамику методом интегральной реографии по М.И. Тищенко, а также

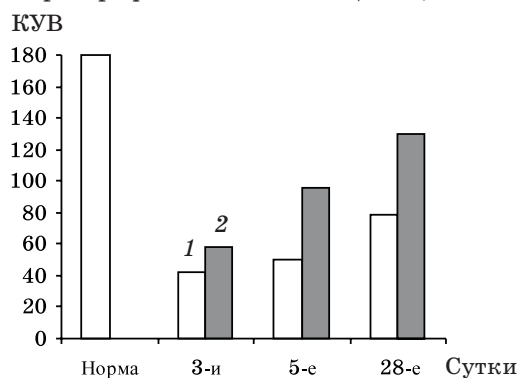


Рис. 1. Динамика коэффициента устойчивости внимания (КУВ) у больных 1-й (1) и 2-й (2) групп по этапам исследования

*Динамика вербальной памяти по этапам исследования в группе больных, получавших традиционную интенсивную терапию и реамберин*

Этап исследования, сут	Память (число воспроизводимых слов)					
	краткосрочная (повторения, раз)					долгосрочная (40 мин)
	1	2	3	4	5	
<i>Интенсивная терапия</i>						
3-и	2,26±0,19	3,47±0,27	4,41±0,23	4,93±0,21	5,01±0,32	4,88±0,41
5-е	4,82±0,21	5,32±0,15	6,08±0,18	6,77±0,28	7,24±0,25	6,96±0,47
28-е	6,94±0,24	7,16±0,26	7,29±0,27	7,23±0,25	7,48±0,27	6,85±0,38
<i>Лечение реамберином</i>						
3-и	3,95±0,21	4,77±0,18	5,52±0,27	5,76±0,23	5,75±0,31	6,32±0,35
5-е	4,47±0,28	5,45±0,16	7,24±0,18	7,85±0,29	8,68±0,27	7,58±0,41
28-е	7,73±0,25	7,92±0,23	8,13±0,25	8,92±0,32	8,81±0,32	8,25±0,44

углеводный обмен, содержание лактата в притекающей и оттекающей от мозга крови.

Полученные результаты статистически обрабатывали с оценкой достоверности по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении состояния когнитивных функций выявлены наиболее значимые изменения со стороны устойчивости внимания на 3-и сутки. Снижение устойчивости внимания проявлялось низкими величинами коэффициента устойчивости внимания (КУВ) и сопровождалось снижением общей работоспособности, избирательности внимания с нарушением темпа и стабильности выполнения заданий. На 3-и сутки в обеих группах отмечался исходно низкий уровень КУВ (рис. 1).

В группе больных, получавших реамберин, КУВ с третьих суток от момента наблюдения стабильно превышал таковой у больных, получавших традиционную терапию. Определялся достоверный рост КУВ к пятым и 28-м суткам соответственно на 30,2 % ( $p<0,05$ ) и 67,9 % ( $p<0,05$ ) по сравнению с третьими сутками.

При изучении динамики показателей вербальной памяти к ее нарушениям относили низкий объем первоначально запоминаемой информации, истощение процессов запоминания с отсутствием увеличения объема воспроизводимой информации при последующих повторениях.

При исследовании вербальной памяти у больных 2-й группы отмечался достоверный рост количества правильных повторений, проявляющийся в ускорении запоминания и увеличении количества правильно запоминаемых слов к 28-м суткам. При сравнении больных той и другой групп отмечалось достоверное ( $p<0,01$ ) превышение объема и скорости запоминания на 3-и и 5-е сутки у больных, получавших реамберин (таблица).



Изменения мыслительных процессов проявлялись низким процентом правильных ответов, что указывало на замедленное восприятие объектов мышления с диссоциацией логической последовательности самого процесса мышления, косность суждений.

На фоне традиционной терапии с третьих по 28-е сутки от момента наблюдения темп восстановления мыслительных процессов был ниже, чем у больных, получавших реамберин (рис. 2). Под влиянием реамберина отмечался рост количества правильных ответов на 5-е и 28-е сутки наблюдения соответственно на 45,8 % ( $p < 0,05$ ) и 73,8 % ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о более высокой сохранности мыслительных процессов после перенесенного эпизода мозговой гипоксии.

Таким образом, как показали наши наблюдения, при использовании реамберина отмечалось улучшение психофизиологических характеристик, проявляющееся ростом устойчивости внимания, улучшения процессов мышления и памяти.

#### Выводы

1. При выходе из комы состояние когнитивных функций у больных с диабетическим кетоацидозом характеризовалось наличием выраженного дефицита процессов пространственного анализа и синтеза, что было обусловлено отсутствием достаточного энерге-

КУВ

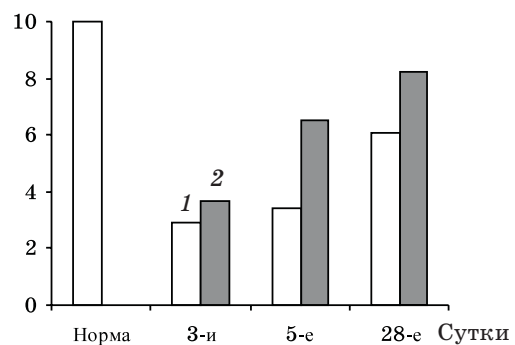


Рис. 2. Динамика процессов мышления у больных 1-й (1) и 2-й (2) групп по этапам исследования

тического и пластического обеспечения психической деятельности.

2. Использование базисной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза не предотвращало когнитивные дисфункции после перенесенного эпизода мозговой гипоксии.

3. Включение нейропротектора реамберина в интенсивную терапию диабетического кетоацидоза способствовало ускорению восстановления когнитивных функций как в раннем, так и в отдаленном от перенесенного эпизода мозговой гипоксии периоде и тем самым обеспечивало в дальнейшем более качественную психоневрологическую и социальную реабилитацию.

#### Литература

1. Тронько Н.Д. Государственная комплексная программа «Сахарный диабет». Доктор 2003; 5: 9–10.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 319 с.
3. Zargar A.H., Wani A.I., Masoodi S.R. et al. Mortality in diabetes mellitus-data from a developing region of the world. Diabetes Res. Clin. Pract. 1999; 43, 1: 67–74.
4. Сахарный диабет: распространенное хроническое заболевание или патология, которая определяет наше будущее? Здоров'я України 2004; 20: 8–9.
5. Богданович В.Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии. Н. Новгород: НГМА, 2000. 324 с.
6. Жданов Г.Г., Генина Н.В. Интенсивная терапия декомпенсированного сахарного диабета. Вестн. интенс. терапии 2001; 3: 45–50.
7. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете – клинические проявления и лечение. Журн. практ. лікаря 2003; 1: 27–32.
8. Бурчинский С.Г. Современные подходы к нейропротекции. Новости медицины и фармации 2004; 10–11: 6–7.
9. Delaney M.F., Zisman A., Kettyle W.M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2000; 29, 4: 683–705.
10. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Медицина, 2004. 432 с.
11. Хомская Е.Д. Нейропсихология. М.: Изд. МГУ, 1987. 288 с.

#### ВПЛИВ РЕАМБЕРИНУ НА ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ДІАБЕТИЧНИЙ КЕТОАЦИДОЗ ІЗ ПОРУШЕННЯМ СВІДОМОСТІ

В.А. Седінкін, О.М. Клізуненко

Вивчено вплив реамберину на динаміку психоневрологічного статусу у 60 хворих на цукровий діабет з діабетичним кетоацидозом, який супроводжувався порушенням свідомості до прекоми чи коми. Доведено, що застосування реамберину на основі базисної терапії сприяє більш швидкому відновленню когнітивних функцій як в ранньому, так і віддаленому від перенесеного епізоду мозкової гіпоксії періоді і тим самим забезпечує в подальшому більш якісну психоневрологічну та соціальну реабілітацію.

**Ключові слова:** діабетичний кетоацидоз, реамберин, когнітивні функції.

**INFLUENCE OF REAMBERIN ON PSYCHONEUROLOGICAL STATUS OF PATIENTS WHO HAD DIABETIC KETOACIDOSIS WITH DISORDER OF CONSCIOUSNESS*****V.A. Sedinkin, E.N. Kligunenko***

There was studied the influence of Reamberin on dynamics of psychoneurological status in 60 patients with diabetes mellitus complicated of diabetic ketoacidosis which was accompanied with disorder of consciousness till precoma or coma. Using Reamberin on the ground of basic therapy proved to lead to faster restoration of cognitive functions both in early and later periods after episodes of brain hypoxia and thereby lead to further more qualitative psychoneurological and social rehabilitation.

***Key words:*** *diabetic ketoacidosis, Reamberin, cognitive functions.*

*Поступила 19.07.06*

# НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

## РОЛЬ КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ В НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

**С.П. Колядко**

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков*

В процессе исследования 170 больных с невротическими расстройствами, в клинической картине которых имели место пароксизмальные состояния (ПС), выделены основные типы ПС. Представлена доля каждого из них в структуре неврастения, смешанного диссоциативного расстройства, соматоформной вегетативной дисфункции и расстройствах адаптации. Установлена корреляционная связь между катехоламинами и серотонином в структуре данной патологии. Сделан вывод об адаптивной роли нейромедиаторов в структуре клинических проявлений невротических расстройств с ПС.

**Ключевые слова:** невротические расстройства, пароксизмальные состояния, адреналин, норадреналин, серотонин.

В настоящее время большое внимание в пограничной психиатрии уделяется такому феномену, как пароксизмальные состояния (ПС), которые имеют свои клинико-психопатологические, патофизиологические, электрофизиологические особенности, отличающие их от общеизвестных эпилептических пароксизмов, а также пароксизмов психической и физиологической активности при шизофрении и депрессивных расстройствах, панических атаках [1].

В литературных источниках существует несколько этиологических теорий возникновения ПС:

- психоаналитическая, согласно которой ПС трактуют как страх перед возникновением приступов с точки зрения больного в безвыходной ситуации [2];
- поведенческая, согласно которой ПС рассматриваются как зафиксированные когнитивные ошибки, при которых вегетативные проявления в рамках ПС являются предвестником смерти от соматической патологии [2];
- катехоламиновая, которая основывается на выявлении во время ПС в крови больных повышенного уровня катехоламинов [3];
- теория, связанная с бензодиазепиновыми рецепторами, которые регулируют метаболизм ГАМК (одного из важных нейротрансмиттеров мозга) [4].

С нашей точки зрения, представляют интерес данные, касающиеся биохимических

теорий возникновения ПС. В этой связи привлекает внимание катехоламиновая теория, основанная на обнаружении связи тревожных состояний с повышением уровня катехоламинов (особенно метаболитов адреналина) в моче. Центральное высвобождение катехоламинов предшествует периферическому выбросу адреналина надпочечниками. Большое значение при этом имеет функциональная активность голубоватого пятна (Locus coeruleus). Голубоватое пятно представляет собой ядро, расположенное в стволе мозга, содержит норадренергические нейроны, продуцирующие норадреналин. Стимуляция голубоватого пятна активирует выброс катехоламинов, что приводит к симптоматическим проявлениям ПС. Другая теория возникновения ПС связана с бензодиазепиновыми рецепторами, регулирующими метаболизм ГАМК. ГАМК является тормозным нейротрансмиттером мозга, вызывающим гиперполяризацию постсинаптической мембраны и появление тормозного постсинаптического потенциала. За счет механизма открывания ионных каналов мембран нервных клеток снижается возбудимость мозга, вследствие чего происходит уменьшение раздражительности, тревоги. Полагают, что у больных с ПС выделяются метаболиты центральных медиаторов, блокирующие бензодиазепиновые рецепторы, что приводит к появлению тревоги.

В связи с эффектом серотонинергических антидепрессантов при ПС возникло предпо-

ложение о роли повышенного выброса серотонина в появлении ПС [5].

Однако эти теории не дают целостного представления о роли соотношений биогенных моноаминов в нейромедиаторном обеспечении механизмов возникновения ПС, а также об их влиянии на клинические проявления ПС. Особенно интересными представляются метаболизм катехоламинов и их взаимодействие с серотонином у больных с различными формами невротических расстройств, в клинической картине которых имеют место ПС.

Целью настоящей работы явилось исследование содержания катехоламинов и серотонина и особенностей их взаимоотношений при различных формах невротических расстройств, протекающих с ПС.

**Объект и методы.** Обследованы 170 больных с невротическими расстройствами, в клинической картине которых имели место ПС (основная группа), и 110 больных, в клинической картине которых не отмечались ПС (контрольная группа). Больных неврастениями (F48.0) в основной группе было 50 человек, в контрольной – 20; больных со смешанным диссоциативным расстройством (F44.7) – соответственно 50 и 20 человек; больных с расстройствами адаптации (F43.2) – по 35 человек в каждой; больных с соматоформной вегетативной дисфункцией (F45.3) – также по 35 человек. Больные проходили лечение в клинике неврозов и пограничных состояний Института неврологии, психиатрии и наркологии.

Обследование носило комплексный характер и включало:

- клинико-психопатологический анализ соматоневрологического и психического статуса;
- биохимические исследования: определение экскреции катехоламинов (адреналина и норадреналина) в моче триоксииндоловым флуориметрическим методом [6]. Амины адсорбировали гидрооксидом алюминия при  $pH=8,5$ ; окисление аминов осуществляли йодом при разных значениях  $pH$ : адреналина – при  $pH=4,2$ ; норадреналина при  $pH=6,4$ . Флуоресценцию измеряли с использованием узкополосных интерференционных светофильтров. Длина колебания возбуждающего света – 405 нм, интенсивность флуоресценции измеряли при длине волны 536 нм. Содержание серотонина в крови определяли флуориметрическим методом, при котором измеряли флуоресценцию продукта конденсации серотонина с нингидрином после депроteinизации крови хлорной кислотой (1 моль/л) в соотношении 1:1, адсорбцию амина на карбоксиметилцеллюлозе в градиенте  $pH$ . Флуоресценцию измеряли с использованием первичного

и вторичного интерференционных светофильтров с длиной колебания 365 и 536 нм соответственно [7].

Статистический анализ полученных данных оценивали с использованием критерия Стьюдента, проводили также корреляционный анализ взаимосвязи биохимических показателей.

**Результаты.** Для изучения клинико-психопатологической картины у больных с данными невротическими расстройствами использовали разработанную нами карту-опросник, в которую были включены симптомы, встречающиеся при невротических расстройствах.

Среди обследованных преобладали больные в возрасте 20–45 лет. Именно эта категория больных относится к наиболее активной части населения, занятой физической и умственной деятельностью. В процессе обследования изучали характер жалоб, причины, которые могли привести к развитию того или иного невротического расстройства. В клинической картине больных, находившихся под наблюдением, имели место кратковременные ПС (от нескольких минут до 1–2 ч), которые носили субъективно тяжелый характер, преимущественно нарушая психическую сферу (тревога, раздражительность, парестезии), влияли на поведение больного, дезорганизуя его деятельность. Как правило, такие состояния сопровождались вегетативной окраской разной степени выраженности, которая после психической симптоматики имела второстепенное значение в структуре пароксизма.

В ходе корреляционного анализа были выделены основные, стержневые психопатологические феномены, которые определяли типы ПС, характерные для каждой из исследуемых групп больных с невротическими расстройствами.

Каждый тип ПС в структуре невротических расстройств имеет определенную значимость. При неврастении преобладают депрессивно-фобический (38,00 %) и аффективный (30,00 %) типы, при смешанном диссоциативном расстройстве – тревожный (40,00 %) и сенестопатический (26,00 %), при расстройствах адаптации чаще встречаются тревожно-обсессивный (28,57 %), обсессивный (25,71 %) и тревожно-депрессивный (25,71 %), при соматоформной вегетативной дисфункции – тревожно-сенестопатический (28,57 %) и тревожно-аффективный (22,85 %) типы.

Результаты изучения концентрации серотонина в крови и экскреции катехоламинов (адреналина и норадреналина) в моче больных невротическими расстройствами с ПС приведены в таблице.

*Концентрация серотонина в крови и экскреция катехоламинов в моче у больных с невротическими расстройствами ( $M \pm m$ )*

Невротические расстройства	Концентрация серотонина, мкмоль/л	Экскреция адреналина, нмоль/л	Экскреция норадреналина, нмоль/л
Неврастения с ПС	2,49±0,18*	1,37±0,14*	5,39±0,63*
Неврастения без ПС	2,29±0,11*	1,92±0,18	4,86±0,51*
Смешанное диссоциативное расстройство с ПС	2,21±0,13*	2,21±0,19*	6,11±0,58*
Смешанное диссоциативное расстройство без ПС	2,09±0,46*	2,17±3,25*	4,92±4,83*
Расстройства адаптации	3,01±0,31*	0,69±0,09	3,58±0,39*
Расстройства адаптации без ПС	3,37±0,48*	1,09±0,13*	4,54±0,47*
Соматоформная вегетативная дисфункция	2,98±0,28*	1,78±0,19*	8,03±0,91
Соматоформная вегетативная дисфункция без ПС	2,31±0,34	1,62±0,53*	6,53±0,87

\*  $p < 0,05$ ; достоверные изменения между исследуемыми группами.

Приведенные в таблице данные показывают, что у больных неврастениями с ПС уровень серотонина и экскреция норадреналина были выше, чем в контрольной группе (неврастения без ПС), а экскреция адреналина – ниже. Это означает, что при неврастении активно включаются стресс-лимитирующие факторы – серотонин и норадреналин, которые по своим свойствам являются адаптогенами. Этот факт подтверждает адаптивность биохимических процессов, которые возникают у больных неврастениями с ПС в клинической картине. В данных случаях стресс-лимитирующие системы подавляют экскрецию адреналина в связи с его истощением, что является «механизмом ауторегуляции нейромедиаторно-нейрогуморального гомеостаза» согласно концепции А.М. Бару, которая объясняет и механизмы участия катехоламинов в возникновении ПС [8]. У больных смешанным диссоциативным расстройством с ПС уровень серотонина, экскреция адреналина и норадреналина в клинической картине также были выше, чем в группе контроля. В этом случае результаты, которые получены в основной группе, можно оценивать как адаптивные: за счет включения катехоламинергических и серотонинергических механизмов возникают соответствующие реакции мозга в виде пароксизмов его физиологической активности на раздражители. Повышенный уровень серотонина у больных основной группы обусловлен тем, что при данной форме невротического расстройства регуляция возбуждения мозга обеспечивается ретикуло-лимбической системой (о чем убедительно свидетельствуют ранее полученные нами данные ЭЭГ [9]), а при наличии ПС в клинической картине сме-

шанного диссоциативного расстройства эти реакции еще более выражены и нуждаются в значительном выбросе норадреналина.

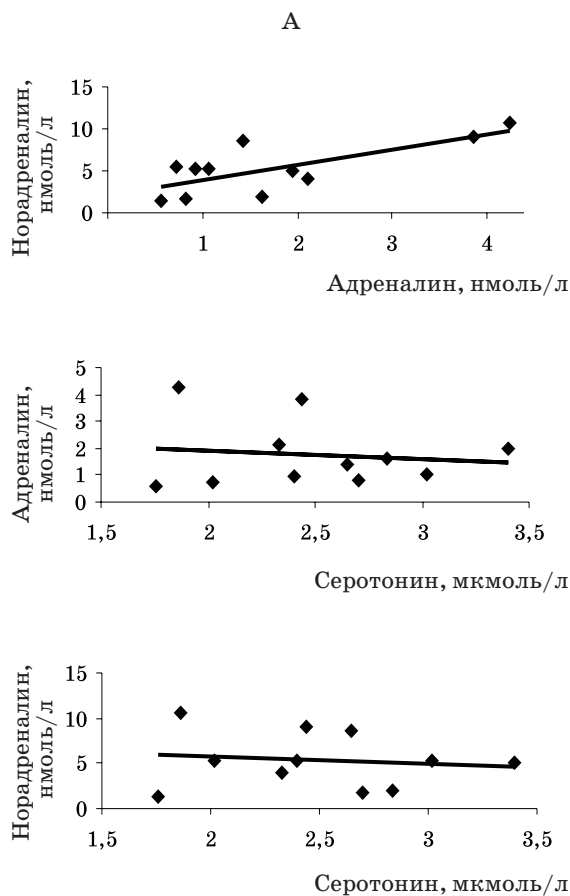
У больных соматоформной вегетативной дисфункцией основной группы все биохимические показатели были повышены по сравнению с контролем (таблица). Очевидно, при соматоформной вегетативной дисфункции ПС выступают как адаптивные вследствие функционального синергизма всех эндогенных биорегуляторов.

При расстройствах адаптации уровень серотонина в крови больных с ПС был меньше, чем в контроле; меньше была и экскреция адреналина и норадреналина (таблица). Это свидетельствует о том, что серотонин принимает участие в нейромедиаторном обеспечении кортикального контроля ПС при этой форме невротических расстройств как стресс-лимитирующий медиатор. Снижение уровня норадреналина и адреналина в основной группе обусловлено его непосредственным участием в ответных реакциях на стресс, приводящих к расстройствам адаптации.

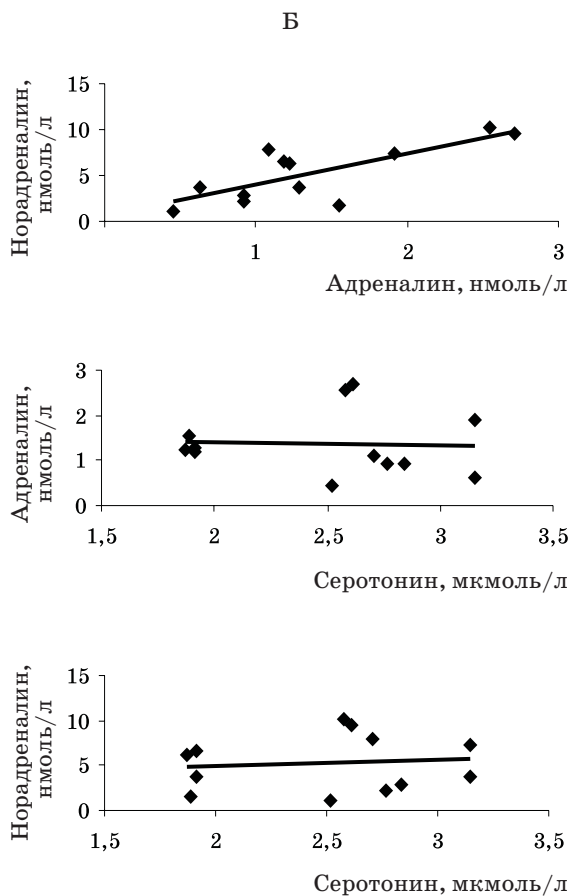
Изучение соотношений между уровнем серотонина и экскрецией катехоламинов в группах изучаемых невротических расстройств показало, что при неврастении с ПС имеет место тесная корреляционная связь между экскрецией адреналина и норадреналина ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ) и отсутствует между уровнем серотонина и экскрецией катехоламинов, в то время как в группе контроля наиболее характерной была прямая корреляционная связь между экскрецией норадреналина и адреналина ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ). Одновременно у этих пациентов была определенная слабая обратная корреляционная связь между экскрецией адреналина и норадренали-



на и обратная связь между концентрацией серотонина в крови и экскрецией адреналина ( $r=0,51$ ), рисунок.



развития невротичных расстройств, а соотношение между этими системами обуславливает формирование ПС, специфических для



Характер зависимости между метаболическими показателями у больных с невротическими диссоциативным расстройством с ПС (Б)

Для группы больных со смешанным диссоциативным расстройством наиболее характерной была обратная корреляционная связь между уровнем серотонина и экскрецией норадреналина ( $r=0,79$ ,  $p<0,05$ ) и прямая корреляционная связь между концентрацией серотонина и экскрецией адреналина ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ). В группе контроля имели место такие же корреляционные связи, как у больных невротическими с ПС.

При невротическом и смешанном диссоциативном расстройстве наблюдались специфические корреляционные связи между катехоламинергической и серотонинергической системами.

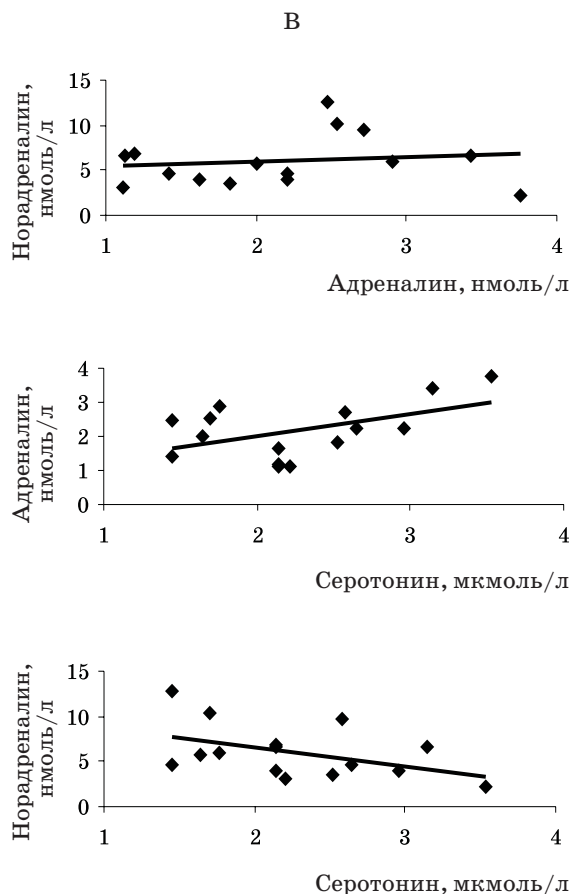
Результаты биохимических исследований дают основание предположить, что серотонинергическая и катехоламинергическая нейротрансмиттерные и нейрогормональные системы являются одними из важных звеньев в патогенетических механизмах

каждой из этих форм невротического расстройства.

Анализом корреляционных отношений между катехоламинергической и серотонинергической системами при соматоформной вегетативной дисфункции и расстройствах адаптации с ПС и без них выявлено наличие прямой линейной зависимости между уровнем экскреции адреналина и норадреналина по отношению к уровню серотонина. У больных соматоформной вегетативной дисфункцией и расстройствами адаптации с ПС в клинической картине плотность связей и коэффициент корреляции были выше, чем в группе контроля: группа контроля –  $r=0,58$ , группа больных расстройствами адаптации –  $r=0,74$  и группа больных соматоформной вегетативной дисфункцией –  $r=0,71$ .

Известно, что общебиологическим регуляторным принципом в симпатoadренальной системе является функциональный синер-

гизм гормонального и медиаторного звеньев. Регуляторный механизм синергического влияния гормонального и медиаторного



расстройствами без ПС (А), со смешанным и неврастениями с ПС (В)

звеньев сохраняется у больных обследованных групп (с соматоформной вегетативной

дисфункцией и расстройствами адаптации), несмотря на выявленный дисбаланс между экскрецией адреналина и норадреналина. Это свидетельствует о наличии резервных адаптивных возможностей нейромедиаторного обеспечения ПС при невротических расстройствах.

Таким образом, результаты исследований показали, что при разных формах невротических расстройств, протекающих с ПС, имеют место сходство и своеобразие нейрохимических особенностей их обеспечения, которые возникают в результате сложных взаимосвязей катехоламинергической и серотонинергической систем в механизмах пароксизмальных проявлений психофизиологической активности. Это находит свое подтверждение в наличии корреляционных связей между данными медиаторными системами, которые присущи разным видам пароксизмальных проявлений и пароксизмальных состояний при различных невротических расстройствах. Результаты обследования подтверждают нашу точку зрения о том, что пароксизмальная активность и пароксизмальные состояния – адаптивный процесс – результат особого вида нейропластичности и ее медиаторного обеспечения в ситуации изменений церебрального (внутреннего) гомеостаза и воздействия экстремальных (внешних) факторов. Именно через пароксизм происходит «сброс» заперделного патологического состояния мозга. В нейрохимических механизмах такого переключения «сброса» или «раскачки» «устойчивого патологического состояния» по Н.П. Бехтеревой [10], как нами показано, важную роль выполняют центральные нейромедиаторы – норадреналин и серотонин и периферическое гормональное звено симпатoadреналовой системы – адреналин.

## Литература

1. Максимова Э.Л. Психопатология при эпилепсии. Рус. мед. журн. 1998;1, 5: 98–102.
2. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1999; 99, 12: 8–12.
3. Чугунов В.С., Арцинович И.Г. Особенности иммунного и нейрогормонального статуса больных неврозами. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1991; 91, 5: 80–82.
4. Шандра А.А. Роль нейропептидов в механизмах возбудимого мозга. Нейрофизиология 1999; 31, 2: 95–98.
5. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л., 1988: 13–21.
6. Бару А.М., Бойко Т.П. Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксииндоловой процедуры: Актуальные проблемы клинической и экспериментальной эндокринологии. Харьков, 1979: 126–127.
7. Костюковська Л.С. Удосконалений метод визначення серотоніну в крові у хворих в клінічній неврології та психіатрії. Укр. вісн. психоневрол. 1993; 1: 51–54.
8. Бару А.Н. Катехоламины и патология психической деятельности: Биогенные амины. Харьков, 1967. Ч. 1: 33–35.
9. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. и др. Электрофизиологические корреляты пароксизмальных состояний у больных со смешанным диссоциативным расстройством. Эксперим. та клін. медицина 2005; 130–135.
10. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека Л.: Наука, 1980. 208 с.

**РОЛЬ КАТЕХОЛАМІНЕРГІЧНОЇ І СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМ У НЕЙРОХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМАХ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ ПРИ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДАХ****С.П. Колядко**

В процесі дослідження 170 хворих з невротичними розладами, в клінічній картині яких мали місце пароксизмальні стани (ПС), виділено основні типи ПС. Представлено частку кожного з них у структурі неврастенії, змішаного дисоціативного розладу, соматоформної вегетативної дисфункції та розладів адаптації. Одержано кореляційні зв'язки між катехоламінами і серотоніном у структурі даної патології. Зроблено висновок про адаптивну роль нейромедіаторів у структурі клінічних проявів невротичних розладів з ПС.

**Ключові слова:** невротичні розлади, пароксизмальні стани, адреналін, норадреналін, серотонін.

**ROLE OF CATECHOLAMINERGICAL AND SEROTONINERGICAL SYSTEMS IN NEUROBIOCHEMICAL MECHANISMS OF PAROXYSMAL STATES AT NEUROTIC DISORDERS****S.P. Kolyadko**

In the process of research 170 patients with neurotic disorders in the clinical picture of which took place the Paroxysmal states (PS), the basic types of PS are selected. The part of each of them is represented in the structure of Neurasthenia, of Dissociative disorders, of Somatoform vegetative dysfunctions and Disorders of adaptation. Relationship between catecholamine's and serotonin in the structure of this pathology was established. A conclusion inference, withdrawal is done about the adaptive role of neuromediators in the structure of clinical displays of neurotic disorders with PS.

**Key words:** neurotic disorders, Paroxysmal states, adrenalin, noradrenalin, serotonin.

Поступила 02.06.06

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕЛИОГЕОМАГНИТНЫХ ФАКТОРОВ НА ДЕКОМПЕНСАЦИЮ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

*В.Л. Гавенко, Е.И. Сухоиванова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучались специфика влияния изменений геомагнитного поля Земли на психическое состояние больных шизофренией и закономерности формирования декомпенсации. Показано, что возбуждение геомагнитного поля земли способствует развитию декомпенсаций психического состояния у больных шизофренией, которое проявляется в виде резкого обострения продуктивной психотической симптоматики.

**Ключевые слова:** шизофрения, гелиогеомагнитные факторы, декомпенсация.

Исследование влияния геомагнитных факторов на здоровье человека имеет большое значение для решения как теоретических задач в определении механизма этого влияния, так и прикладных задач профилактики и прогнозирования заболеваний [1].

В последние годы внимание исследователей привлекают вопросы изучения влияния геомагнитных факторов на особенности патоморфоза клинических симптомов и синдромов при заболеваниях ЦНС и изменений ее функционального состояния [2], а также реакций человека на действие геомагнитных факторов. Наиболее часто в общей популяции встречаются люди с низким и средним уровнем магниточувствительности (84–86 %), однако уже у 16 % практически здоровых лиц наблюдается высокая динамика кратковременной перестройки вегетативно-гуморальной и сердечно-сосудистой систем при изменении геомагнитного поля [3–5].

Под влиянием геомагнитных факторов в организме человека развивается определенный симптомокомплекс. В его основе лежит образование свободных радикалов (окислительный стресс) и стимуляция ПОЛ на фоне развивающегося дефицита антиоксидантов [6, 7]. По мнению ряда авторов, биологические эффекты геомагнитных полей могут быть обусловлены их взаимодействиями с управляющими системами организма, воспринимающими информацию из окружающей среды и, соответственно, регулирующие процессы жизнедеятельности. Возмущения геомагнитного поля, как и любой стрессорный фактор, воздействуют на все системы организма, но более всего на нервную систему, обеспечивающую регуляцию функций. Под влиянием стрессорных воздействий возникает функциональное напряжение регуляторных систем организма. Высокая чувстви-

тельность нейрогуморальных звеньев регуляции и коры головного мозга к непосредственным изменениям окружающей геомагнитной обстановки дает основание считать возможным выявление этих воздействий по реакции регуляторных систем. Задача заключается в том, чтобы адекватно оценить ответ живого организма на воздействие колебаний электромагнитного поля. По мнению ряда авторов, наиболее эффективным для решения поставленной задачи является изучение показателей функционирования тех регуляторных систем, которые первыми включаются в процессы адаптации к воздействиям разнообразных факторов среды [6–9].

Данные литературы свидетельствуют о неспецифическом влиянии геомагнитных факторов на психический статус: снижаются внимание и память, ухудшается психоэмоциональный статус, нарушается сон. В настоящее время находит подтверждение гипотеза о том, что каждой нозологической форме свойственна своя «кривая сезонных обострений», своя «специфическая» зависимость от влияния метеоро- и космогеофизических факторов. Так, например, считается, что повышение температуры воздуха приводит к увеличению длительности маниакальных и снижению депрессивных фаз. При этом обострения маниакально-депрессивного психоза в значительной степени связаны с «магнитными бурями» и изменениями межпланетного магнитного поля. Около 80 % геомагнитных бурь вызывают увеличение частоты суицидов и количества госпитализаций больных с психическими заболеваниями [10–14].

Вместе с тем изучению данных закономерностей посвящены лишь отдельные работы. Так, А.Н. Корнетов, исследуя связь обострений психических заболеваний с ва-

риациями метео- и геомагнитных факторов, достоверно установил колебательный характер течения ряда психических заболеваний (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, алкоголизма) [12]. В.М. Шехтман и В.И. Чепасов выявили существование суточной, лунно-месячной и сезонной частоты возникновения отдельных психических состояний, требующих неотложной помощи [15]. О.Д. Волчек установила, что существует сезонная динамика «потребностей в социализированных эмоциональных переживаниях», коррелируемая с теми или иными космогеофизическими изменениями [16].

Таким образом, в настоящее время разные исследователи (физики, астрономы, геологи, биологи, врачи, социологи и др.), независимо друг от друга, пришли к мнению о том, что не существует ни одного процесса на Земле, на котором бы не сказывались космопланетарные, геофизические и гелиофизические изменения. Такие изменения, или вариации, не имеют точно выраженной периодики, и поэтому правильнее говорить о флуктуациях, которые в значительной степени определяют эмоциональное состояние людей, их мотивацию и поведение. В этом отношении больные с различными психическими расстройствами служат идеальной моделью для исследования зависимости биологических эффектов от влияния космоэкологических факторов [17–19].

**Материал и методы.** Проведено комплексное обследование с позиций системного подхода 21 пациентки в возрасте 18–35 лет с установленным диагнозом шизофрении, находившихся на стационарном лечении в 1-м отделении ХОКПБ № 3 за период 01.03.2006–20.05.2006 (в дни спокойной и возмущенной геомагнитной обстановки), а также проанализировано 85 архивных историй болезни больных шизофренией в возрасте 18–35 лет за период 2004–2006 гг. (в дни спокойной и возмущенной геомагнитной обстановки).

Критерием изменения геомагнитного поля земли являлся Кр-индекс, представляющий собой среднее значение вариации магнитного поля Земли. Качественно состояние магнитного поля можно приблизительно характеризовать следующим образом:  $Kp \leq 2$  – спокойное;  $Kp = 2-3$  – слабо возмущенное;  $Kp = 4$  – возмущенное;  $Kp = 5-6$  – магнитная буря;  $Kp > 7$  – большая магнитная буря. Декомпенсации психического состояния больных шизофренией оценивали с помощью клинико-психопатологического метода обследования, который включал изучение жалоб, психического статуса больных, выделение основных психопатологических синдромов и их динамики. В качестве диагностиче-

ских критериев использовались критерии МКБ–10.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов исследования показал, что во время или через 12–24 ч после магнитной бури резко ухудшаются самочувствие и психическое состояние обследованных. В периоды возмущений магнитного поля ( $Kp = 4$ ), магнитных бурь ( $Kp = 5-6$ ) и больших магнитных бурь ( $Kp \geq 7$ ) в клинической картине больных шизофренией отмечалась декомпенсация психического состояния, проявляющаяся резко выраженным обострением психотической симптоматики, приводящим к госпитализации, либо ухудшением психического состояния больных, находящихся в стационаре, которое в большинстве случаев приводило к переводу больных с санаторной на наблюдательную половину.

В клинической структуре декомпенсаций психического состояния отмечались параноидный (38,9 %), галлюцинаторно-параноидный (31,6 %), апатико-абулический (27,1 %) и кататонический (2,4 %) симптомокомплексы. При этом конкретные проявления декомпенсации состояния больных зависели от клинической формы заболевания, наличия и вида дефекта. Так, у больных с параноидной симптоматикой в периоды возмущений магнитного поля и магнитных бурь наблюдалось возрастание уровня тревожности, возвращение ранее актуальных переживаний и даже расширение фабулы бреда, нарушался сон, больные становились беспокойными, конфликтовали с другими пациентами и с медперсоналом. При превалировании галлюцинаторно-параноидной симптоматики у больных на фоне уже описанных изменений психического состояния также могло отмечаться учащение галлюцинаций либо их повторное возникновение, если они ранее были купированы. Галлюцинаторные переживания приобретали характер императивных, что негативно влияло как на поведение больных, так и на их самооценку. У пациентов с апатико-абулическими проявлениями в периоды девиаций магнитного поля Земли отмечалось усиление заторможенности, склонности к одиночеству, они отказывались от общения с другими больными и с медперсоналом, были безучастны к происходящему, не выражали радости по поводу визитов родственников, были пассивно подчиняемы. Сходные изменения психического состояния наблюдались также у больных с кататоническими расстройствами, которые прежде всего проявлялись в развитии субступорозного состояния, усилении заторможенности, отрешенности от всего происходящего вокруг них.



Учитывая тот факт, что изменения психического состояния больных шизофренией обладают определенной стабильностью, мы провели анализ корреляционных связей между наличием возмущений магнитного поля и декомпенсацией психического состояния больных накануне в день регистрации магнитной бури и на следующий день. Результаты анализа свидетельствуют о наличии прямых корреляционных связей между развитием декомпенсации психического состояния обследованных больных и совпадающими с ним по времени возмущениями магнитного поля Земли ( $r=0,48$ ) либо магнитными бурями ( $r=0,61$ ). В то же время отмечены корреляционные взаимосвязи между девиациями магнитного поля Земли ( $K_p \geq 4$ ) и ухудшением психического состояния накануне изменений геомагнитных факторов ( $r=0,37$ ), в тот же день ( $r=0,55$ ) и на следующий день ( $r=0,60$ ).

Таким образом, наиболее сильные изменения психического состояния больных шизофренией отмечаются на следующий день после возмущений геомагнитного поля либо магнитных бурь.

#### Литература

1. Белишева Н.К., Попов А.Н. Качественная и количественная оценка воздействия вариаций геомагнитного поля на функциональное состояние мозга человека. *Биофизика* 1995; 40, 5: 1005–12.
2. Алексеева Н.Т., Семенов С.Н. Реакции ЦНС на действие электромагнитных полей низкой частоты. *Морфология* 1996; 109, 2: 29.
3. Дмитриева И.В., Обридо В.Н., Рагульская М.В. и др. Реакция организма человека на факторы, связанные с вариациями солнечной активности. *Биофизика* 2001; 46, 5: 940–945.
4. Кардаш А.М., Дроботко В.Ф. Магнитные поля и здоровье человека. *Новости медицины и информатики* 2002; 3–4, 46–47.
5. Лазебный Б.В., Сухоруков В.И. Метод компьютерной оценки влияния шумановского резонанса на функциональное состояние человека: Вестн. Нац. техн. ун-та «ХПИ». Харьков, 2001; 4: 128–131.
6. Моисеева Н.И., Любичкий Г.П. Воздействие гелиогеофизических факторов на организм человека. М.: Наука, 1989. 136 с.
7. Сергеев Н.П., Кулешова В.П. Об изменении медицинских показателей во время гелиогеофизических возмущений. *Биофизика* 1995; 40, 4: 825–828.
8. Агулова Л.П. Принципы адаптации биологических систем к космогеофизическим факторам. *Биофизика* 1998; 43, 4: 571–574.
9. Доронин В.Н., Парфентьев В.А., Тлеулин С.Ж. и др. Влияние вариаций геомагнитного поля и солнечной активности на физиологические показатели человека. Там же: 647–653.
10. Ораевский В.Н., Бреус Т.К., Баевский Р.М. и др. Влияние геомагнитной активности на функциональное состояние организма. *Биофизика* 1998; 43, 5: 819–826.
11. Sukhorukov V.I., Serbinenko I.A., Korsunov A.N. et al. Influence of low-frequency atmospheric electrical processes and near-space electromagnetic signals on the central nervous system functional condition of a man maintaining space system. *Космічна наука і технологія* 2000; 6, 4: 71–72.
12. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Корнетов Н.А. Ритмологические и экологические исследования при психических заболеваниях. К.: Здоров'я, 1988. 208 с.
13. Кулешов В.Н., Кулине С.А., Сазанова Е.А., Харченко А.М. Биотропные эффекты геомагнитных бурь и их сезонные закономерности. *Биофизика* 2001; 46, 5: 930–934.
14. Ораевский В.Н., Кулешова В.П., Гурфинкель Ю.И. и др. Медико-биологические эффекты естественных электромагнитных вариаций. *Биофизика* 1998; 43, 5: 844–848.
15. Шехтман В.М., Чепасов В.И. Временной анализ вызовов психиатрической бригады скорой медицинской помощи. *Биофизика* 1992; 37, 4: 661–666.
16. Волчек О.Д. Космофизические флуктуации и динамика социальных процессов. Тез. докл. IV Междунар. симпозиума «Корреляция биологических и физико-химических процессов с космическими и гелиогеофизическими факторами». Москва–Пушино, 1996: 59–60.
17. Комаров Ф.И., Бреус Т.К., Рапопорт С.И. и др. Медико-биологические эффекты солнечной активности. Вестн. РАМН 1994; 11: 37–50.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что возмущения магнитного поля Земли способствуют развитию декомпенсаций психического состояния у больных шизофренией. Декомпенсация проявляется в виде резкого обострения и расширения ведущей психопатологической симптоматики, что требует проведения соответствующей медикаментозной коррекции: повышения дозы препаратов, введения дополнительных средств или назначения более сильных антипсихотических препаратов для купирования декомпенсации психического состояния больных.

#### Выводы

Проведенный корреляционный анализ показал, что геомагнитные возмущения во время их развития и спустя сутки вызывают декомпенсацию психического состояния у больных шизофренией. Ее психопатологические проявления зависят от клинической формы заболевания, наличия и вида дефекта.

Данный фактор необходимо учитывать при прогнозировании ухудшения состояния у разных групп больных и разработке мероприятий по их коррекции и профилактике.

18. Михайлова Г.А. Возможный физический механизм влияния солнечной активности на центральную нервную систему человека. Биофизика 2001; 46, 5: 922–926.

19. Ораевский В.Н., Гурфинкель Ю.И., Гусева А.В. и др. Медико-биологические эффекты естественных электромагнитных вариаций. Тез. докл. IV Междунар. симпозиума «Корреляция биологических и физико-химических процессов с космическими и гелиогеофизическими факторами». Москва–Пушино, 1996: 39.

#### ОЦІНКА ВПЛИВУ ГЕЛІОГЕОМАГНІТНИХ ФАКТОРІВ НА ДЕКОМПЕНСАЦІЮ ПСИХІЧНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

*В.Л. Гавенко, О.І. Сухоїванова*

Вивчались специфіка впливу змін геомагнітного поля Землі на психічний стан хворих на шизофренію та закономірності формування декомпенсації. Показано, що збурювання геомагнітного поля землі сприяє розвитку декомпенсації психічного стану у хворих на шизофренію, яка проявляється у вигляді різького загострення продуктивної психотичної симптоматики.

**Ключові слова:** шизофренія, геліогеомагнітні фактори, декомпенсація.

#### EVALUATION OF INFLUENCE OF HELIOGEOMAGNETIC FACTORS ON MENTAL STATE DECOMPENSATION OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

*V.L. Gavenko, O.I. Sukhoivanova*

We study distinctive features in the influence of the geomagnetic field variation on the mental state of schizophrenia patients and mechanisms for decompensation evolution. We show that perturbations of the Earth magnetic field contribute to development of the mental state decompensation of schizophrenia patients. It is evident in the drastic exacerbation of productive psychotic semiotics.

**Key words:** schizophrenia, heliogeomagnetic factors, decompensation.

*Поступила 04.09.06*

## ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТУДЕНТОВ С СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

**А.В. Самохвалов**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Отражены результаты исследования особенностей личности 121 больного соматоформной вегетативной дисфункцией, 100 лиц, имеющих доклинические формы вегетативной дисфункции, и контрольной группы из 72 человек. Первые имеют более низкий объем внимания в сочетании с более быстрой его истощаемостью, более низкой устойчивостью и концентрацией, более медленную реакцию, менее устойчивы при выполнении пробы на координацию, имеют меньший объем зрительной памяти по сравнению с обследованными двух других групп. Процессы возбуждения преобладают у них над процессами торможения в коре головного мозга. Под влиянием физической нагрузки у больных соматоформной вегетативной дисфункцией ухудшаются показатели высшей нервной деятельности, в то время как у здоровых обследованных эти показатели преимущественно улучшаются.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, сердечно-сосудистая система, психофизиологические особенности, студенты.

Высокая распространенность и многообразие клинических проявлений соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы привлекают внимание специалистов разного профиля [1–7]. Основными направлениями исследований являются клинические и этиопатогенетические аспекты заболевания, в то время как психофизиологические функции в состоянии покоя и психофизиологические реакции на физические нагрузки, являющиеся закономерным следствием и неотъемлемым звеном патогенеза соматоформной дисфункции, изучены недостаточно [1–7]. Требуют изучения изменения высшей нервной деятельности, происходящие под влиянием физической нагрузки как фактора, провоцирующего возникновение или ухудшение вегетативных нарушений у лиц с названными заболеваниями. Частое развитие соматоформных расстройств у лиц молодого возраста, занятых творческой и интеллектуальной деятельностью, определяет необходимость исследования функций высшей нервной деятельности и их изменения под влиянием физических нагрузок у данной категории лиц [8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение психофизиологических особенностей функций высшей нервной деятельности и их изменения под влиянием физической нагрузки у студентов с соматоформной вегетативной дисфункцией сердца и сердечно-сосудистой системы.

**Материал и методы.** Обследованы 293 студента нескольких вузов г. Харькова: 92 муж-

чины и 201 женщина, средний возраст обследованных –  $(18,80 \pm 0,31)$  и  $(18,89 \pm 0,33)$  лет соответственно ( $p < 0,05$ ). Обследованные были разделены на три группы: 1-я – лица, страдающие соматоформными вегетативными дисфункциями (согласно критериям МКБ-10) [10], – 121 чел.; 2-я – лица, имеющие отдельные признаки вегетативной дисфункции, не дающие в то же время достаточных оснований для постановки клинического диагноза соматоформной вегетативной дисфункции, – 100 чел.; 3-я (контрольная) – лица, имеющие отдельные доклинические соматовегетативные нарушения или не имеющие их вообще, – 72 чел.

Исследовали время простой сенсомоторной реакции по типу «ухо–рука», показатели внимания, определяемые с помощью 3-минутной корректурной пробы Бурдона (буквенный вариант), объем зрительной памяти, координацию, а также продолжительность индивидуальной минуты как показатель сбалансированности процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга. В качестве провоцирующей физической нагрузки использовали велоэргометрическую пробу с заданной мощностью.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что показатели выполнения корректурной пробы были достоверно хуже у больных соматоформной вегетативной дисфункцией (1-я группа) по сравнению с лицами, имеющими отдельные вегетативные нарушения (2-я группа), и здоровыми обследованными (3-я группа), табл. 1.

Таблиця 1. Показатели выполнения корректурной

Группа	Показатель	Исходное состояние		
		1 мин	2 мин	3 мин
1-я	Объем	202,81±4,10	213,64±3,74	199,49±3,64
	Точность	0,91±0,01	0,88±0,01	0,81±0,03
	Продуктивность	53,58±1,42	46,54±1,25	36,27±1,24
	Стойкость	10,48±1,15	8,89±0,84	5,73±0,43
2-я	Объем	206,16±1,59	215,14±1,48	210,32±1,56
	Точность	0,94±0,01	0,94±0,01	0,90±0,01
	Продуктивность	55,34±0,77	53,60±0,75	43,55±0,73
	Стойкость	17,14±1,62	18,19±1,70	12,51±1,46
3-я	Объем	201,68±1,48	221,25±1,53	215,54±1,53
	Точность	0,97±0,00	0,96±0,00	0,94±0,01
	Продуктивность	55,84±0,52	56,76±0,47	47,76±0,67
	Стойкость	20,53±1,18	24,25±1,39	20,55±1,70

Примечание.  $p < 0,05$ .

Так, у больных 1-й группы меньшим был общий объем выполнения 3-минутной корректурной пробы. При этом следует отметить существенные различия в динамике выполнения пробы: в 1-ю минуту объемы ее выполнения были близкими; на 2-й минуте у всех обследованных наблюдалось увеличение объема выполнения, связанное с адаптацией к непривычному виду деятельности, достоверно большее у здоровых обследованных по сравнению с больными 1-й и 2-й групп; на 3-й минуте в связи с утомлением наблюдалось снижение объема корректурной пробы. При этом у больных 1-й группы этот показатель опустился ниже первоначального уровня, в то время как у обследованных двух других групп он превышал исходные значения.

Наблюдались различия в качестве выполнения пробы по расчетным показателям. Так, общий показатель точности выполнения был достоверно ниже у больных соматоформной дисфункцией по сравнению с обследованными двух других групп, при этом исходные значения у первых были ниже, а тенденция к его снижению была более выраженной, чем у обследованных 2-й 3-й групп.

Показатель продуктивности выполнения корректурной пробы на 1-й минуте находился приблизительно на одном уровне во всех группах обследованных, но по мере выполнения пробы снижался в связи с утомлением испытуемых. При этом у больных соматоформной вегетативной дисфункцией он уменьшился на 32 %, у лиц с отдельными вегетативными нарушениями – на 21 %, а у здоровых обследованных – только на 14 %.

Показатель устойчивости внимания у здоровых обследованных увеличивался по мере выполнения корректурной пробы, что свидетельствовало о высокой степени умственной работоспособности и легкой адаптации к непривычным интеллектуальным нагрузкам. Общий показатель устойчивости внимания у здоровых достоверно превышал аналогичный показатель у обследованных 1-й и 2-й групп. У больных 2-й группы наблюдалось незначительное повышение стойкости внимания с последующим ее снижением. Общий показатель был на 45,44 % ниже, чем у здоровых обследованных. Стойкость внимания у больных соматоформной вегетативной дисфункцией характеризовалась более низкими значениями уже на 1-й минуте пробы и прогрессивно снижалась по мере ее выполнения. Общий результат был на 72,85 % ниже, чем у здоровых обследованных. Указанная тенденция свидетельствует о более низкой стойкости внимания и быстром его истощении при выполнении задач, требующих его вовлечения.

Под влиянием физической нагрузки наблюдалось достоверное ухудшение всех показателей у больных соматоформной вегетативной дисфункцией (объем внимания уменьшался на 27,24 %, точность – на 10,95 %, продуктивность – на 37,22 % и стойкость – на 36,82 %), незначительное снижение показателей внимания у лиц с отдельными вегетативными нарушениями (объема на 6,43 %, точности на 1,06 %, продуктивности на 7,96 % и стойкости на 19,98 %) и выраженное улучшение у здоро-

пробы у обследованных разных групп

общий результат	После нагрузки				общий результат
	1 мин	2 мин	3 мин		
615,93±10,37	149,16±3,86	154,80±3,73	144,17±4,33		448,12±11,09
0,87±0,01	0,83±0,01	0,78±0,02	0,69±0,02		0,77±0,01
136,22±3,65	34,57±1,24	32,21±1,46	29,93±1,43		85,52±3,65
20,87±0,96	4,59±0,86	4,25±0,93	3,29±0,99		13,18±5,06
631,62±2,50	185,88±1,75	204,56±1,92	200,55±1,78		590,99±3,13
0,93±0,00	0,94±0,01	0,93±0,01	0,89±0,01		0,92±0,01
152,42±1,38	38,31±0,88	36,19±0,77	34,02±0,76		140,28±1,38
41,94±3,82	13,64±1,33	14,91±1,51	10,84±1,32		33,56±2,54
638,46±2,51	260,97±2,86	264,23±2,50	257,28±2,37		782,48±5,55
0,96±0,00	0,95±0,01	0,95±0,01	0,91±0,01		0,94±0,00
160,33±1,76	43,42±0,96	41,43±0,99	39,37±0,82		191,17±1,76
76,86±8,74	24,80±2,54	25,20±2,66	18,37±2,18		56,66±3,96

вых обследованных, за исключением показателя стойкости внимания. Так, общий объем корректурной пробы у здоровых испытуемых увеличился на 22,56 %, точность – на 2,17 %, продуктивность – на 19,23 %, стойкость внимания снизилась на 26,28 %, однако показатель стойкости у этих больных был выше, чем в двух других группах.

Таким образом, можно утверждать, что студенты, больные соматоформной вегетативной дисфункцией, имея в целом сходные или несколько худшие стартовые показатели внимания, демонстрируют выраженное ухудшение всех показателей в процессе выполнения задач, связанных с его напряжением, и еще большее ухудшение после физической нагрузки, отражающее в целом более низкую степень умственной работоспособности и выносливости и ухудшение деятельности корковых отделов ЦНС после физической нагрузки, в то время как у здоровых студентов наблюдается более высокая адаптация и меньший объем выполнения пробы в исходном состоянии с последующим значительным улучшением под влиянием физической нагрузки, что говорит о большей интеллектуальной работоспособности у здоровых обследуемых и реакции ЦНС на физическую нагрузку, повышающую интеллектуальную работоспособность.

Больные соматоформной вегетативной дисфункцией показывали худшие результаты и по другим методикам. Так, исследование зрительной памяти, проводимое с помощью матрицы 4x4 с разноцветными квадратами (4 цвета), показало, что средний процент запоминания у них был незначительно

выше, чем у лиц с отдельными вегетативными нарушениями, и значительно ниже, чем у здоровых обследованных (табл. 2).

Под влиянием физической нагрузки наблюдалось ухудшение зрительной памяти на

*Таблица 2. Показатели высшей нервной деятельности у обследованных разных групп (M±m)*

Группа	Исходное состояние	После нагрузки
<i>Объем зрительной памяти, %</i>		
1-я	57,32±3,12	43,13±3,49*
2-я	54,44±3,93	46,21±4,45*
3-я	84,03±3,25	86,75±2,99*
<i>Время сенсомоторной реакции, с</i>		
1-я	0,39±0,02	0,41±0,03*
2-я	0,28±0,02	0,31±0,03*
3-я	0,20±0,02	0,18±0,04*
<i>Продолжительность стабильности, с</i>		
1-я	18,33±2,61	7,30±0,94*
2-я	29,91±1,16	15,33±0,94*
3-я	50,87±1,43	34,35±1,19*
<i>Продолжительность индивидуальной минуты, с</i>		
1-я	52,82±2,03	48,60±2,17*
2-я	56,10±1,66	48,39±1,80*
3-я	61,12±0,98	54,24±1,43*

\* p<0,05.



24,75 % у больных соматоформной вегетативной дисфункцией и на 15,12 % у испытуемых 2-й группы, в то время как у здоровых обследованных наблюдалось незначительное улучшение запоминания.

Исследование показало, что среднее время простой сенсомоторной реакции на слуховой раздражитель у лиц с отдельными вегетативными нарушениями было меньшим, чем в группе больных соматоформной вегетативной дисфункцией, и большим, чем в группе здоровых обследованных (табл. 2).

Под влиянием физической нагрузки данный показатель имел тенденцию к ухудшению у больных соматоформной вегетативной дисфункцией и у обследованных 2-й группы, в то время как сенсомоторная реакция здоровых обследованных ускорялась, что свидетельствует о тонизирующем влиянии физической нагрузки на здоровых обследованных и дезорганизующем – на лиц, имеющих вегетативные нарушения разной степени выраженности.

Проведение пробы на координацию с закрытыми глазами в заданной позе показало существенные различия между обследованными разными группами (табл. 2).

Обследованные первых двух групп имели более низкие показатели координации по сравнению со здоровыми обследованными, что в целом отражает уровень нарушения высших функций ЦНС и степень их раскоординированности. Под влиянием дозированной физической нагрузки степень координации ухудшалась у обследованных всех трех групп, что объясняется необходимостью анализа возросшего количества проприоцептивной импульсации. В то же время ухудшение было более существенным у больных соматоформной вегетативной дисфункцией (в 2,51 раза) и лиц с отдельными вегетативными нарушениями (в 1,95 раза) по сравнению со здоровыми обследованными (в 1,48 раза).

Полученные в ходе исследования продолжительности индивидуальной минуты данные свидетельствуют о преобладании процесса возбуждения над процессом торможения у больных соматоформной вегетативной дисфункцией, которое проявляется в ускорении внутреннего времени; показатели обследованных лиц с отдельными вегетативными нарушениями отражают меньшую степень преобладания возбуждения, в то время как у здоровых обследованных этот показатель близок к идеальному (табл. 2).

### Литература

1. Битенский В.С., Годлевский А.Г., Левинский М.В. Психосоматическая и соматопсихиатрическая медицина в Украине: дефиниции, проблемы и перспективы развития. Вісн. психічного здоров'я 1999; 2: 6–8.

Под влиянием физической нагрузки закономерно происходит изменение баланса возбуждения/торможение в сторону возбуждения, при этом наблюдается парадоксальная реакция: у больных соматоформной вегетативной дисфункцией с преобладанием возбуждения в состоянии покоя реакция на нагрузку оказывается самой слабой (–4,27 с), в то время как у здоровых обследованных происходит уменьшение продолжительности индивидуальной минуты на 6,88 с. Реакция обследованных с отдельными вегетативными нарушениями отражает определенную сохранность механизмов саморегуляции – при незначительном преобладании процессов возбуждения в состоянии покоя под влиянием физической нагрузки происходит адекватное, сравнимое с тем, что наблюдается у здоровых обследованных, укорочение продолжительности индивидуальной минуты на 7,71 с.

### Выводы

1. Больные соматоформной вегетативной дисфункцией сердца и сердечно-сосудистой системы имеют худшие показатели высшей нервной деятельности, чем лица, имеющие отдельные вегетативные жалобы и нарушения, и здоровые обследованные. Это проявляется в более низком качестве и объеме внимания, быстром его истощении и потере продуктивности интеллектуальной деятельности, меньшем объеме зрительной памяти, более медленной сенсомоторной реакции и худшей координации.

2. Под влиянием дозированной физической нагрузки у больных соматоформной вегетативной дисфункцией происходит ухудшение показателей высшей нервной деятельности, что является следствием нарушения саморегуляции и отражает снижение общего уровня межсистемной интеграции.

3. У больных соматоформной вегетативной дисфункцией процессы возбуждения преобладают над процессами торможения в коре головного мозга, в то время как у здоровых обследованных эти процессы более сбалансированы.

4. У здоровых обследованных, сохраняющих нормальный уровень межсистемной интеграции, происходит улучшение большинства показателей высшей нервной деятельности, закономерно приводящее к увеличению продуктивности интеллектуальной деятельности.

2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 752 с.
3. Гиндикин В.Я. Соматогенные и соматоформные психические расстройства: Справочник. М.: Триада-Х, 2000. 256 с.
4. Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония (Клиника, диагностика, лечение). Чебоксары, 1995. 178 с.
5. Михайлов Б.В., Сарвир І.М., Баженів О.С., Мирошніченко Н.В. Соматоформні розлади – сучасна загальномедична проблема. Укр. мед. часопис 2003; 3 (35): 73–77.
6. Парцерняк С.А., Юнацкевич П.И. Вегетозы: болезни стресса. СПб.: Изд. дом «Сентябрь», 2002. 424 с.
7. Стулевич А.Б., Сыркин А.Л., Рапопорт С.И. и др. Органые невроты как психосоматическая проблема. Журн. неврол. и психиатр. 2000; 100, 12: 4–12.
8. Гавенко Н.В. Пограничные психические расстройства у студентов. Укр. вісн. психоневрол. 2002; 10, 4 (33): 51–53.
9. Синайко В.М. Динамика предболезненных психических расстройств у студентов младших курсов. Медицина сегодня и завтра 1999; 1: 57–59.
10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. К.: Факт, 1999. 272 с.

#### ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТУДЕНТІВ ІЗ СОМАТОФОРМНОЮ ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ СЕРЦЯ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

**А.В. Самохвалов**

Відображені результати дослідження особливостей особистості 121 хворого на соматоформну вегетативну дисфункцію, 100 осіб, що мають доклінічні форми вегетативної дисфункції, та контрольної групи з 72 осіб. Перші мають нижчий обсяг уваги із більш швидкою його виснаженістю, нижчою стійкістю та концентрацією, повільнішу реакцію, меншу стійкість при виконанні проби на координацію, менший обсяг зорової пам'яті у порівнянні із обстеженими двома іншими групами. Процеси збудження у них домінують над процесами гальмування в корі головного мозку. Під впливом фізичного навантаження у хворих на соматоформну вегетативну дисфункцію погіршуються показники вищої нервової діяльності, у той час як у здорових обстежених ці показники переважно поліпшуються.

**Ключові слова:** вегетативна нервова система, серцево-судинна система, психофізіологічні особливості, студенти.

#### PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES IN STUDENTS WITH SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION OF HEART AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

**A.V. Samokhvalov**

The results of research of autonomic nervous system disorders in 121 patients with somatoform autonomic dysfunction are shown as well as in 100 persons who have pre-clinical forms of vegetative dysfunction and in control group of 72 persons. The first have lesser scope of attention in combination with its higher exhaustability, lower stability and concentration. They have slower reaction and are less stable during the coordination test, have lesser scope of visual memory in comparison with the examines of both other groups. It's also shown that processes of excitation in them are dominating over the processes of inhibition in cerebral cortex. Under the influence of physical loads deterioration of indices of higher nervous activity takes place in patients with somatoform autonomic dysfunction, whereas the same indices in healthy examines mainly ameliorate.

**Key words:** autonomic nervous system, cardiovascular system, psychophysiological features, students.

Поступила 11.06.06

## АКУШЕРСТВО

ПІСЛЯПОЛОГОВИЙ ПЕРІОД У ПОРОДІЛЬ  
З ХРОНІЧНОЮ HCV-ІНФЕКЦІЄЮ

Є.В. Коханевич, Н.В. Харченко, Р.М. Міцода\*

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

\*Ужгородський національний університет

Простежено перебіг післяпологового періоду 64 жінок з ХГС та 100 жінок, що народжували у фізіологічному відділенні. Встановлено, що післяпологовий період у жінок з хронічною HCV-інфекцією протікає на тлі більшої тривалості безводних проміжків і достовірно більшої крововтрати в родах, що призводить до підвищення ризику гнійно-запальних ускладнень, більшої кількості анемії та тривалішого перебування у стаціонарі.

**Ключові слова:** післяродовий період, вірусний гепатит С, ускладнення.

Незважаючи на досягнення медицини, вірусні гепатити (ВГ) є суттєвою причиною підвищення захворюваності та смертності [1]. Найбільш розповсюдженою у світі хворобою печінки є ВГС – носії його збудника складають від 150 до 500 млн землян [2]. Хронічний ГС (ХГС) за останні 5 років вийшов на перше місце по захворюваності та важкості ускладнень [3]. Його збудник є етіологічним фактором 70 % випадків хронічного гепатиту, 40 % – цирозу печінки та 80 % – гепатоцелюлярної карциноми [4, 5].

В абсолютній більшості обстежених вагітних (98,8 %) ВГС-інфекція характеризується хронічним перебігом, у тому числі латентна форма ВГС діагностується у 89,1 % хворих, маніфестна – у 9,6 % [6].

Про вплив HCV-інфекції на перебіг гестації відомо небагато [1]. Частина науковців свідчать, що при вагітності ВГС, як і ВГА, особливого впливу на перебіг гестаційного процесу немає [7, 8]. З відсутністю впливу ГС на перебіг гестаційного процесу ми, як і багато хто із науковців, погодитися не можемо [9]. Так, німецькими вченими показано, що у позитивних антиВГС жінок частота передчасних пологів складає 29 % [10]. У них спостерігається статистично достовірне збільшення кількості прееклампсій та тривалості безводного проміжку. Оскільки ВГС може бути пов'язаний з наркоманією, прогноз у вагітної в гострій стадії вкрай несприятливий. Однак таке поєднання зустрічається рідко [8].

Загальносвітова тенденція до підвищення захворюваності ХГС підтверджує необхідність подальшого вивчення впливу ХГС на перебіг післяпологового періоду.

Метою нашого дослідження було простежити перебіг післяпологового періоду у жінок з ХГС для прогнозування і попередження акушерських ускладнень.

**Матеріал і методи.** Проведений аналіз перебігу 64 післяпологових періодів у жінок з хронічною HCV-інфекцією, які народжували на базі пологового будинку № 4 Києва і 100 післяпологових періодів у жінок, що народжували у фізіологічному відділенні пологового будинку Ужгорода. На кожен випадок заповнювалася карта дослідження. Вихідною документацією були індивідуальні карти вагітних та історії пологів. За час проведення дослідження частота передчасних пологів у Київському половому будинку коливалася від 4,9 до 6,2 %, у фізіологічному відділенні пологового будинку Ужгорода – від 1,9 до 2,9 %. Цікаво, що кількість пологів, завершених оперативним абдомінальним шляхом, була більшою у жінок з фізіологічного відділення – 12,0–18,0 %, у жінок з обсерваційного відділення – 8,4–11,5 %. Перинатальна смертність зареєстрована меншою у роділь в Ужгороді – 7,4–9,0 ‰, тоді як у роділь Києва 10,6–14,6 ‰.

Вагітні були розподілені на дві групи: 1-ша – контрольна (КГ) – жінки, що народжували в Ужгороді; 2-га – порівняння (ГП) – породіллі з ХГС. Групи є однорідними за віком, соціальним станом (жінки заміжні), певною мірою за спеціальністю (домогосподині або працюють за фахом, що не пов'язаний з фізичними навантаженнями та контактом з тератогенними речовинами), проживають у межах одного часового поясу та в умовах помірно-континентального клімату.

У всіх 64 випадках ХГС мав характер інфекційного процесу з мінімальною активністю. У 6 жінок діагноз ХГС був встановлений за 1 рік до вагітності, у 8 породіль даний термін склав 1–2 роки, у 12 – від 3 до 5 років, у 2 – від 6 до 10 років, більше 10 років страждали на дану патологію 2 жінки. У 34 представниць Києва термін захворювання взагалі не був встановлений. Серед роділь з НСВ-інфекцією страждали на наркоманію під час гестації 23,4 %, а 7,8 % з них мали таку залежність в анамнезі, тобто практично кожна третя з них страждала залежністю до або під час вагітності. Ці дані дозволяють нам не погодитися з твердженням про те, що поєднання НСВ-інфекції та наркоманії зустрічається рідко [11].

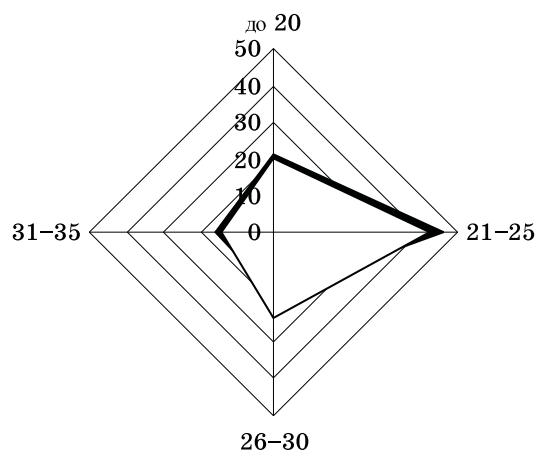
У роботі використовували наступні методи дослідження: клінічний, лабораторний, ультразвукове дослідження плода та при потребі сканування органів гепатобіліарної системи. Діагноз ВГ встановлювали на основі анамнестичних, епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних. Комплексне лабораторне обстеження включало біохімічні тести, виявлення в крові маркерів ВГ методом імуноферментного аналізу (на програмованих термостатах-шейкерах Т-СУ і ST-3L за допомогою тест-систем «Вектор-Бест», Новосибірськ) і методом полімеразної ланцюгової реакції (використовувався ампліфікатор «Терцій» ТП-4ПЦР-01, Росія). Діагноз верифікований інфекціоністом.

Статистичну обробку результатів виконано з використанням t-критерію Стьюдента в модифікації Н.М. Амосова та співавт. [11] і кореляційного аналізу. Критичним рівнем значимості приймали 5 %.

**Результати та їх обговорення.** Розглянуті найбільш фертильно активні категорії жінок. Категорія ВООЗ 15–49 років видозмінена й розбита на вікові інтервали, причому жінки молодші 17 та старші 35 років у дослідження не включалися. Віковий склад жінок представлений на рисунку.

У жінок усіх груп досягнутий рівень значимості  $p > 0,05$ , що засвідчують числові дані: до 20 років –  $(21 \pm 4,1) \%$  у КГ та  $(20,3 \pm 5,0) \%$  у ГП ( $t = 0,11$ ); 21–25 років –  $(46,0 \pm 5,0) \%$  та  $(42,2 \pm 6,2) \%$  ( $t = 0,48$ ); 26–30 років –  $(17,0 \pm 3,8) \%$  та  $(23,4 \pm 5,3) \%$  ( $t = 0,99$ ); 31–35 років –  $(16,0 \pm 3,7) \%$  та  $(14,1 \pm 4,3) \%$  ( $t = 0,34$ ). Коефіцієнт кореляції вікових параметрів жінок КГ та ГП склав 0,95, тобто між представленими групами існує сильний ступінь лінійного зв'язку.

Для більш повного відображення перебігу післяродового періоду та його взаємозв'язку з пологами наведено дані про тривалість безводних проміжків і величину кро-



Віковий склад жінок, % (— КГ; - - ГП)

вовтрати в пологах. У жінок КГ 54 % пологів супроводжувалися тривалістю безводного проміжку до 2 год при 32,8 % у жінок ГП ( $p < 0,01$ ;  $t = 2,75$ ). При тривалості даного періоду від 2 до 5 год співвідношення показників склало від 16,0 до 26,6 % ( $p > 0,05$ ;  $t = 1,59$ ) і від 19,0 до 32,8 % ( $p < 0,05$ ;  $t = 1,96$ ) при проміжку від 5 до 10 год. Збільшенням безводного періоду більше 10 год супроводжувалися 11 % пологів у жінок КГ та 7,8 % ( $p > 0,05$ ;  $t = 0,7$ ) – у жінок ГП. Середня тривалість проміжку у жінок ГП склала 4 год 39 хв, при 3 год 45 хв у жінок КГ ( $p > 0,05$ ;  $t = 1,4$ ).

Вісімдесят один відсоток пологів у фізіологічному відділенні та 46,9 % пологів жінок з ХГС супроводжувалися крововтратою до 250 мл ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,63$ ). Крововтрата від 251 до 500 мл реєструвалася частіше у жінок з обсерваційного відділення – 40,6 при 7,0 % у жінок з фізіологічного відділення ( $p < 0,001$ ;  $t = 5,1$ ). Відсоток крововтрати об'ємом від 501 до 1000 мл є майже однаковим в обох групах жінок – 12,0 % у КГ та 12,5 % у ГП ( $p > 0,05$ ;  $t = 0,1$ ). Середня крововтрата у жінок КГ склала 237,3 мл ( $\delta_x = 127,8$ ), у жінок з ГП – 301,25 мл ( $\delta_x = 208,37$ );  $p < 0,05$ ;  $t = 2,44$ .

Перебіг післяродового періоду у жінок КГ та ГП відображений у таблиці.

Особлива увага при аналізі післяпологового періоду зверталася на підвищений ризик гнійно-запальних ускладнень, що відображено в реєстрації випадків підвищення температури тіла. Якщо при разовій гіпертермії значної різниці між групами не виявлено (22,0 % у жінок КГ та 23,4 % у жінок ГП;  $p > 0,05$ ;  $t = 0,21$ ), то при підвищенні температури тіла від 1 до 3 разів виявлена тенденція до її зростання у жінок ГП – 7,8 % проти 4 % у жінок КГ ( $p < 0,05$ ;  $t = 0,98$ ). Під-



*Характеристика післяпологового періоду  
у жінок контрольної групи (КГ)  
та породіль з ХГС (ГП)*

Ускладнення	КГ		ГП	
	n	%	n	%
Післяпологовий період без ускладнень	57	57	21	32,8
Гіпертермія				
1 раз	22	22	15	23,4
1–3 рази	4	4	5	7,8
>3 разів	3	3	3	4,7
Анемія				
I ст.	6	6	18	28,1
II ст.	3	3	4	6,3
III ст.	–	–	1	1,6
Післяпологовий ендометрит	1	1	1	1,6
Гематометра	1	1	–	–

вищення температури більше ніж у 3 рази виявлено у 3 % представниць КГ, у жінок ГП – 4,7 % ( $p>0,05$ ;  $t=0,94$ ).

Відсутня суттєва різниця між групами і в частоті анемії II ст. (3 % у жінок КГ та 6,3 % – ГП;  $p>0,05$ ;  $t=0,94$ ), на анемію I ст. достовірно частіше страждали представниці Києва (6 % у жінок КГ та 28,1 % – ГП;  $p<0,001$ ;  $t=3,63$ ). Анемія III ст. зареєстрована в одному випадку у жінок ГП. Післяпо-

логовий ендометрит ускладнив післяпологовий період у жінок з досліджуваних груп по одному разу.

Основні показники біохімічного аналізу крові та ферменти сироватки крові, що характеризують роботу печінки, у даної категорії не виходили за межі норми, що є типовим саме для хронічного вірусного гепатиту С з мінімальною активністю. Рівень загального білірубіну склав у середньому 14,0 мкмоль/л (при  $\delta_x=5,7$ ), середній показник загального білка – 64,9 г/л ( $\delta_x=8,8$ ), рівень аланінаміно-трансферази склав у середньому 27,5 МО/л ( $\delta_x=17,4$ ), аспартатамінотрансферази – 26,5 МО/л ( $\delta_x=15,4$ ).

Тривалість перебування на лікарняному ліжку у жінок КГ склала 4,65 доби ( $\delta_x=1,97$ ) при достовірному збільшенні у жінок ГП до 6,2 ( $\delta_x=2,8$ )  $p<0,001$ ;  $t=4,2$ . У представниць КГ післяпологовий період у 57 % випадків протікав без ускладнень, у жінок з ГП – у 32,8 % ( $p<0,01$ ;  $t=3,15$ ).

#### Висновки

Післяпологовий період у жінок з хронічною HCV-інфекцією протікає на тлі більшої тривалості безводних проміжків і достовірно більшої крововтрати в родах, що призводить до підвищення ризику гнійно-запальних ускладнень, більшої кількості анемії та тривалішого перебування у стаціонарі.

Зрозуміло, що вивчення даної проблеми не може бути обмежене 64 випадками, але все ж може вказати на тенденційно небезпечні ускладнення.

#### Література

1. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: Руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2004. 143 с.
2. Харченко Н.В., Порохницький В.І., Гопольницький В.С. Вірусні гепатити. К.: Фенікс, 2002. 296 с.
3. Сысоева Е.П. Иммуные цитопении у больных хроническими вирусными гепатитами. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 4: 55–56.
4. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Лечение хронического гепатита С в России. Там же: 51–53.
5. Сологуб Т.В., Соколов С.В., Скорина А.Д., Борганова М.В. Длительное проспективное наблюдение за носителями вируса ГВ с использованием клинико-лабораторных и морфологических исследований. Терап. архив 2001; 11: 23–25.
6. Топольницький В.С., Гебеш В.В., Дегтяренко О.М. та ін. Діагностичне значення антитіл різного класу до ядерних антигенів вірусу гепатиту С у вагітних. Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. Тернопіль: Укрмедкнига, 2004: 213–214.
7. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 2003. 816 с.
8. Paternoster D.M., Fabris F., Palu G. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2002; 81(2): 99–103.
9. Iushchuk N.D., Kuzmin V.N. Viral Hepatitis C and pregnancy. Ter Arkh. 2000; 72 (10): 46–9.
10. Hillemanns P., Dannecker C., Kimmig R., Hasbargen U. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2000; 79: 543–547.
11. Амосов Н.М., Сидоренко Л.И., Минцер О.П. и др. Факторы риска протезирования митрального клапана. Грудная хирургия 1975; 3: 9–16.



**ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД У РОЖЕНИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ*****Е.В. Коханевич, Н.В. Харченко, Р.М. Мицода***

Прослежено протекание послеродового периода у 64 женщин с ХГС и 100 женщин, которые рожали в физиологическом отделении. Установлено, что послеродовой период у женщин с хронической HCV-инфекцией протекает на фоне большей длительности безводных промежутков и достоверно большей кровопотери при родах, что приводит к повышению риска гнойно-воспалительных осложнений, числа анемий и длительности пребывания в стационаре.

**Ключевые слова:** послеродовой период, вирусный гепатит С, осложнения.

**AFTERCONFINEMENT PERIOD OF WOMEN WHO ARE SUFFERED FROM THE CHRONIC HCV-INFECTION DURING GESTATION*****E.V. Kokhanevych, N.V. Kharchenco, R.M. Mitsoda***

64 afterchildbirth period of the women who are suffered from the chronic HCV-infection and 100 after-labor period of the women with normal gestation were studied. It is shown, that the afterchildbirth period of the women who are suffered from the chronic HCV-infection resulted in the increase of rate of the inflammatory complications, increase of the number of anemia and more standing indwelling in the lying-in hospital, after more longer period without amniotic fluid and increase of the rate of bleeding in the labor.

**Key words:** afterchildbirth period, viral hepatitis C, complications.

*Поступила 26.05.06*

# ХІРУРГІЯ

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОЛИТРАВМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**П.Н. Замятин**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы о возможностях диагностики политравмы, которая складывается из выявления повреждений отдельных анатомо-функциональных областей.

**Ключевые слова:** политравма, повреждения груди и живота, диагностика.

Диагностическая тактика при политравме до настоящего времени остается предметом дискуссий, что связано с наличием синдрома взаимного отягощения повреждений, отсутствием классических и доминированием симптомов менее тяжелых повреждений, а также с неоднородным характером травмирующей силы и мест ее приложения, иногда значительно удаленных от проекции поврежденного органа, разнообразной анатомической структурой органов и отношением их к полостям тела, различным характером и степенью повреждений при одной и той же травмирующей силе. Все названное обуславливает широкую вариабельность клинической картины и соответственно затрудняет диагностику политравмы, которая складывается из выявления повреждений отдельных анатомо-функциональных областей, включая голову, грудь, живот, таз, позвоночник и конечности.

Имеется достаточное количество отечественных и зарубежных работ, посвященных различным аспектам политравмы. Во многих работах весь диагностический процесс рассматривается сквозь призму «своего» повреждения, в то время как повреждениям других локализаций дается лишь статистическая оценка [1, 2].

Диагностика политравмы начинается непосредственно на месте происшествия и осуществляется в три этапа:

- ориентировочная, избирательная диагностика – выявление повреждений и синдромов, представляющих угрозу для жизни и требующих реанимационных мероприятий и операции;

- этапная диагностика – определение всех возможных повреждений;

- окончательная (радикальная) диагностика – обнаружение отдельных травм и повреждений, не выявленных ранее [3].

При этом всегда следует соблюдать важный принцип – последовательно проводить диагностику, реанимационные и хирургические мероприятия – от более тяжелых и опасных повреждений к менее тяжелым и опасным [4].

Наличие множественных и сочетанных повреждений при политравме влияет на точность и своевременность топической диагностики, определяет особенности течения, тяжесть состояния и характер осложнений [5–7].

Поздняя диагностика различных повреждений встречается в 25–55 % случаев [8–10]. Это приводит, с одной стороны, к запоздалым, с другой – к неоправданным оперативным вмешательствам [11], что обусловлено трудностями диагностики при полифокальных повреждениях, коматозном состоянии, сдавлении мозга, массивном внутреннем кровотечении, обширной скелетной травме, жировой эмболии сосудов легких и головного мозга [12]. Это резко ограничивает, а иногда и исключает применение дополнительных методов обследования пострадавших [13–15].

Очевидна опасность как отсрочки оперативных вмешательств при продолжающемся внутрибрюшном кровотечении [16, 17], так и выполнения диагностической лапаротомии, особенно на фоне декомпенсированной гемодинамики, присущей политравме [18, 19].

Клинические проявления политравмы отличаются большим полиморфизмом и, как правило, не соответствуют характеру и тя-

жести повреждений [20], что связано с отсутствием патогномичных симптомов при политравме и обусловлено шоком, синдромом взаимного отягощения, введением наркотиков на догоспитальном этапе и алкогольным опьянением [21].

Для диагностики повреждений при политравме широко используются дополнительные методы исследования: рентгенологический [22–24], ультразвуковой диагностики (УЗД) [25–27], компьютерной томографии (КТ) [28, 29], эндоскопический, в частности, санационно-диагностическая фибробронхоскопия [30], лапароцентез [31–33] и лапароскопия [12, 34–36], применение которых в определенной степени способствует снижению числа диагностических ошибок.

**Диагностические особенности торакального компонента множественной и сочетанной травмы.** Основными достоверными клиническими признаками травмы груди являются затруднение дыхания, одышка в сочетании с акроцианозом; подкожная эмфизема с асимметрией мягких тканей грудной стенки; «крепитация» костных отломков при переломах; наличие признаков гемопневмоторакса; петехиальные высыпания на коже лица, груди, кровоизлияния в конъюнктиву глаз и набухание вен шеи при сдавлении грудной клетки [37].

Особое место в диагностике грудного компонента политравмы занимает выявление признаков травматической нестабильности каркаса груди, которая представляет определенные трудности, что объясняется тяжестью состояния пострадавших, наличием у них сочетанных повреждений, явлениями травматического шока, зачастую повреждениями внутренних органов грудной клетки с наличием обширной подкожной эмфиземы [38]. У ряда пострадавших явления нестабильности начинают проявляться лишь через 2–3 суток после травмы с нарастанием явлений острой дыхательной недостаточности и усилением работы дыхательной мускулатуры. В такой ситуации особое значение принадлежит физикальным методам обследования пострадавших, квалификации врача, его настороженности в плане диагностики травматической нестабильности каркаса груди (ТНКГ).

Симптомы ТНКГ подразделяют на общие, характерные для всех видов торакальных травм, и специфические, патогномичные только для нее. К общим симптомам относят жалобы пострадавших на боли в области переломов ребер, уменьшение амплитуды дыхательных экскурсий на стороне повреждения, одышку, крепитацию костных отломков. Выделяют ряд специфических симптомов, которые наблюдаются при неста-

бильных переломах ребер и грудины. К ним относят наличие «ступеньки» в области перелома грудины; «вывихивание» отломков грудины при глубоких дыхательных экскурсиях; «западение» грудины при отрыве реберных хрящей с обеих сторон; патологическую подвижность или деформацию грудной стенки по линии множественных переломов ребер; парадоксальные движения ограниченного участка грудной стенки при дыхании – «флотирующая грудь» [39].

Определенные трудности вызывает диагностика ТНКГ у пострадавших, находящихся на ИВЛ, которая способствует «внутренней пневматической стабилизации» каркаса груди. В такой ситуации необходимо на короткий промежуток времени перевести пострадавшего на спонтанное дыхание, при котором явления нестабильности будут выражены отчетливо.

Если диагностика ТНКГ при переломах ребер по двум и более линиям не представляет особых трудностей, то нестабильность в области грудины или при переломах ребер по одной линии зачастую своевременно не выявляют, что приводит к прогрессированию острой дыхательной недостаточности (ОДН) и пролонгации оперативной стабилизации каркаса груди [40].

Для облегчения диагностики выделяют такие анатомические варианты ТНКГ:

- одностворчатый ступенчатый реберный клапан, который характеризуется маятникообразным смещением реберных отломков при их отрыве от грудины;
- двухстворчатый реберный клапан, характеризующийся углообразным смещением множества встречных отломков при грубых оскольчатых переломах ребер по одной линии с элементами сдавления груди;
- окончательный реберный клапан, который характеризуется переломами трех и более ребер по двум и более линиям и нередко сочетается с переломом ключицы на поврежденной стороне;
- воронкообразный реберно-грудинный клапан, характеризующийся смещением отломков по длине и угловым смещением отломков ребер по обоим парастернальным линиям;
- панельный реберно-грудинный клапан, характеризующийся крайней тяжестью структурно-функциональных нарушений и нестабильностью большого монолитного участка передней стенки груди вместе с грудиной, в результате множественных переломов ребер с обеих сторон, нередко с повреждением ключиц;
- разможнение грудной клетки с резко выраженной деформацией передних и боковых

областей груди на фоне грубых многооскольчатых переломов ребер, грудины, ключиц.

Применение УЗД плевральной полости позволяет с максимальной точностью определять объем внутриплеврального кровотока (гемоторакс до 100 мл), что особенно значимо в тех случаях, когда традиционные методы малоинформативны, а также сократить время обследования наиболее тяжело контингента пострадавших [26].

УЗД при наличии крови в плевральной полости характеризуется разделением плевральных листков. Результаты свидетельствуют о возможности эхографической визуализации менее 200 мл свободной жидкости в плевральной полости, причем как в положении пострадавшего лежа на спине, так и при обследовании через передние и задние доступы, что обычно не удается с помощью традиционных методов рентгенологической диагностики. Кроме того, УЗД дает возможность получить объективную информацию в момент обследования: анатомическую структуру исследуемой области путем регистрации изменения воздушности и плотности легочной ткани в зоне поражения.

Характер поражения устанавливается по мере увеличения плотности легочной ткани при увеличении глубины ее прозвучивания. Этот феномен наблюдается при ушибах легкого, кровоизлиянии в его ткань, при травматических пневмониях и посттравматической гиповентиляции.

Диагностическая пункция плевральной полости с последующим торакоцентезом и дренированием по Бюлау – высокоинформативный лечебно-диагностический метод, позволяющий судить о наличии гемопневмоторакса, а эвакуация крови и воздуха приводит к расправлению легочной ткани, нормализации дыхания и гемодинамики, а в некоторых случаях – и к остановке кровотечения [41].

Фибробронхоскопия всегда носит диагностический и санационный характер и позволяет в каждом конкретном случае установить причину ОДН: пневмонию, «шоковое» легкое, ателектаз, бронхолегочную аспирацию [41].

Очень важно оценить значения кардиогенного компонента в диагностике посттравматических расстройств с целью диагностики закрытой травмы сердца: ушиба, разрыва перикарда, разрыва миокарда, кровоизлияния в сердечную сорочку, сотрясения сердца, травматического инфаркта миокарда [3].

Клиническими признаками тампонады сердца являются акроцианоз с выраженной синюшностью лица, петехиальные высыпания на коже лица, груди и конъюнктиве

глаз; набухание вен шеи, увеличение границ относительной сердечной тупости в поперечнике, глухость сердечных тонов.

Данные ЭКГ подтверждают достоверность закрытой травмы сердца: при регистрации серийных ЭКГ выявляются тахикардия в сочетании с различными расстройствами ритма сердца (желудочковой или предсердной экстрасистолой, мерцательной аритмией, трепетанием предсердий), смещение сегмента ST выше или ниже изолинии, появление двухфазного, иногда отрицательного зубца T, нарушения внутрисердечной и внутрижелудочковой проводимости.

По данным ЭхоКГ, повреждения сердца характеризуются нарушениями насосной и сократительной функции миокарда, дилатацией полостей сердца, локальными и диффузными нарушениями движения стенок сердца, повреждением клапанов и других внутрисердечных структур.

При УЗД признаками повреждения сердца являются визуализация слоя крови вокруг миокарда, отграниченное (по типу гематомы перикарда) скопление ее, маятникообразный ток крови из желудочка в перикард, «спадающаяся» аневризма миокарда.

На рентгенограммах грудной клетки при повреждении сердца выявляется картина расширения его границ, сглаженность контуров (сердце в форме шара или треугольника с основанием книзу) и изменение картины их пульсации, а также горизонтальный уровень жидкости как отражение гемопневмоперикарда [38, 39].

Таким образом, применение различных клинико-инструментальных диагностических приемов в ходе распознавания торакального компонента политравмы позволяет значительно улучшить качественную диагностику поврежденных жизненно важных органов, расположенных в грудной клетке. Наряду с этим, должна проводиться дальнейшая диагностика и других составляющих компонентов, в частности, абдоминального компонента политравмы.

**Диагностика компонента повреждений внутренних органов брюшной полости.** Для диагностики компонента повреждений внутренних органов брюшной полости при политравме, как правило, используют клинические данные. Это связано с невозможностью в ряде случаев получить объективные данные о повреждении органов в связи с тем, что при некоторых экстраабдоминальных повреждениях встречается явная картина «острого живота», так называемый «псевдоабдоминальный синдром». Он может встречаться у пострадавших в бессознательном состоянии, а также при переломах нижних ребер,

нижних грудных и I поясничного позвонков, костей таза и при забрюшинной гематоме.

Выделяют три группы преобладающих симптомов: симптомы развивающегося перитонита (при повреждении полых органов), симптомы внутрибрюшного кровотечения (при повреждении паренхиматозных органов), а также симптомы расстройства со стороны мочевыводящих путей (задержка мочеотделения, болезненность при мочеиспускании, гематурия). Нередко признаки указанных симптомов совмещаются или переходят один в другой при одновременном повреждении полых и паренхиматозных органов.

В связи с малой информативностью клинических симптомов повреждения внутренних органов брюшной полости предпочтение отдают «традиционным» (рентгенография, лапароцентез) и современным (УЗД, ядерно-магниторезонансная КТ, видеолапароскопия) методам диагностики.

Обзорная рентгенография (при тяжелом состоянии пострадавшего в латеропозиции) позволяет обнаружить свободный газ в брюшной полости и косвенные признаки наличия в ней жидкости.

К косвенным признакам наличия свободной жидкости в брюшной полости относят высокое положение купола диафрагмы и ограничение его подвижности; реактивный выпот в плевральной полости; дисковидные ателектазы в нижних отделах легких; «потерю» нормальной толщины мышц и неровность линий предбрюшинного жира; увеличение расстояния между боковой стенкой брюшной полости и восходящей ободочной кишкой; прогрессирующее вздутие кишечных петель и «всплытие» их на поверхность; расширение межпетлевых промежутков (картина звездчатых тканей в центральных областях и лентовидных – в проекции боковых каналов). Кроме того, в области поврежденного полого органа обнаруживается вздутие какой-либо одной петли тонкой кишки (симптом «дежурной петли»), а скопление отдельных пузырьков газа встречается при разрывах забрюшинно расположенных органов (двенадцатиперстная, восходящая и нисходящая ободочная кишка).

Программа комплексного лучевого обследования пострадавших с подозрением на повреждение почек включает обзорную рентгенографию мочевыводящих путей, нефросонографию, экскреторную урографию (при систолическом АД ниже 95 мм рт. ст. не удастся получить достоверные данные), а также ретроградную уретеропиелографию [24].

При обзорной рентгенографии почек можно обнаружить признаки паранефральной гематомы в виде разлитой гомогенной те-

ни; нечеткость контуров поясничной мышцы; смещение раздутых газом петель тонкой кишки в противоположную сторону.

При экскреторной урографии выявляются затеки контрастного вещества за пределы почки различной формы и величины, деформация чашечек и лоханок, субкапсулярное скопление контрастного вещества, отсутствие функции с одной стороны (при сохранении с другой стороны).

При ретроградной цистографии наличие контрастного вещества в брюшной полости указывает на внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря, в околопузырной клетчатке – на его внебрюшинный разрыв.

Высокоинформативным неинвазивным методом исследования является УЗД. Сокращая время обследования пострадавшего и обеспечивая возможность динамического наблюдения, метод позволяет обнаружить наличие свободной жидкости объемом от 200 до 500 мл.

По изменению размеров и конфигурации, нарушению однородности структуры, отсутствию характерной визуальной картины исследуемой области, наличию ан- и гипоехогенных образований, характерных для субкапсулярных гематом и зон повышенной эхогенности, судят о характере повреждений паренхиматозных органов.

Диагностический алгоритм исследования внутренних органов при политравме включает:

- поиск свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве;
- дифференциальный диагноз нетравматического происхождения свободной жидкости;
- исследование паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства (печень, поджелудочная железа, селезенка, почки) на предмет обнаружения полных, частичных или субкапсулярных повреждений.

Признаками наличия свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве является визуализация:

- эхонегативной полосы между висцеральной поверхностью печени и переднемедиальной поверхностью правой почки;
- эхонегативной серповидной полосы различной толщины вокруг диафрагмально-латеральной поверхности правой доли печени;
- эхонегативного участка неправильной формы различных размеров в области верхней стенки мочевого пузыря;
- эхонегативного участка между контуром диафрагмы и диафрагмальной поверхностью селезенки;
- отдельных эхонегативных участков в межпетельном пространстве.



В пользу нетравматического происхождения жидкости могут свидетельствовать признаки цирроза печени, опухолевого процесса, болезней сердца, наличие асцита анамнестически. В этих случаях показана лапароскопия либо лапароцентез как окончательный метод дифференциальной диагностики.

При исследовании пострадавших с политравмой в первые часы после травмы признаки внутрибрюшного кровотечения могут не определяться вообще либо быть очень скудными. В таком случае следует производить динамическую УЗИ в течение суток. УЗИ внутрибрюшного кровотечения основана на симптоме «разобщения» париетального и висцерального листков брюшины в латеральных каналах брюшной полости, где наиболее часто скапливается кровь.

Внутрибрюшное кровотечение диагностируется у пострадавших при обнаружении эхонегативных зон даже очень небольших размеров. Исследование малого таза обязательно при подозрении на внутрибрюшное кровотечение. Его предпочтительно выполнять при наполненном мочевом пузыре. Анэхогенные пространства при этом выявляются в дугласовом кармане, в области стенок мочевого пузыря.

При выявлении жидкости в брюшной полости исследование пострадавших продолжается для установления источника кровотечения. При этом исследуют паренхиматозные органы брюшной полости и забрюшинного пространства. При обнаружении свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве, особенно в значительных количествах, пострадавший немедленно направляется в операционную.

Повреждения паренхиматозных органов могут быть двух видов: с разрывом капсулы и субкапсулярные. Повреждение капсулы проявляется внутрибрюшным кровотечением и в виде гематом, как правило, ближе к поверхностным участкам паренхимы. Травма может вызывать острое или длительное паренхиматозное кровотечение.

Так, разрывы селезенки легко определяются при визуализации органа и выглядят, как анэхогенные дефекты края и паренхимы селезенки. Гематома селезенки визуализируется в виде двойного ее контура, как эхонегативная структура различной формы и размеров. При травме селезенка чаще не увеличена, и выявить небольшую гематому, особенно в верхнем ее полюсе, бывает сложно. По мере выпадения фибрина анэхогенные скопления жидкости становятся эхогенными. При продолжающемся кровотечении селезенка увеличивается в размере.

Гематома паренхимы печени проявляется либо участком пониженной эхогенности с неровным контуром, либо небольшими участками нарушения структуры с гипоехогенным ореолом.

Ушиб почки визуализируется в виде увеличения размеров, неравномерности эхоструктуры, утраты четкости контуров и уменьшения ее подвижности.

Внутрипочечные гематомы характеризуются деформацией контуров, расширением коркового слоя, деформацией чашечно-лоханочной системы, появлением в паренхиме ограниченных эхонегативных зон. Чрескапсульные разрывы визуализируются в виде линейных эхонегативных зон с четкими контурами, проходящими через паренхиму и капсулу. Субкапсулярная гематома распространяется вокруг почки и дает анэхогенный контур, а очаговые субкапсулярные гематомы могут сдавливать корковое вещество. Околопочечная гематома обычно не деформирует контур почки, но может распространяться на передние или задние паранефральные пространства.

Эхографическая картина организующейся или организовавшейся гематомы почки представлена объемным образованием солидно-кистозной структуры с кальцинатами, контур может быть нечетким.

Сонографически при повреждении мочевого пузыря выявляется жидкость в околопузырном пространстве [24].

Травмы поджелудочной железы могут протекать по типу контузии, то есть без нарушения целостности органа и частичного или полного его разрыва. При разрыве поджелудочной железы наблюдается нарушение контура, формы и структуры с эхо-признаками острого панкреатита. В дальнейшем идет формирование посттравматической псевдокисты. Чаще всего повреждается тело железы.

Широкое применение в клинике метода лапароцентеза позволило резко сократить число диагностических ошибок [32]. Лапароцентез, выполняемый с помощью металлического управляемого катетера по методике Н.К. Голобородько, является простым, быстрым и щадящим методом диагностики: производится прокол передней брюшной стенки троакарном по средней линии на 1–2 см ниже пупка. Затем вводится сам катетер, клювом, обращенным к париетальной брюшине. При этом, благодаря спиралеобразному вращению катетера, клюв поворачивается книзу и достигает отлогих мест живота. Таким образом можно ревизовать пять точек во всех отлогих местах брюшной полости [33].

Тем не менее отрицательные результаты однократного исследования, выполняемого в ближайший час после травмы, в ряде случаев не дают основания полностью исключить возможность двухмоментного разрыва паренхиматозных, а также расположенных забрюшинно полых органов, в том числе и при лаваже перитонеальной жидкости.

Ложноотрицательные результаты могут быть получены при повреждении забрюшинно расположенных полых органов живота. Они обусловлены поздним выполнением лапароцентеза, когда кровь, например при переломах костей таза, из забрюшинной гематомы начинает просачиваться через брюшину в брюшную полость.

Несмотря на простоту и эффективность лапароцентеза при политравме, следует считать его малоэффективным, особенно при формировании массивных забрюшинных гематом. Наибольшие трудности в диагностике и лечении таких повреждений возникают у пострадавших с политравмой. В диагностическом плане забрюшинная гематома является патогномоничным признаком повреждения органа или сосуда, расположенного непосредственно в забрюшинном пространстве или рядом с ним. Трудность диагностики забрюшинной гематомы, профузный характер кровотечения, многокомпонентный ее состав на фоне тяжелого травматического и геморрагического шока при политравме

являются факторами, угрожающими жизни пострадавших, и требуют особого внимания со стороны хирурга уже на диагностическом этапе.

Широкая и длительная ревизия самой забрюшинной гематомы и забрюшинного пространства усугубляет состояние пострадавшего. Поэтому необходимо в динамике проследивать нарастание такой гематомы для своевременного установления показаний к экстренной операции.

Таким образом, анализ литературных данных указывает на определенные трудности диагностики при политравме, а также на отсутствие общепринятой программы и четких представлений о высокоинформативном диагностическом алгоритме при этом.

Для улучшения результатов хирургического лечения и снижения уровня летальности необходима разработка комплекса клинико-инструментальных и клинико-лабораторных дифференциально-диагностических критериев доминирующих повреждений с учетом их патогенетического обоснования.

В литературе, посвященной данной проблеме, по нашему мнению, эти вопросы отражены недостаточно полно, что определяет основные направления для дальнейшего совершенствования существующих, поиска новых способов диагностики на основе современных технологий и их последующего внедрения в клиническую практику.

### Литература

1. Розанов В.Е. Возможности и перспективы совершенствования диагностики и лечения в клинической практике (Современная классификация сочетанной травмы): Тез. докл. научн.-практ. конф. М., 1997: 8–9.
2. Legmann U., Grotz M., Regel G. et al. Does the initial treatment of multiple trauma patients influence the development of multiple organ failure-evaluation of the preclinical and clinical-data of 1112 patients with multiple injuries. Unfallchir 1995; Bd. 98, 8: 442–446.
3. Підлісний С.С., Опанасець С.С., Підлісна В.С., Опанасець Н.С. Особливості діагностики та лікування при політравмі: Зб. наук. праць УВМА «Проблеми військової охорони здоров'я». За ред. проф. В.Я. Білого. Вип. 11. К., 2002: 195–199.
4. Фіщенко В.О., Майко В.М., Кисіль І.Ю. та ін. Особливості діагностики та лікування хворих з політравмою: Зб. матер. наук.-практ. конф. «Актуальні питання множинної і поєднаної травми». Львів, 2000: 29.
5. Бисенков Л.Н., Кочергаев О.В. Диагностика и лечение ушибов легких при закрытых сочетанных травмах груди. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1998; 3: 43–47.
6. Дмитриева А.М., Брунс В.А., Денисов А.С., Плаксин С.А. Диагностика и лечение тяжелой сочетанной травмы (Метод. рекомендации). Пермь, 1994. 32 с.
7. Картавенко В.И., Погодина А.Н., Шабанов А.И. Принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы: Тез. докл. Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы современной тяжелой травмы». СПб., 2001: 54–55.
8. Ефремов А.В., Антонов А.Р., Начаров Ю.В. и др. Новые подходы к оценке функциональных параметров организма при критических состояниях: Тез. Междунар. конф. «Критические и терминальные состояния: патофизиология и терапия». М., 2002: 36–37.
9. Заруцький Я.Л. Діагностика та хірургічне лікування пошкоджень печінки при закритій поєднаній абдомінальній травмі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1997. 21 с.
10. Сайдаковский Ю.Я., Яцкевич Я.Е., Лабай Е.Н. Диагностика и тактика при сочетанной травме. Хирургия 1994; 12: 38–42.
11. Болотников А.И. Диагностика и хирургическая тактика при сочетанной дорожно-транспортной травме живота: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 27 с.

12. Лобанов С.Л., Терехов О.В., Филатов А.А. Диагностические возможности лапароскопии при закрытой травме живота: Тез. докл. 1-го Всерос. съезда по эндоскопической хирургии. М., 1998; 1: 27.
13. Гирля В.И., Ситник А.Г., Родослав Л.С. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы: Тез. докл. I Всеукр. науч.-практ. конф. з міжнар. участю «Політравма – сучасна концепція, надання медичної допомоги». К., 2002: 37–38.
14. Голик Й.Г., Голик Ю.Й. Закрыта травма живота у поєднанні з іншими ушкодженнями: Зб. матер. наук.-практ. конф. «Актуальні питання множинної і поєднаної травми». Львів, 2000: 51.
15. Кириллов М.М., Ивашкин В.Т. Патологические изменения внутренних органов при травме у пострадавших от землетрясения: обзор. Клин. медицина 1995; 73, 3: 15–18.
16. Гюльмамедов Ф.И., Яроцк В.В., Белозерцев А.М. и др. Диагностика и лечение закрытых повреждений паренхиматозных органов брюшной полости при сочетанной травме: Зб. наук. праць УВМА «Проблеми військової охорони здоров'я». За ред. проф. В.Я. Білого. Вип. 11. К., 2002: 401–413.
17. Leppaniemi A.K., Naapiainen R.K. Selective Nonoperative Management of Abdominal Stab Wounds: Prospective, Randomized Study. World J. Surg. 1996; 20, 8: 1101–06.
18. Глумчер Ф.С., Макаров А.В., Сулов Г.Г., Дубров С.А. Шок при травматических повреждениях: Тез. докл. I Всеукр. науч.-практ. конф. з міжнар. участю «Політравма – сучасна концепція, надання медичної допомоги». К., 2002: 13–14.
19. Шейко В.Д. Диагноз шока при множественной и сочетанной травме. Междунар. мед. журнал 2001; 3: 70–73.
20. Карташкин В.Л. Диагностика повреждения при сочетанной шокогенной травме в остром периоде травматической болезни: Тез. докл. Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы современной тяжелой травмы». СПб., 2001: 55.
21. Потапов О.Л., Волошинський О.В., Тітов І.І., Герасимчук Р.Д. Особливості перебігу та інтенсивної терапії поєднаної травми на фоні алкогольної інтоксикації: Тез. докл. I Всеукр. науч.-практ. конф. з міжнар. участю «Політравма – сучасна концепція, надання медичної допомоги». К., 2002: 154.
22. Коваль Г.Ю., Сиваченко Т.П., Загородська М.М. та ін. Променева діагностика: Керівництво. К.: Орбіс, 1998. Т.1. Фізика і техніка. 527 с.
23. Нарожный С.А., Акулич И.И. Неотложная лучевая диагностика травмы: Тез. докл. 2-й науч.-практ. конф. 574-го воен. клин. госпиталя «Современные технологии диагностики и лечения раненых и больных в поликлинике и стационаре». М., 1999: 10–11.
24. Харитонов Г.И., Сидоренко Г.В., Шалыгин Л.В., Иванов С.А. Ультразвуковая и рентгенологическая диагностика травм почек: Тез. докл. науч.-практ. конф. «Возможности и перспективы совершенствования диагностики и лечения в клинической практике». М., 1997: 200.
25. Абакумов М.М., Дубров Э.Я., Владимиров Е.С., Деркачев Е.В. Ультразвуковые методы исследования в определении лечебной тактики у пострадавших с повреждением селезенки. Хирургия 2001; 8: 21–23.
26. Ефименко С.Г., Ефимов Д.С., Никонов В.В. Особенности ультразвуковой диагностики у пострадавших с сочетанными повреждениями в условиях больницы скорой помощи. Травма 2003; 5: 548–551.
27. Glaser K., Tschmelitsch J., Klingler P. et al. The ultra-sounding analysis when closed trauma of chest and stomach is attacked. Arch. Surg. Jul. 1994; 129, 7: 743–747.
28. Шарифуллин Ф.А. Неотложная рентгеновская компьютерная томография при механической травме: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. 31 с.
29. Erb R.E., Mirvis S.E., Shanmuganathan K. Injuring of the gall-bladder when closed trauma is attacked. The results of CP-analysis. J. Comput. Assist. Tomogr. 1994; 18, 5: 778–784.
30. Рябов Г.А., Чилина Т.Ю., Дорохов С.И. и др. Современные бронхологические методы исследования в системе диагностики синдрома дыхательных расстройств взрослых. Анестезиол. и реаниматол. 1998; 3: 27–30.
31. Голобородько Н.К. Совершенствование технических средств и способов операций в системе лечения массивных внутрибрюшных кровотечений: Тез. докл. I Всеукр. науч.-практ. конф. з міжнар. участю «Політравма – сучасна концепція, надання медичної допомоги». К., 2002: 97–98.
32. Жуковский В.С., Філь Ю.Я., Сайдаковский Ю.Я., Цвих А.А. Діагностичний перитонеальний лаваж при поєднаній травмі живота: Зб. наук. праць УВМА «Проблеми військової охорони здоров'я». За ред. проф. В.Я. Білого. Вип. 11. К., 2002: 405–413.
33. Тищенко В.В. Применение лапароцентеза и перитонеального лаважа с определением объема гемоперитонеума в диагностике закрытой травмы живота. Клин. хирургия 1999; 1: 11–12.
34. Капшитарь А.В. Лапароскопия при закрытой торакоабдоминальной травме: Зб. наук. праць УВМА «Проблеми військової охорони здоров'я» За ред. проф. В.Я. Білого. Вип. 11. К., 2002: 413–418.
35. Куш О.О., Дворчин О.М., Мельников В.А. Чи існує альтернатива лапароскопії в діагностичній пошкодженні і захворювань органів черевної порожнини у потерпілих з політравмою та хворих без чіткої картини «гострого живота»? Зб. матер. наук.-практ. конф. «Актуальні питання множинної і поєднаної травми». Львів, 2000: 61.
36. Berci G. Emergency Laparoscopy. Acta Chir. Auctriaca 1998; 30, 6: 332–337.
37. Gonschorek O., Schupfner B., Bahren V. Der verzahnte einzeitige Verfahrenswechsel der Fixatur Externe zur Fermurmarknagelung beim Polytrauma tisierten. Swiss Surg. Suppl. 1996; 2: 23–26.
38. Григорян Г.О., Панченко Е.В. Рентгенологическая диагностика причин острой дыхательной недостаточности при закрытых травмах грудной клетки. Харк. хирург. школа 2003; 1 (6): 101–104.

39. Григорян Г.О., Флорикян А.К. Рентгенологическая диагностика разрывов легких и причина развития острой дыхательной недостаточности при тяжелых закрытых травмах грудной клетки. Харк. хірург. школа 2002; 1 (02): 40–42.

40. Григорян Г.О., Флорикян А.К., Панченко Е.В. Рентгенологическая диагностика респираторного дистресс-синдрома. Клін. хірургія 1998; 11: 4–6.

41. Яковенко Л.М., Бобров А.Ф., Кудрявцев Б.П., Акиншин А.В. Пути оптимизации, организации медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных катастрофах: Тез. Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы современной тяжелой травмы». СПб., 2001: 151–152.

42. Gobiet W. Influence of polytrauma on rehabilitation and outcome in patients with severe head-injury. Zentr. fur chir. 1995. Bd. 120, 7: 544–550.

#### МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПОЛІТРАВМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**П.М. Замятін**

Надано огляд вітчизняної та іноземної літератури про можливості діагностики політравми, що складається з виявлення ушкоджень окремих анатомо-функціональних ділянок.

**Ключові слова:** політравма, ушкодження грудей і живота, діагностика.

#### POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS BY POLYTRAUMA (REVIEW OF LITERATURE)

**P.N. Zamyatin**

The review of home and foreign literature about possibilities of polytrauma diagnostics on modern level is given, which assembled out of injuries of separate anatomical functional regions.

**Key words:** polytrauma, traumatical disease, pathogenesis.

Поступила 22.08.06

# СТОМАТОЛОГІЯ

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГРАНУЛИРУЮЩЕГО ПЕРИОДОНТИТА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ

*Е.Г. Денисова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Дана сравнительная характеристика эффективности применения пасты «Иодент» (твердеющая и нетвердеющая) и резорцин-формалиновой пасты при лечении хронического гранулирующего периодонтита временных зубов у детей.

**Ключевые слова:** *гранулирующий периодонтит, резорцин-формалиновая паста, иодент.*

В структуре стоматологических заболеваний осложнения кариеса составляют 35–50 % от общего числа осложнений у детей, обратившихся за стоматологической помощью. Причем удельный вес осложненного кариеса имеет выраженную тенденцию к увеличению в зависимости от возраста: от 20,9 % у 2-летних детей до 64,0 % у 7-летних детей. Максимум кариозных зубов с поражением периодонта приходится на 4-летний возраст – 37,0 %, а с поражением пульпы у 5-летних детей – 17,0 %. Количество зубов, подлежащих удалению, с 2 до 6 лет возрастает в 8 раз и составляет 25,0 % от общей суммы кариозных зубов у 6-летних детей. При наличии соматических заболеваний в анамнезе случаев осложнений кариеса в 1,7 раз больше, чем у практически здоровых детей [1].

Периодонтит зубов у детей – тяжелое осложнение кариозного процесса. Встречается он тем чаще, чем хуже организована санация полости рта у детей. Одним из определяющих факторов развития периодонтита являются анатомические особенности строения временных зубов. Его клиническая картина, тактика лечения, прогноз зависят от степени активности кариеса и соматического здоровья ребенка, перенесенных и сопутствующих заболеваний.

В настоящее время распространенность периодонтитов у детей младшей возрастной группы (1,5–5 лет) значительно выросла. Причинами этого являются позднее обращение родителей ребенка к врачу, необоснованное применение врачом-стоматологом импрегнационного метода лечения среднего ка-

риеса зубов у детей (метод серебрения), особенно зубов фронтальной группы, что приводит к «запечатыванию» микроорганизмов в дентинных канальцах и, как следствие, к развитию инфекционного пульпита, затем периодонтита.

По данным кафедры стоматологии детского возраста, детской челюстно-лицевой хирургии и имплантологии ХГМУ, 15,0 % осложненного кариеса приводит к раннему удалению зубов и при несвоевременном протезировании – к формированию зубочелюстных аномалий. У детей при преждевременном удалении временных зубов формируются функциональные и морфологические нарушения челюстей. Поэтому при выборе консервативного метода лечения периодонтитов врач должен учитывать сказанное.

Несмотря на большой выбор новых средств для пломбирования и медикаментозной обработки корневых каналов, лечение периодонтитов временных зубов проводят резорцин-формалиновым методом. Этот метод продолжает использоваться врачами-стоматологами периферического звена не только от незнания его пагубного действия, а больше из-за отсутствия средств на более дорогие и современные материалы, инструментарий и оборудование для эндодонтии.

Резорцин-формалиновый метод был предложен Л. Альбрехтом в 1912 г. для обезвреживания и пломбирования инфицированных зубов. Метод приобретал все большее количество сторонников не только из-за прекращения болей: как считали и продолжают считать многие врачи, в этом случае не



нужно проходить корневые каналы. Проведенные исследования по изучению эффективности лечения данным методом постоянных зубов показали, что отрицательные результаты лечения наблюдаются в 75 % случаях [2, 3]. Поэтому отношение к резорцин-формалиновому методу должно быть решительно пересмотрено. Это обусловлено, во-первых, большим процентом осложнений в отдаленные сроки после лечения, во-вторых, формальдегид, являющийся действующим началом формалина, обладает токсическим, мутагенным и канцерогенным действием.

В значительной степени успех лечения периодонтитов зависит и от выбора препарата для ирригации корневых каналов. Многие препараты, применяемые у взрослых, применять у детей не рекомендуется в связи с их выраженным раздражающим действием на ткани периодонта. Но микрофлора инфицированного канала достаточно разнообразна: 63,6 % составляет облигатно-анаэробная микрофлора, а 36,4 % – факультативно анаэробные возбудители. Среди выявленных микроорганизмов имеются штаммы *Actinomyces* – 22,7 %, *Propionibacterius* – 18,2 %, *Streptococcus* – 13,6 %, *Staphylococcus* – 4,6 %, *Porphyromonas gingivalis* – 4,6 % и грамотрицательные энтеробактерии. Причем эта микрофлора заполняет и дентинные каналы, что может привести к неэффективности эндодонтического лечения [4].

Целью нашего исследования явился анализ лечения хронического гранулирующего периодонтита зубов у детей с использованием различных пломбировочных материалов для корневых каналов.

**Материал и методы.** Проведено обследование и лечение 30 детей в возрасте от 1,5 до 5 лет. После рентгенологического исследования проводили лечение хронического гранулирующего периодонтита временных зубов в два, а при необходимости в три посещения. Это зависело от психоэмоционального состояния ребенка, соматического статуса и выраженности клинических симптомов, по показаниям назначалась общая терапия (при обострении процесса – десенсибилизирующая, антибактериальная).

В зависимости от выбранного местного лечения дети были разделены на три группы по 10 в каждой: 1-я – дети, которым проводилось лечение резорцин-формалиновым методом; 2-я – дети, которым проводили лечение с использованием твердеющей пасты иодент; 3-я – дети, которым проводили лечение с использованием нетвердеющей пасты иодент.

Применение паст для пломбирования корневых каналов на основе гидроокиси кальция во временных зубах не оправдано в

связи с тем, что у детей процессы резорбции преобладают над процессами костеобразования. Препарат иодент был выбран в связи с его доступностью к применению, а также с его качественным составом, который не только оказывает антибактериальное действие, но и воздействует на грануляционную ткань и стимулирует защитные свойства периапикальных тканей, иными словами, обладает выраженным бактерицидным эффектом и ускоряет ликвидацию воспалительного процесса.

После препарирования кариозной полости, с тщательным удалением всего размягченного дентина, проводили эндодонтическую, медикаментозную обработку корневых каналов. Лечение проводили в два посещения. Детям 1-й группы в первое посещение оставляли герметическую повязку с резорцин-формалиновой жидкостью на 2–3 дня, затем пломбировали корневые каналы резорцин-формалиновой пастой. Детям 2-й и 3-й групп под герметическую повязку оставляли турунду с хлоргексидина биглюконатом (0,05 % -ным) и в дальнейшем пломбировали корневые каналы твердеющей и нетвердеющей пастами иодент. Качество пломбирования корневых каналов проверяли рентгенологически. Для ирригации корневых каналов использовали перекись водорода поочередно с гипохлоритом натрия. Благодаря кратковременному, но выраженному эффекту пенообразования при смешении данных веществ происходило механическое вымывание тканевых остатков и микроорганизмов из каналов. В качестве препарата под герметическую повязку был выбран хлоргексидина биглюконат, так как он устраняет 100 % *Streptococcus mutans* и 78 % анаэробных микроорганизмов, имеет дезинфицирующий эффект относительно бактерий, находящихся в дентинных каналах, а также противогрибковый эффект относительно *Candida albicans*. Хлоргексидин может быть использован для краткосрочного временного заполнения корневых каналов. Фактически данный препарат подавляет микробную активность *in vivo* в течение 48 часов после применения.

**Результаты.** Эффективность применяемых лечебных препаратов оценивали по нескольким параметрам:

- наличию болевой реакции после наложения герметической повязки;
- длительности и выраженности постпломбировочных болей;
- стоматологическому статусу и рентгенологической ситуации через 3, 6 и 12 месяцев после лечения (таблица).

У детей 1-й группы присутствовал достаточно выраженный болевой синдром после

*Эффективность лечения детей с хроническим*

Группа	Критерий			
	Наличие болевой реакции после наложения герметической повязки	Длительность и выраженность постпломбировочных болей	стоматологический статус	
			через 3 мес	через 6 мес
1-я	В течение 30–40 мин	От 2 до 24 часов, иногда выраженные	Без признаков обострения процесса	У 4 детей повторное обострение процесса (образование свища)
2-я	Нет	30–60 мин, невыраженные боли	То же самое	Без признаков обострения процесса
3-я	Нет	Нет	»	То же самое

наложения герметической повязки, а также после пломбирования корневых каналов, причем болевая реакция была выражена, что требовало назначения болеутоляющих средств. Это факт негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии ребенка и ухудшает психологический контакт ребенка с врачом. Осложнения после проведенного лечения резорцин-формалиновым методом возникло у 7 детей, наблюдалось обострение клинической картины заболевания, увеличение очага деструкции в костной ткани, что у 3 детей потребовало радикального хирургического вмешательства (удаления зуба).

У детей 2-й и 3-й групп болевой синдром после наложения герметической повязки не наблюдался. Лишь у детей 2-й группы отмечались незначительные болевые ощущения после пломбирования корневых каналов.

В первые 3 месяца диспансерного наблюдения не выявлено субъективных и объективных изменений со стороны тканей периодонта. Первые признаки изменений появились в 1-й группе детей через 6 месяцев от начала лечения: у 4 детей возникло обострение хронического процесса, которое потребовало дополнительного эндодонтического вмешательства, а через 12 месяцев у 3 детей этой группы из-за аналогичных изменений было проведено хирургическое вмешательство. У детей 2-й и 3-й групп наблюдалось обострение процесса через 12 месяцев с момента лечения соответственно у 2 и 4 детей.

Анализ рентгенологической картины показал, что у детей 1-й группы деструктивные процессы костной ткани увеличивались, несмотря на проведенное консервативное лечение. Это отражалось в клинической картине заболевания.

У детей 3-й группы на рентгенологических снимках наблюдалось значительное вымывание пломбировочного материала из корневых каналов, что требовало проведения повторных эндодонтических вмешательств. Таким образом, нетвердеющий пломбировочный материал следует применять в зубах, которым до смены осталось 2–3 года.

Наилучшие результаты наблюдались у детей 2-й группы, что подтверждалось данными рентгенологического исследования: уменьшался очаг деструкции, не происходило ускорения резорбции корней зубов.

Следует отметить, что при лечении резорцин-формалиновым методом деструктивный процесс, локализующийся в области бифуркации корней, не только не стабилизировался, а наблюдалась его тенденция к прогрессированию, чего не происходило при лечении с применением иодента.

#### **Выводы**

В результате лечения детей с хроническим гранулирующим периодонтитом временных зубов процент осложнений после применения резорцин-формалинового метода составил 70 %. На наш взгляд, отноше-

*гранулюючим періодонтитом*

оценки		рентгенологическая ситуация	
через 12 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
У 3 детей были удалены зубы из-за обострения процесса	Картина деструкции костной ткани без изменений	У 4 детей увеличение очага деструкции костной ткани и усиление патологической резорбции корней зубов	У 3 детей увеличение очага деструкции костной ткани и вовлечение в процесс зачатков постоянных зубов
У 2 детей повторное обострение процесса	Некоторое уменьшение очага деструкции костной ткани	Уменьшение деструктивных процессов, не наблюдается увеличения патологической резорбции корней. Пломбировочный материал в пределах корня зуба	Уменьшение деструктивных процессов, рассасывание пломбировочного материала происходит параллельно с резорбцией корней; у 2 детей увеличение очага деструкции костной ткани
У 4 детей обострение процесса	То же самое	Уменьшение деструктивных процессов, но наблюдается рассасывание пломбировочного материала, при этом часть корневого канала рентгенологически «пустая»	У 4 человек увеличение деструктивных процессов, у остальных – вымывание пломбировочного материала из корневых каналов

ние к резорцин-формалиновому методу лечения периодонтитов должно быть изменено, что обусловлено негативным действием формалина на организм и большим количеством осложнений в отдаленные сроки лечения. По нашему мнению, на современном рынке

пломбировочных материалов имеется достаточное количество препаратов для корневых пломб, в которых не содержится формалин или содержится в минимальных количествах и которые могут быть применены в детской практике.

### Литература

1. Масний З.П., Сай В.Г. Динаміка ускладнень карієсу у дітей дошкільного віку. «Наукова естафета юбіляра»: Тези докл. наук. конф. ін-ту, присвяченої 70-річчю професора П.Т. Максименка. Полтава, 1992: 117–118.
2. Виноградова Т.Ф. Диспансеризация детей у стоматолога. М.: Медицина 1988: 256.
3. Боровских Е.В., Свистунова И.А., Кочергин В.Н. Да или нет резорцин-формалиновому методу. Клин. стоматология 1997; 3: 16–18.
4. Боровский Е.В. Проблемы эндодонтического лечения. Клин. стоматология 1997; 1: 5–8.

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ПЛОМБУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГРАНУЛЮЮЧОГО ПЕРІОДОНТИТУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ

*О.Г. Денисова*

Дана порівняльна характеристика ефективності застосування пасти «Іодент» (тужавіюча і нетужавіюча) та резорцин-формалінової пасти при лікуванні хронічного гранулюючого періодонтиту тимчасових зубів у дітей.

**Ключові слова:** *гранулюючий періодонтит, резорцин-формалінова паста, іодент.*

### THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF DIFFERENT STOPPING MATERIALS FOR ROOTS CHANNELS AT TREATMENT OF CHRONIC GRANULATING PERIODONTITIS OF TEETH AT CHILDREN

*O.G. Denisova*

The comparative characteristic of efficiency of application «Iodent» (hardening and not hardening) in comparison with resorcin-formalin paste is given at treatment of a chronic granulating periodontitis of a temporary teeth at children.

**Key words:** *granulating periodontitis, resorcin-formalin paste, Iodent.*

*Поступила 12.09.06*

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

### ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ

*Л.В. Подризгало, А.Д. Лозовой\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\* Харьковский национальный университет радиоэлектроники*

Приведены результаты изучения особенностей образа жизни 141 студента. Установлены основные нарушения образа жизни, выделены факторы риска для здоровья, к числу которых отнесены нарушения режима питания, распространенность вредных привычек. Подтверждено, что большинство респондентов имеют достаточный уровень знаний о факторах управления здоровьем. Сделан вывод о необходимости организации целевых программ, направленных на оптимизацию здоровья молодежи.

**Ключевые слова:** образ жизни, факторы управления здоровьем, студенты.

В настоящее время проблема образа жизни современной молодежи является одной из краеугольных при изучении состояния здоровья данной группы населения. Общеизвестно, что образ жизни почти наполовину определяет здоровье человека, является комплексным отображением состояния морфофункционального развития [1]. С образом жизни связывают такие понятия, как уровень жизни (структура, уровень материальной обеспеченности из расчета на человека), качество жизни, стиль жизни (психологические, индивидуальные особенности поведения), уклад жизни (национальный, общественный порядок, быт, культура) [2].

Среди ведущих факторов образа жизни, которые отрицательно влияют на здоровье, следует назвать такие: курение, неправильное питание, злоупотребление алкоголем, вредные условия работы, стрессы, гиподинамия, плохие материально-бытовые условия, употребление наркотиков; нестабильная, неполная или многодетная семья; чрезмерный уровень урбанизации и т. д. [2, 3]. В соответствии с действующими законодательными и нормативными актами формирование здорового образа жизни является одной из важнейших составляющих сохранения здоровья [4, 5].

А.В. Беляева [6] сообщает, что активный отдых, физкультура и спорт не являются, к сожалению, ведущими факторами досуга студентов. Довольно значительную и очень сильную усталость к концу дня испытыва-

ют более 70 % студентов, не занимающихся физическими упражнениями. Значительно меньше этот показатель у студентов, которые регулярно занимаются ими. Анализ вовлеченности в физическую культуру и спорт показывает, что в 69 % случаев наиболее типичным является сочетание, в котором одновременно присутствуют «радость, получаемая от движений», «укрепление здоровья», «улучшение физического состояния» и «уверенность в своих силах».

Повышенные требования к адаптационным возможностям лиц молодого возраста, вызванные современной социально-экономической ситуацией, обуславливают необходимость совершенствования профилактической помощи. Часто лица молодого возраста недооценивают возникающие у них астенические нарушения, рассматривая их как «малосущественный временный эпизод». При изучении состояния здоровья студентов младших курсов установлена широкая распространенность астенических состояний, для профилактики которых требуется широкая комплексная оздоровительная и профилактическая работа [7].

В.П. Зайцев и С.И. Крамской, оценивая состояние здоровья студентов высшего учебного заведения, отмечают наличие высокой заболеваемости данной категории населения, причем количество лиц, имеющих 2–5 заболеваний и дефектов, с каждым годом возрастает [8]. Решение данной проблемы авторы видят в формировании здорового образа жизни

ни студентов, важное место в котором должны занимать физическое воспитание и спорт.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей образа жизни у 141 студента в возрасте  $(19,11 \pm 0,12)$  лет.

**Материал и методы.** Все участники исследования являлись студентами одного из высших учебных заведений г. Харькова. Реализация поставленной цели осуществлялась с помощью разработанных нами анкет, в состав которых были включены вопросы по основным компонентам образа жизни, причем респондентам сразу предлагались варианты выбора ответа на поставленные вопросы. В случае если предлагаемые варианты не устраивали респондентов, они могли указать свой вариант ответа на вопрос. Для соблюдения биоэтических требований анкетирование было анонимным, участники лишь указывали свою дату рождения и дату обследования. Паспортный возраст определялся с использованием таблицы А.И. Пахомычева [9]. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью комплекта прикладных программ [10].

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные позволяют утверждать, что компоненты образа жизни большинства студентов в основном соответствуют гигиеническим рекомендациям. Так, наличие трехразового режима питания отметили  $(60,99 \pm 4,11)$  % опрошенных, что достоверно превышает ( $p < 0,05$ ) удельный вес студентов, сообщивших о двух- и четырехразовом питании, – соответственно  $(21,28 \pm 3,45)$  и  $(23,40 \pm 3,57)$  %. То есть более чем три четверти обследованных выдерживают кратность питания. Среди обследованного контингента практически не было лиц, которые питаются один раз в день, их доля составила  $(1,42 \pm 1,00)$  %.

Хотя распределение режима питания по кратности может быть оценено как близкое к оптимальному, вызывает серьезные опасения тот факт, что интервалы между приемами пищи чаще всего не соблюдаются. Особенно это касается временного промежутка между завтраком и обедом, составляющего в среднем  $(7,5 \pm 0,24)$  ч, в то же время интервал между обедом и ужином составлял  $(4,41 \pm 0,11)$  ч, что позволяет говорить о достоверном удлинении временного промежутка между первым и вторым приемом пищи ( $p < 0,01$ ) относительно интервала между вторым и третьим. Это сочетается с имеющимися в литературных источниках сведениями о влиянии особенностей пищевого поведения подростков на пищевой статус [11] и позволяет считать диспропорцию режима питания одним из факторов риска нарушения здоровья. Обнаруженные особенности режима пи-

тания студентов свидетельствуют, что студенты пропускают полноценный прием пищи во время пребывания в учебном заведении. Это негативно отражается на их функциональном состоянии, снижает уровень работоспособности и адаптационные возможности и повышает риск развития донозологических состояний системы органов пищеварения.

Учитывая важность ночного сна для отдыха и восстановления сил, мы изучили продолжительность данного компонента образа жизни. Было установлено, что  $(73,05 \pm 3,74)$  % участников исследования спят 6–8 часов в сутки, продолжительность более 8 часов отметили  $(17,02 \pm 3,16)$  % респондентов, а менее 6 часов еще меньше:  $(9,93 \pm 2,52)$  % опрошенных. Удельный вес первой подгруппы достоверно ( $p < 0,01$ ) превышает таковой как второй, так и третьей, что дает основание считать, что у большинства студентов время отдыха в основном соответствует гигиеническим требованиям и обеспечивает восстановление функциональных возможностей.

Учитывая системообразующий характер влияния на здоровье такого компонента, как занятия, мы изучили продолжительность самостоятельной учебы (подготовки к университету). Было установлено, что  $(53,90 \pm 4,20)$  % респондентов занимаются в среднем менее трех часов в день,  $(31,91 \pm 3,93)$  % указали на длительность в пределах 3–4 часов, а у  $(6,38 \pm 2,06)$  % респондентов самостоятельная учеба занимает более четырех часов ежедневно. Чуть более двух процентов респондентов отметили, что вообще не готовятся к учебе. Проведенное исследование подтвердило достоверные отличия между выделенными подгруппами по длительности самостоятельных учебных занятий ( $p < 0,01$ ). Такой баланс времени, занимаемый учебным компонентом режима дня, позволяет предполагать существенное влияние учебной нагрузки на организм студентов, поскольку, принимая во внимание среднюю продолжительность учебных занятий в университете (порядка шести часов), «учебный день» среднего студента занимает примерно 8–10 часов, способствуя сокращению продолжительности других компонентов повседневной жизни.

Свободное время – еще один важный компонент образа жизни, изученный в нашем исследовании. Свободное время является одним из важных факторов всестороннего развития человека, не менее значимым условием формирования производительных сил, чем время, непосредственно затрачиваемое на труд [12–14]. Считают, что важное значение имеет предназначение свободного вре-



мени для развития физического и духовного потенциала, склонностей и способностей человека, а также для удовлетворения социальных потребностей [13, 14].

С социологической точки зрения главным предназначением свободного времени является отдых, восстановление затраченных физических и умственных возможностей, развитие индивидуальных способностей. Причем отмеченные функции могут воплощаться в разнообразные виды деятельности таким образом, что одно и то же ее направление одновременно есть способом реализации функций, связанных и с отдыхом, и с развитием [14].

Установлено, что первое ранговое место в досуге занимает персональный компьютер,  $(39,01 \pm 4,11) \%$  респондентов отметили именно его как занятие во время отдыха. Позитивным фактом, на наш взгляд, является то, что занятия физической культурой и спортом занимают второе место по распространенности –  $(26,24 \pm 3,71) \%$ . Достаточно близкие по распространенности места занимают такие способы времяпровождения, как «просто отдых (сидение, лежание, ничегонеделание)» –  $(9,93 \pm 2,52) \%$ , «дополнительная работа с целью заработка» –  $(9,22 \pm 2,44) \%$  и «чтение» –  $(8,51 \pm 2,35) \%$ .

Посещение развлекательных заведений (кафе, баров, дискотек) и просмотр телевидения менее популярны у респондентов, их удельный вес занимает соответственно  $(5,67 \pm 1,95)$  и  $(4,96 \pm 1,83) \%$ . Полученные нами результаты в определенной мере сочетаются с данными комплексного социологического исследования, посвященного особенностям образа жизни подростков крупного современного города [3].

Это позволяет говорить о преобладании пассивных видов отдыха в свободном времени молодежи, на их долю приходится более двух третей видов занятий, что способствует распространенности гиподинамии и должно быть истолковано как еще один фактор риска развития донологических нарушений здоровья.

Распространенность вредных привычек (курение, употребление алкоголя) является еще одним важным фактором оценки образа жизни. В нашем исследовании установлено подавляющее преобладание респондентов, которые не курят, –  $(82,27 \pm 3,22) \%$ , что достоверно превышало ( $p < 0,01$ ) удельный вес периодических и постоянных курильщиков, составивших соответственно  $(12,06 \pm 2,74)$  и  $(5,67 \pm 1,95) \%$ .

Что касается присутствия спиртных напитков в повседневной жизни молодежи, то здесь ситуация несколько хуже. Практиче-

ски каждый третий респондент заявил, что не употребляет алкоголь –  $(29,08 \pm 3,82) \%$ , доля лиц с ежедневным употреблением – менее одного процента, в той или иной степени о регулярном потреблении спиртных напитков сообщили около 70 % респондентов. Из них чуть меньше половины участников –  $(47,52 \pm 4,21) \%$  отметили эпизодическое употребление (один–два раза в месяц),  $(20,57 \pm 3,40) \%$  указали на употребление один–два раза в неделю, а  $(2,13 \pm 1,22) \%$  – более трех раз в течение недели.

Полученные данные позволяют выделить вредные привычки в качестве еще одного существенного фактора риска для здоровья молодежи. В [11] ранняя алкоголизация подростков признается наиболее значимой причиной нарушений психического здоровья.

Занятия физической культурой и спортом являются средством сохранения и оптимизации здоровья молодежи, а особенности данного вида деятельности дают важную информацию, позволяющую оценить образ жизни. В обследованном коллективе длительность занятий достаточно высока,  $(47,52 \pm 4,21) \%$  занимаются более четырех часов в неделю,  $(42,55 \pm 4,16) \%$  уделяют этому виду занятий от одного до трех часов. Исходя из возрастнополовой структуры обследованного контингента, естественным является преобладание силовых упражнений:  $(43,97 \pm 4,18) \%$  респондентов занимаются в тренажерных залах,  $(19,15 \pm 3,31) \%$  посещают спортивные секции,  $(23,40 \pm 3,57) \%$  предпочитают заниматься самостоятельно. К сожалению, социально-экономическая обстановка в обществе повлияла на возможность выбора мест занятий, практически отсутствуют в анкетах указания на занятия плаванием, бассейн как место дополнительных занятий отметили лишь  $(1,42 \pm 1,00) \%$  респондентов.

В рамках проводимого исследования участникам было предложено оценить свое собственное здоровье. Это позволяет расширить проводимую оценку за счет дополнения понятия «образ жизни» дефиницией «субъективное здоровье», рассматриваемой как субъективное ощущение благополучия или неблагополучия в организме. Согласно рекомендациям ВОЗ, такая оценка носит прогностический характер и является важным инструментом оценивания [1]. Подавляющее большинство поставили себе оценки «хорошо» –  $(55,32 \pm 4,19) \%$  и «удовлетворительно» –  $(36,17 \pm 4,05) \%$ , плохих оценок практически не было, но имелась часть студентов, которые испытывали затруднения с самооценкой здоровья, –  $(7,80 \pm 2,26) \%$ .

При определении возможных причин нарушения здоровья большинство респонден-

тов –  $(43,97 \pm 4,18)$  % определило нерациональный режим дня как ведущую причину ухудшения, следующие ранговые места занимают нарушения питания –  $(26,24 \pm 3,71)$  % и учебные перегрузки –  $(21,28 \pm 3,45)$  %. Низкая двигательная активность как причина нарушения здоровья отмечена  $(4,96 \pm 1,83)$  % респондентов, около пяти процентов участников выделили другие причины. На наш взгляд, это является косвенным подтверждением достаточно эффективной санитарно-просветительной работы среди молодежи по формированию сознательного отношения к своему здоровью и образу жизни, поскольку в основном подтверждает умение студентов выделить факторы риска, существующие в их повседневной жизни.

Также достаточно высоко могут быть оценены знания студентов относительно факторов сохранения здоровья и инструментов управления ими. Подавляющее большинство респондентов –  $(60,28 \pm 4,12)$  % считают, что для сохранения здоровья необходим комплексный подход и использование различных факторов. Занятия физической культурой и спортом как основной способ сохранения здоровья отметили  $(22,70 \pm 3,53)$  % опрошенных,  $(10,64 \pm 2,60)$  % отдали предпочтение рациональному питанию, а  $(7,80 \pm 2,26)$  % – отсутствию вредных привычек. То есть большинство респондентов имеют достаточные теоретические знания о здоровом образе жизни, способах сохранения здоровья. С учетом выявленных факторов риска сложившаяся ситуация должна быть оценена как требующая создания определенных

условий и возможностей для практической реализации теоретических знаний.

#### Выводы

Проведенное исследование позволило установить определенные особенности образа жизни современной учащейся молодежи. К числу благоприятных факторов должны быть отнесены: оптимальная кратность приемов пищи; достаточная длительность ночного сна; низкая распространенность курения; наличие дополнительных занятий физической культурой в свободное время; достаточно высокая самооценка состояния здоровья; информированность молодежи по вопросам здоровья и образа жизни.

К числу факторов риска следует отнести: несоблюдение интервалов между приемами пищи, пропуск полноценного приема пищи в период нахождения в учебном заведении; гиподинамию, обусловленную преобладанием пассивных видов отдыха в свободное время и особенно работой на персональном компьютере; регулярное употребление алкоголя.

Образ жизни большинства респондентов следует считать промежуточным между здоровым и нездоровым, что в условиях современной социально-экономической и экологической обстановки повышает вероятность развития донозологических состояний из-за снижения потенциала адаптационных возможностей. Необходимым условием осуществления комплексной профилактики является разработка и внедрение в практику комплексных оздоровительных программ, направленных на развитие благоприятных факторов и лимитирование факторов риска.

#### Литература

1. Здоровье-21. Основы политики здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. ВОЗ, Европейское региональное бюро. Копенгаген, 1998. 220 с.
2. Яременко О., Балакірева О., Бутенко Н. та ін. Роль засобів масової інформації та інших джерел у формуванні здорового способу життя молоді. К.: Укр. ін-т соц. досліджень, 2000. 111 с.
3. Підліток у великому місті: фактори та механізми соціалізації. Під ред. Л.Г. Сокурянської. Харків, 2000. 207 с.
4. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» зі змінами і доповненнями в редакції 2002 р. № 4004-ХІІ, 24.02.1994.
5. Закон України «Про охорону дитинства», 2001 р. № 2402 от 26.04.2001.
6. Беляева А.В. Физкультурно-оздоровительная активность студентов педагогического ВУЗа. Здоровье и физическое воспитание детей: Матер. Всерос. научн.-практ. конф. М., 2003: 17–19.
7. Лебедев М.А., Палатов С.К., Фадеев А.С. Клинико-эпидемиологическое и катamnестическое исследование астенических расстройств у лиц молодого возраста. Современный подросток: Матер. конф. М., 2001: 220–222.
8. Зайцев В.П., Крамской С.И. Здоровье студентов технического высшего учебного заведения. Гигиена и санитария 2003; 2: 46–48.
9. Методика исследования и оценки физического развития индивидуума и коллектива: Метод. указания. Сост.: М.В. Кривоносов, Л.В. Подригало, А.Н. Ромаева и др. Харьков: ХМИ, 1991. 44 с.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
11. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 392 с.
12. Свободное время и духовное богатство личности: Матер. конф. Минск, 1993. 362 с.

13. Стайков З., Петков К., Цонев С. Моделиране и прогнозиране на работного и свободното време. Варна, 1976. 104 с.

14. Sevcikova L., Lipkova V. Pokus o zhodnotenic rezimu dna a celkovej zataze dvoch suborov ziaikov ZC. Cs. hyg. 1982; 27, 6: 354–360.

#### ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СПОСОБУ ЖИТТЯ СТУДЕНТСЬКОЇ МОЛОДІ

*Л.В. Подрігало, О.Д. Лозовий*

Наведені результати вивчення особливостей способу життя 141 студента. З'ясовані основні порушення способу життя, виділені чинники ризику для здоров'я, до яких віднесено порушення режиму харчування, розповсюдженість шкідливих звичок. Підтверджено, що більшість респондентів мають достатній рівень знань щодо факторів керування здоров'ям. Зроблено висновок про необхідність організації цільових програм, спрямованих на оптимізацію здоров'я молоді.

**Ключові слова:** спосіб життя, фактори керування здоров'ям, студенти.

#### STUDYING PECULIARITIES OF STUDENT YOUTH MODE OF LIFE

*L.V. Podrigalo, A.D. Lozovoy*

The results of the study of peculiarities of mode of life for 141 students are given. The main violations of mode of life are determined, risk factors for health are chosen, including violations of regimen of nutrition, prevalence of bad habits. It is proved that majority of respondents has a sufficient level of knowledge about factors of health control. The conclusion about necessity of purpose programs organization directed at optimization of young people's health is made.

**Key words:** mode of life, factor of health control, students.

*Поступила 05.09.06*

# ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

## ВПРОВАДЖЕННЯ КРЕДИТНО-MОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ХАРКІВСЬКОМУ ДЕРЖАВНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ: ДОСВІД, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ

**В.М. Лісовий, В.А. Капустник, М.О. Міхалін, Л.В. Лебідь**

*Харківський державний медичний університет*

Висвітлюються питання впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу в Харківському державному медичному університеті. Підіймаються проблеми і задачі, які необхідно вирішувати в подальшому, з урахуванням необхідності реформування вищої медичної освіти в Україні.

**Ключові слова:** університет, навчальний процес, кредитно-модульна система.

Основними вимогами до сучасної медичної освіти є відповідність потребам галузі і суспільства за якістю підготовки і кількістю спеціалістів, ефективність співвідношення ресурсів, що вкладаються, до результату, зв'язок між традиційною освітою та інноваціями, конкурентоздатність на основі стандартів якості та безперервність процесу навчання.

Питання якості вищої освіти підіймалися практично на всіх нарадах міністрів освіти провідних європейських країн (березень 2001 р., м. Саламанка; вересень 2003 р., м. Берлін) [1, 2]. У Комюніке конференції міністрів освіти (2005 р., м. Берген) записано, що основна відповідальність за забезпечення якості навчання лежить на кожному з вузів [3].

Якість освіти – це сукупність властивостей та характеристик освітнього процесу, що дають можливість формувати такий рівень професійної компетентності, який задовольняє потреби громадян, підприємств, організацій, суспільства й держави в цілому. Якість вищої освіти, безумовно, має визначальне значення для успішного розвитку будь-якої країни. Рівень інтелектуального потенціалу країни є похідною від якості вищої освіти і найважливішим фактором економічної і політичної самостійності держави, її розвитку.

Якість освітнього процесу визначають декілька складових, основними з них є наступні [4]:

- особистісні якості викладача та студента;
- навчальні матеріали;
- методи навчання;
- контроль і управління процесом освіти;

- засоби навчання;
- соціальне, технологічне, політичне середовище.

Отже, головним завданням реформування вищої медичної освіти є підвищення якості підготовки медичних кадрів шляхом введення ефективної системи організації навчального процесу й передусім шляхом впровадження нових технологій його організації. До них слід віднести такі:

- кредитно-модульну систему організації навчального процесу;
- збільшення ваги самостійної роботи;
- акцент на практичну клінічну підготовку на 4–6-му курсах;
- нову систему рейтингової оцінки знань студентів;
- модульний контроль якості їхньої підготовки;
- ліцензійні іспити за базовими і клінічними дисциплінами: Крок-1, Крок-2 і Крок-3;
- практично-орієнтовані державні іспити;
- орієнтацію на кінцеві вимоги – ОКХ Держстандарту вищої медичної освіти.

Затверджена багатопланова система заходів щодо реалізації положень Болонської декларації у вищій медичній та фармацевтичній освіті й науці, визначені базові заклади з координації робіт за реалізацією положень цієї декларації; ректорів вищих медичних навчальних закладів зобов'язали розробити конкретні плани й заходи щодо діяльності в напрямі інтеграції до Європейського освітнього та наукового простору [5].

Діяльність Харківського державного медичного університету з упровадження кре-

дитно-модульної системи постійно і послідовно координується упродовж останніх двох років наступними документами:

- наказом Міністерства освіти і науки від 23.01.2004 р. № 49 «Про затвердження Програми дій щодо реалізації положень Болонської декларації в системі вищої освіти і науки України на 2004–2005 р.»;

- наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22.03.2004 р. № 148 «Про заходи щодо реалізації положень Болонської декларації в системі вищої медичної та фармацевтичної освіти»;

- наказом Міністерства охорони здоров'я України від 31.01.2005 р. № 52 «Про затвердження та введення нового навчального плану підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня «спеціаліст» кваліфікації «лікар» у вищих навчальних закладах III–IV рівнів акредитації України за спеціальностями «лікувальна справа», «педіатрія», «медико-профілактична справа»,

а також документами ХДМУ, а саме:

- Інструкцію про створення методичної документації по забезпеченню кредитно-модульного навчання студентів (вересень 2005 р.);

- Тимчасовою інструкцією з оцінювання навчальної діяльності при впровадженні кредитно-модульної системи організації навчального процесу (вересень 2005 р.);

наказами:

- Про заходи впровадження в університеті в 2005–2006 навчальному році засад Болонського процесу та реалізації навчального плану підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня;

- Про внесення змін до структури та складу профільних методичних комісій ХДМУ;

- Про створення координаційних комісій факультетів щодо впровадження Болонського процесу, призначення відповідальних координаторів ECTS кафедр та кураторів ECTS академічних груп перших курсів факультетів;

- Про порядок ліквідації поточної та підсумкової модульної академічної заборгованості в умовах кредитно-модульної організації навчального процесу.

Було прийнято план заходів щодо впровадження в ХДМУ в 2005–2006 навчальному році засад Болонського процесу та реалізації навчального плану 2005 р. (серпень 2005 р.), та рішення «Про діяльність Координаційної ради університету щодо впровадження кредитно-модульної системи навчального процесу та методів оцінювання знань і умінь, набутих студентами на засадах ECTS рейтингу» (грудень 2005 р.).

Проведена велика робота з перепідготовки викладачів. Всі вони підвищили кваліфікацію за програмою «Вища медична освіта й

Болонський процес»; приймали участь у міжнародних конференціях, семінарах; пройшли стажування науково-педагогічних кадрів. Для викладачів був організований постійно діючий науково-методичний семінар. Усі завідувачі кафедр перших курсів і доценти, які відповідають за навчальну роботу, підвищили кваліфікацію в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця (м. Київ). Значно активізувалась робота навчально-методичних нарад кафедр (щорічно проводилось 7–12 нарад, які були присвячені питанням упровадження кредитно-модульної системи). У номенклатуру справ усіх кафедр була введена папка з нормативними і навчально-методичними матеріалами з питань Болонського процесу.

Студенти університету в плані їх знайомства з особливостями кредитно-модульної системи (КМС) організації навчального процесу отримали інформаційний матеріал (основні засади Болонського процесу, КМС організації навчального процесу, індивідуальний навчальний план з переліком нормативних і вибіркового дисциплін та їх модулів, розклад навчальних занять, інформацію стосовно деталізації умов педагогічного експерименту і особливостей вивчення дисциплін у КМС організації навчального процесу (2 лекції); старости груп були ознайомлені з введенням нової обліково-звітної документації. Усього учасниками навчально-виховного процесу, які працюють у 2006–2007 навчальному році за КМС, є 1352 вітчизняних та іноземних студенти 1–2 курсів 1–4 медичних факультетів (27,74 %) та 234 науково-педагогічних працівники (32,2 %) на 21 кафедрі ХДМУ.

Підсумки проведення КМС організації навчального процесу на перших курсах медичних факультетів серед вітчизняних студентів мають таку тенденцію: скоротились пропускання занять; збільшився показник абсолютної успішності (87,07 проти 80,54 %) та зменшився показник якісної успішності (37,41 проти 45,51 %); зменшилась кількість відмінників (5 осіб – 1,13 % проти 66 осіб – 12,72 %); підвищилась кількість студентів, які навчаються на змішані оцінки («5», «4», «3») – 49,43 проти 29,48 %; зменшилась кількість студентів, які вчаться на «3» (0,23 проти 5,59 %) та які мали заборгованість (12,92 проти 19,46 %).

Результати впровадження КМС організації навчального процесу серед іноземних студентів свідчать про збільшення показника абсолютної успішності (69,4 проти 54,02 % у минулому році), зменшення показника їх неявки на ПМК, а також зменшення кількості студентів, які мали академічну заборгованість: 82 (30,6 %) проти 103 (45,98 %).



Отже, перші результати впровадження КМС організації навчального процесу у ХДМУ висвітлили наступні тенденції.

- Накопичення кількості боржників у групах F і FX та кількості боргів у одного й того ж студента – збільшення кількості студентів у «групі ризику» має прогресуючий характер.

- З'явилась група студентів, яким тричі не зарахований модуль і які не мають права на його перескладання. У зв'язку з цим виникають питання: яким чином організувати повторне вивчення модуля (за контрактом, безкоштовно), скільки разів повторно вивчати, до якого часу, коли відраховувати такого студента?

- Відбувається поступове викривлення самооцінки (недооцінка безпеки) студентів «групи ризику» завдяки захисним психологічним механізмам – боржники не поспішають перескладати модулі.

- Студенти упродовж семестру акцентують увагу на ліквідації боргів переважно з семестрових дисциплін, за якими призначається стипендія, накопичуючи борги з перехідних дисциплін, і як бути з переводом таких студентів із одного семестру на інший, з одного року навчання на наступний.

Із діючих чинних нормативних документів з організації навчального процесу слід назвати два основних: «Положення про організацію навчального процесу», яке затверджено наказом Міністерства освіти і науки України № 161 від 01.06.1993 р., і «Тимчасове положення про організацію навчального процесу в кредитно-модульній системі підготовки фахівців», яке затверджено наказом Міністерства освіти і науки України № 48 від 23.01.2004 р. Згідно з першим документом «...початок і закінчення навчання студента на конкретному курсі оформлюються відповідними (перевідними) наказами», згідно з іншим «...студент відраховується за академічну неуспішність у випадку невиконання індивідуального навчального плану, незарахованих результатів семестрових контролів трьох змістових модулів (дисциплін) або

у зв'язку з неможливістю сформувати індивідуальний план на наступний рік через незарахування йому запланованих змістових модулів». Тому виникає питання, а хто юридично визначить «можливість» або «неможливість» формування плану на наступний рік?

Наведемо досить складну послідовність формування оцінки за КМС організації навчального процесу (рисунок).

Аналіз результатів впровадження КМС організації навчального процесу в ХДМУ показав необхідність перегляду системи оцінки навчальної діяльності студентів. Доцільно методологічно й методично визначити значущість потокового (120 балів – 60 %) і підсумкового (80 балів – 40 %) модульного контролю у формуванні оцінки з дисципліни. Методика проведення навчальних занять і оцінка навчальної діяльності студентів під час потокового контролю на кожному занятті повинна бути спрямована на формування довготривалої, а не оперативної пам'яті. До речі, саме форсоване й неадекватне застосування стандартизованих методів контролю, які не відповідають цілям заняття, – одна з причин зниження успішності студентів. Анкетування студентів 1-го курсу показало: багато тестів на початку і в кінці заняття, мало розбирається матеріал.

Нагальною є також необхідність перегляду типових навчальних програм з дисциплін 1-го курсу. Це зумовлено наступними причинами: структурування ряду дисциплін на модулі не відповідає кінцевим цілям, визначеним в ОПП; кількість модулів зavelика, і відповідно великими є підсумкові модульні контролі, що значно утрудняє адміністрування їх проведення кафедрами і деканатами, створює значні труднощі для студентів при їх складанні без підготовки; переліки питань для ПМК є надто деталізованими, такими, що сумарно повністю відтворюють потоковий контроль і не формують узагальнене поняття про навчальний матеріал модуля як завершеної частини вивчення дисципліни.

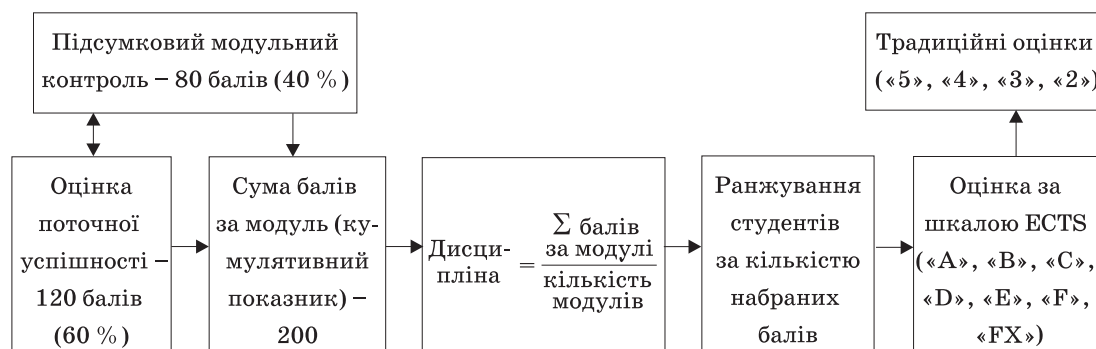


Схема формування оцінки за кредитно-модульною системою організації навчального процесу

Порівняння підсумкового контролю на 1-му курсі (II семестр) 1-го та 2-го медичних факультетів в умовах традиційної й кредитно-модульної систем (таблиця) показує збільшення навантаження на студента в умовах КМС організації навчального процесу.

купність його навчально-методичних досягнень. Це дозволить об'єктивно оцінити діяльність конкретного працівника, визначити його рейтинг, а також стимулювати кращих.

Отже, викладачі вищих медичних навчальних закладів України повинні відмови-

*Оцінювання за традиційною та кредитно-модульною системою організації навчального процесу по навчальних роках*

2004–2005	2005–2006	
Літня сесія	підсумковий модульний контроль з дисциплін	кількість модулів
<b>Іспити</b>	Анатомія людини	4
Медична і біологічна фізика	Медична і біологічна фізика	3
Ділова українська мова	Латинська мова	2
Медична біологія	Медична біологія	3
Біоорганічна хімія	Медична хімія	2
<b>Заліки</b>	Біохімія	1
Основи права	Гістологія	3
Релігієзнавство	Соціологія	1
Латинська мова	Основи психології і педагогіки	1
Іноземна мова	Іноземна мова	2
Історія медицини	Військова підготовка	1
Основи економічних теорій	Основи економічних теорій	1
Фізвиховання	Історія медицини	1
	Культурологія	1
4 іспити (3–4 дні на підготовку), 7 заліків	26 модулів, без днів підготовки	

В період реформування вищої медичної освіти на перший план виступає готовність професорсько-викладацького складу до введення нової методології кредитно-модульного навчання, оволодіння нею та вивчення ефективності новітніх технологій освіти.

Основними рисами сучасного викладача є розуміння свого професійного призначення, сприймання педагогічної діяльності як пріоритетної, здатність і готовність до постійного перенавчання і поновлення знань, умінь і навичок щодо організації навчальної діяльності; уміння розробляти й вибирати адекватні методики оцінювання, уміння адмініструвати, оцінювати результати навчання студентів та інтерпретувати їх; формування у студентів відчуття успіху та задоволення від процесу навчання.

Якщо виходити з вимог ЮНЕСКО про те, що науково-педагогічна діяльність потребує високої кваліфікації тих, хто нею займається, то доцільно внести зміни до системи атестації професорсько-викладацького складу й використовувати портфоліо викладача (портфель особистих досягнень за звітний період) як су-

тись від стереотипів традиційної професійної діяльності та сприйняти нове бачення своїх завдань.

Позитивними наслідками впровадження КМС організації навчального процесу у вищих медичних навчальних закладах, на наш погляд, є наступні:

- наближення вищої освіти в Україні до європейського рівня і реалізація ідеї: «Bringing students to Europe, bringing Europe to all students» – «Відкрити студентів для Європи, відкрити Європу для всіх студентів». Важливо, щоб процес подальшої інтеграції вітчизняної і європейської систем підготовки лікарів не був занадто форсованим і здійснювався поступово, шляхом зближення, не уніфікації, а через гармонійне поєднання вітчизняного і міжнародного досвіду;

- орієнтація навчального процесу на студента – 100 % опитування на кожному занятті, більше уваги індивідуальній і самостійній роботі, методично-обґрунтованим регулярним контрольним заходам (потоким і підсумковим), консультуванню студентів. Саме ця система дозволяє реалізувати парт-

нерські відносини між студентами і науково-педагогічними працівниками як учасниками навчально-виховного процесу;

- значне підвищення активності студентів, їх вимогливості до якості викладання дисциплін;

- стимулювання і вдосконалення процесів моніторингу за якістю медичної освіти й оцінка засвоєння студентами освітньо-професійних програм, планування наукових досліджень психолого-педагогічного спрямування;

- підвищення вимог до науково-педагогічних працівників, заохочування їх до засвоєння нових технологій, форм і методів навчання;

- створення сучасного інформаційного та навчально-методичного забезпечення викладання кожної дисципліни;

- модернізація матеріально-технічної бази.

Таким чином, у ХДМУ поступово і послідовно здійснюється комплекс заходів щодо впровадження в навчальний процес КМС організації навчального процесу.

2. Подальше підвищення якості навчального процесу є можливим за умов реалізації наступних заходів:

- уточнення нормативних документів стосовно умов відрахування студентів; переведення їх на наступний семестр, наступний рік з боргами з перехідних дисциплін; конкретизація умов ліквідації академічної заборгованості (групи F, FX);

- підготовка ефективного резерву науково-педагогічних працівників для вищих медичних навчальних закладів шляхом залучення талановитої молоді зі знанням іноземних мов, інформаційних технологій і з певними науковими здобутками. Доцільно запропонувати введення для вищих медичних навчальних закладів посади асистента-стажиста, яка не передбачена Законом України «Про вищу освіту»;

- доповнення «Положення про аспірантуру», яке сьогодні не передбачає навчальних годин для психолого-педагогічної підготовки аспіранта як майбутнього викладача, а орієнтоване лише на підготовку науковця.

Позитивне вирішення цих питань, безумовно, буде сприяти поліпшенню якості вищої медичної освіти в Україні на етапі її реформування.

### Література

1. Пидаев А.В., Передерий В.Г. Болонский процесс в Европе. Одесса: Изд. ОГМУ, 2004. 192 с.
2. Створення загальноєвропейського простору вищої освіти: Комюніке конференції міністрів, відповідальних за вищу освіту, 19–20 вересня 2003 р. Берлін, 2003.
3. Загальноєвропейський простір вищої освіти – досягнення цілей: Комюніке конференції міністрів країн Європи, 19–20 травня 2005 р. Берген, 2005.
4. Булах І.С., Волосовець О.П., Вороненко Ю.В. та ін. Система управління якістю медичної освіти в Україні. Дніпропетровськ, АРТ-ПРЕС, 2003. 212 с.
5. Наказ МОЗ України № 148 від 22.03.2004 р. Про заходи щодо реалізації положень Болонської декларації в системі вищої медичної та фармацевтичної освіти.

### ВНЕДРЕНИЕ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В ХАРЬКОВСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ: ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

**В.Н. Лесовой, В.А. Капустник, М.А. Михалин, Л.В. Лебедь**

Подводятся итоги внедрения кредитно-модульной системы организации учебного процесса в Харьковском государственном медицинском университете. Поднимаются проблемы и задачи, которые необходимо решать в дальнейшем в этом направлении, с учетом необходимости реформирования высшего медицинского образования в Украине.

**Ключевые слова:** университет, учебный процесс, кредитно-модульная система.

### INTRODUCTION OF CREDIT TRANSFER SYSTEM FOR STUDYING PROCESS IN KHARKOV STATE MEDICAL UNIVERSITY: EXPERIENCE, PROBLEMS, PERSPECTIVES

**V.N. Lesovoy, V.A. Kapustnik, M.A. Mychalin, L.V. Lebed**

In this article experience of introduction of credit-module (credit transfer) system of studying process organization in Kharkov State Medical University is summarized. Problems and tasks for future steps in this direction are issued, taking into account the need of reforms for higher medical education in Ukraine.

**Key words:** university, studying process, credit transfer system.

Поступила 03.10.06

## ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

*Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Г.О. Сирова*

*Харківський державний медичний університет*

Показано, що викладання фармакології на сучасному етапі має ряд особливостей. Значна увага приділяється викладачами кафедри індивідуальній роботі зі студентами. Лише при раціональному поєднанні різних форм викладання і методів контролю знань можна досягти успіхів при вивченні фармакології.

**Ключові слова:** фармакологія, дисципліна, викладання.

Фармакологія є однією з базових дисциплін. Саме на фармакології можна прослідити міждисциплінарну інтеграцію: для успішного засвоєння знань з фармакології необхідні фундаментальні знання з біології, анатомії, нормальної фізіології, латинської мови та ін. Разом з тим фармакологія є важливою ланкою у вивченні клінічних дисциплін, складаючи експериментально-теоретичне підґрунтя фармакотерапії. Від того, наскільки якісно майбутній лікар буде засвоювати програмний фармакологічний матеріал, залежить не тільки його подальше вміння правильно призначати ліки, але й формувати медичні мишлення, грамотність й професіоналізм. Тому методичною базою викладання фармакології є тісний міждисциплінарний взаємозв'язок [1].

Викладання фармакології завжди було складним процесом. В сучасних умовах навчання він ускладнюється ще й тим, що фармакологія, як наука, бурхливо розвивається, інформація швидко застаріває, з'являються нові знання з фармакокінетики й фармакодинаміки ліків. Тому лекції залишаються важливою формою викладання фармакології, але їх доцільно профілювати за факультетами. Саме на таких профільних лекціях викладається матеріал з урахуванням вимог до майбутнього спеціаліста, і саме тому вони викликають більшу зацікавленість у студентів, ніж загальні.

Складовою частиною навчального часу є практичні заняття. На них студенти-медики з притягненням теоретичного матеріалу активно вирішують ситуаційні фармакотерапевтичні задачі, відповідають на тестові завдання, виписують рецепти, працюють з колекцією лікарських препаратів і з довідковою літературою, заповнюють таблиці. Для такої роботи корисними є розроблені на кафедрі зошити для практичних занять, в яких при підготовці домашніх завдань студенти виписують рецепти на препарати за темою. Вик-

ладач на кожному занятті перевіряє наявність домашніх рецептів і правильність їх оформлення, що відбиває рівень вихідних знань студентів.

Новою формою кожного практичного заняття є використання комп'ютерного тестування за допомогою навчальних і контролюючих програм, з якими студенти у комп'ютерному класі працюють 15–20 хв. Комп'ютерне тестування може проводитися на початку або в кінці заняття для з'ясування вихідного або кінцевого рівня знань студентів і одночасно бути корисним заходом тренування до ліцензійного іспиту [2]. Відповідно до навчального плану певна кількість часу відводиться на самостійну роботу студентів, яка включає як аудиторну, так і позааудиторну форми і потребує ретельного методичного забезпечення. Особлива увага приділяється індивідуальній роботі студентів, до якої можна віднести огляд наукової літератури за конкретною темою, написання рефератів, дослідницьку роботу, завдання з використанням мережі Інтернет. Це привчає студентів до творчого підходу у навчанні, до аналізу використаної літератури, до бібліографічного пошуку, в роботі на комп'ютері за різними програмами і, безумовно, підвищує їх успішність. Багатьох студентів приваблює участь у кафедральній олімпіаді з фармакології, яка проводиться в два етапи і викликає здорове змагання. Кращі з них приймають участь у Всеукраїнській студентській олімпіаді, де захищають честь університету, одержуючи престижні місця. Про досягнення учасників олімпіад кафедра інформує всіх студентів. Найбільш зацікавлені студенти приймають участь у роботі наукового кафедрального гуртка, виконують експерименти, займаються пошуком наукової літератури, вирішенням проблемних завдань, складанням і розв'язуванням фармакологічних кросвордів. Одержані наукові дані студенти доповідають

на науково-практичних і підсумкових конференціях, публікують в матеріалах міжвузівських кворумів молодих вчених.

Класичні практичні заняття з фармакології, на яких демонструвалися досліди на тваринах, втратили свою актуальність. На кафедрі планується дати можливість студентам спостерігати фармакокінетичні і фармакодинамічні особливості дії ліків на організм тварини за допомогою спеціальних комп'ютерних програм (Pictures instead of animals). Це робиться у зв'язку з необхідністю гуманного ставлення до тварин відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директив Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), Статусу Української асоціації з біоетики та норм GLP (1992 р.), Типового положення з питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. В ході комп'ютерного експерименту слід розраховувати на формування у студентів таких необхідних для лікаря якостей, як спостережливість, вміння аналізувати та узагальнювати, переконувати в об'єктивності лікарських ефектів.

Систематизувати знання студентів допомагає проведення підсумкових занять за кожним із шести розділів курсу. Таке заняття обов'язково складається з трьох частин: написання рецептів на 4 лікарських препарати (індивідуальне завдання), вирішення тестових завдань типу Крок-1 на комп'ютері не менш ніж на 80% (підготовка до складан-

ня ліцензійного іспиту), усне опитування за матеріалом розділу. Питання обов'язково включають лекційний матеріал, а також заходи з надання невідкладної допомоги при медикаментозних отруєннях і гострих патологічних станах. Вивчення фармакології продовжується рік і закінчується іспитом, який має письмово-усний характер і відбиває головні навички та знання студентів з предмету: рецептура, класифікація, препарати та їх дія, застосування.

У зв'язку з підготовкою до роботи за Болонською системою професорсько-викладацький склад кафедри ознайомився з її методологічною основою і кредитно-модульним принципом. На базі кафедри було проведено засідання опорної кафедри, обговорено проект програми «Фармакологія» згідно з вимогами Болонської системи. Програма структурована на модулі, що складаються із змістових модулів і оцінені в балах. Іспитів Болонська система не передбачає, тому студенти повинні систематично працювати протягом навчального року, накопичувати бали, багато працювати індивідуально. Це розширить можливості їх самореалізації [3].

Таким чином, лише при раціональному поєднанні різних форм викладання і методів контролю знань можна досягти успіхів при вивченні фармакології як професійно спрямованої медичної дисципліни для нового покоління лікарів, здатних взяти на себе складну та відповідальну задачу – турботу про здоров'я кожної людини і нації в цілому.

### Література

1. *Киричек Л.Т.* Межпредметная интеграция в оптимизации преподавания фармакологии на этапе доклинического обучения в медицинском вузе. Мед. образование XII в.: Сб. науч. тр. Матер. Междунар. конф. Витебск, 2000: 152–154.
2. Фармакологія. Програма навчальної дисципліни для студентів вищих медичних закладів освіти III–IV рівнів акредитації. За ред. І.С. Чекмана. К., 2006. 75 с.
3. *Звягінцева Т.В., Киричек Л.Т., Трутаєв І.В. та ін.* Вивчаємо фармакологію (самостійна підготовка студентів). Харків, 2005. 311 с.

### ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*Т.В. Звягинцева, Л.Т. Киричек, А.О. Сырова*

Показано, что преподавание фармакологии на современном этапе имеет свои особенности. Значительное внимание преподаватели кафедры уделяют индивидуальной работе со студентами. Только при рациональном соединении различных форм преподавания и методов контроля знаний можно достичь успехов в изучении фармакологии.

**Ключевые слова:** фармакология, дисциплина, преподавание.

### FEATURES OF PHARMACOLOGY TEACHING ON MODERN STAGE

*T.V. Zvyagintseva, L.T. Kirichok, A.O. Syrova*

It was shown, that pharmacology teaching has own futures on modern stage. The chair teachers devote special attention to individual work with students. Only by rational combination of the different teaching forms and the methods of knowledge control it is possible to achieve the successes in pharmacology study.

**Key words:** pharmacology, discipline, teaching.

Поступила 14.09.06



## КОДЕКС ЧЕСТІ НАУКОВЦЯ АБО ЕТИЧНІ НОРМИ ТА ДОБРІ МАНЕРИ У НАУЦІ\*

*Quod leges sine moribus vanae proficiunt?*  
Quintus Horatius Flaccus. Odae

Сьогодні, на початку ХХІ сторіччя, українська наука неймовірними зусиллями науковців-ентузіастів, реальних наукових лідерів і провідних наукових шкіл намагається втримати позиції, історично завойовані у фундаментальних та окремих прикладних галузях науки, розвинути низку новітніх пріоритетів і гідно інтегруватися у світове наукове співтовариство.

Проте на цьому нелегкому шляху окрім загальноновизнаного «каменя спотикання» – фатально слабкого економічного підґрунтя української науки, іншою, не менш вагомою інтеграційною перепорою є своєрідний синдром «етичної неспроможності». Цей синдром, як закономірний негативний наслідок прогресивного переходу від авторитаризму до демократії, зумовлений раптовим виходом української науки з жорстких рамок моралі та етики «будівничих комунізму» в характерну для молодих демократій нішу «вседозволеності» – точніше «дозволеності того, що не заборонено». Інший патогенетичний чинник синдрому етичної неспроможності – це зміщення акцентів оцінки чи самооцінки праці науковця з традиційних моральних критеріїв й усвідомленої відповідальності за суспільні наслідки власної професійної діяльності до блискучого зразка модерної української емоційної амбівалентності – «Маємо те, що маємо!». А маємо, як на мене, достатньо багато: феномен «стрімкого вливання» в науку депутатського корпусу всіх рівнів і рангів, неймовірно короткі, гідні Книги рекордів Гіннеса, темпи виконання і успішного захисту дисертаційних робіт урядниками, чиновниками та народними обранцями, очевидні випадки плагіату та неймовірно монографічно-публікаційну діяльність «нових науковців», спорадично-довільне трактування авторського права.

Власне з метою ознайомлення широкого загалу українських науковців з європейським досвідом подолання етичних проблем у науці, пов'язаних з суспільними трансформаціями, ми вирішили скористатися люб'язним дозволом Етичного комітету Польської академії наук на переклад і публікацію в Україні розпрацьованого за подібної ситуації в Польщі «Кодексу честі науковця» (Варшава, 1995).

Цей унікальний «Кодекс», трактуючи наукову активність *sensu stricto* як активність, спрямовану на створення та прогрес знань за допомогою наукового методу, надзвичайно вдало вербалізує загально визнані принципи поведінки науковця, сукупність морально-етичних цінностей, притаманних для наукової діяльності, та своєрідний каталог наукових вчинків, які позитивно оцінюються з моральної точки зору. Водночас «Кодекс честі», на відміну від численних професійних кодексів, чи не вперше чітко окреслює засади та морально-етичні межі діяльності науковця в різних іпостасях (творця, керівника, вчителя, консультанта, експерта, громадянина).

Маю надію, що ознайомлення з «Кодексом честі» широкого загалу українських науковців буде сприяти запозиченню та адаптації до українських реалій загальноновизнаних етичних норм і добрих наукових манер, дасть змогу адекватно скоригувати і попередити випадки синдрому «етичної неспроможності» в науці і, що найголовніше, сформує підґрунтя для ефективної інтеграції українських науковців у світове наукове співтовариство.

Ігор Герич, професор, доктор медичних наук, головний редактор НМБ

### Частина 1. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

*Кожен, хто стає під прапори науки, мусить відректися від усього, що може скерувати його на стежину іншу, ніж вказують ці знамена.*

Казімеж Твардовські

1.1. Науковець керується принципами етики людства, а також принципами добрих манер у науці.

Науковці керуються етичними нормами людства так само, як це роблять усі люди, але

відповідальність науковця є більшою, зважаючи на вищий ступінь усвідомлення та належність до високого рангу у соціальній ієрархії та притаманний йому авторитет у суспільному житті.

Науковець понад усе керується нормами правдивості та безкорисливості. Принципи етики та добрих манер притаманні науковцеві в усій його поведінці, а не тільки у професійній діяльності. Якщо існуючі правила чи внутрішній розпорядок суперечать моралі вченого, він повинен старатися змінити ці правила у відповідності до канонів добрих манер у науці.

\* Редакція висловлює подяку ТзОВ «Галицька видавнича спілка» за дозвіл на передрук Кодексу.

© Warshaw scientific printing house

© І.В. Стояновський, переклад з англійської, 2003

© ТзОВ «Галицька видавнича спілка», 2003

1.2. Науковець не може вимагати, щоб його співробітник чи підлеглий поведився всупереч принципам добрих манер у науці.

1.3. Науковець не може виправдовувати власну поведінку, яка відбулася всупереч принципам добрих манер у науці, ні покірністю, ні лояльністю.

1.4. У випадку, коли принципи добрих манер у науці суперечать іншим загальноприйнятим системам цінностей, науковець повинен зробити вибір на основі власних моральних міркувань і особистого рішення у кожному випадку морального конфлікту.

1.5. Науковець визнає науку важливим елементом культури і захищає її від будь-яких несправедливих звинувачень. Він повинен захищати кожну важливу наукову проблему, незважаючи на тимчасові незручності, із переконанням, що у школі історичного розвитку наука веде до загального прогресу цивілізації та покращення людського добробуту, що наука задовольняє природні пізнавальні потреби людини, поширення знань про світ покращує звички людини.

1.6. Вчений зобов'язаний протидіяти невідповідному використанню наукових досягнень та їх спрямуванню проти людства.

Науковець повинен усвідомлювати, що результати його наукової діяльності можуть бути неправильно використані, але це не повинно застерігати його від проведення чисто пізнавальної діяльності. Водночас науковець зобов'язаний з погляду гуманізму протидіяти будь-яким спробам використати науку для будь-якої негідної мети шляхом:

попередження про всі негативні наслідки такого використання;  
відмови у співпраці;  
інформування та мобілізація громадської думки, зокрема, думки наукової громадськості.

1.7. Науковець повинен постійно розширювати і поглиблювати свої знання та поліпшувати їх обсяги.

1.8. Науковець повинен дотримуватися критичної позиції.

У своїй професійній активності науковець поважає думки наукових авторитетів, але ставить факти вище, ніж голоси авторитетів. Науковець підлаштовує рішучість своїх відповідей до ступеня, у якому вони правомірні. Науковець завжди повинен бути готовим до запитань, перегляду чи відмови від теорії, навіть своєї власної, якщо є протиріччя у фактах.

1.9. Науковець повинен захищати свободу науки.

Свобода науки це, в першу чергу, свобода вибору проблеми, свобода вибору методу, яким проблема вирішується, і понад усе свобода думки та слова. Науковець погоджується з обмеженням свободи слова та вибору проблеми, якщо таке обмеження зумовлене вищими причинами (напр., державними таємницями) і встановлене компетентними науковими органами.

Науковець протидіє усьому згубному для науки:

- цензурі промов і наукових публікацій;
- обмеженню доступу до першоджерел;

- обмеженню вільного потоку інформації;
- обмеженню персональних контактів між науковцями.

Науковець намагається зробити самоврядування загальною і постійною формою наукового життя на всіх рівнях. Він поважає вищість колегіальних органів над одноосібними. Відповідно до цього науковець, який проявляє лояльність до політичних діячів та інших не наукових інституцій, протистоїть свободі науки і повинен зустрічати протест наукової громадськості.

1.10. Розуміючи соціальні потреби та обмежені ресурси, науковець повинен уникати вибору проблем низького пізнавального рівня та ступеня придатності.

1.11. Науковець засуджує використання не-наукових критеріїв у науці.

Науковець повинен бути неупередженим і зобов'язаний висвітлювати будь-які форми дискримінації у науковому світі. Оцінка наукових досягнень, здійснена відповідно до особистих, національних, расових чи політичних поглядів, є неприпустимою.

1.12. Науковець не діє нечесно проти професійної репутації іншого науковця. Однак, якщо є докази чи виправдані підозри, що існує діяльність проти прав чи добрих манер, про це має бути поінформована відповідна наукова громадськість.

1.13. Науковець не ставить якості своєї роботи у залежність від заробітку. Науковцеві дається право на чесний заробіток за його працю. Однак, якщо він береться за якусь роботу, він старається її виконати якнайкраще, незалежно від винагороди.

## Частина 2. НАУКОВЕЦЬ ЯК ТВОРЕЦЬ

2.1. Науковець визнає результати наукової творчості як персональну власність творця.

Науковець визнає міжнародні та національні закони про захист авторських прав. Науковець може запозичати інформацію з друкованих публікацій за умови, що вказує джерело та проводить чітку межу між власними досягненнями та здобутками інших. Точне відтворення фотографій, малюнків, таблиць і великих частин тексту вимагає дозволу від автора чи видавця. Таких запозичень слід уникати, якщо вони не є відповідно мотивовані науковими потребами. Цитати із закордонних робіт можливі, якщо є потреба точного та детального сприйняття закордонної наукової думки.

Рукописи можуть використовуватися лише з письмової згоди автора із зазначенням джерела.

2.2. Науковець повинен турбуватися, щоб визнання наукових досягнень спрямовувалося до того, кому це досягнення справді належить. Лише справжня творча участь виправдовує авторство наукової роботи. Редакторська та технічна допомога має бути визнана персональними подяками.

Поступлення авторством наукової роботи іншій особі, прийняття такого авторства та, особливо, вимога такого поступлення є неприпустимими. Невиправдане пропонування спів-авторства іншій особі, прийняття такого спів-

авторства та вимога такого співавторства забороняються. Тільки справжній автор роботи може виступати у цій ролі й не може бути позбавлений цього права.

2.3. Головним мотивом науковця має бути пристрасть до пізнання та бажання збагатити наукові досягнення. Найвища винагорода — це з'ясування правди та визнання наукової громадськості.

Науковець має право та обов'язок претендувати на науковий пріоритет. Дата публікації чи дата надходження рукопису до видавця є вирішальними у визначенні першості. Публікація неточних і непереконливих наукових результатів і публікація результатів у ненаукових виданнях, здійснені з єдиною метою забезпечити чиюсь першість, неприпустимі.

2.4. Науковець зобов'язаний бути чесним стосовно свого спонсора чи замовника. Науковець повинен братися лише за такі завдання, для яких він має відповідні знання та навички. В іншому випадку він повинен неупереджено рекомендувати особу, яка підготовлена для виконання завдання найкраще. Науковець має намагатися виконати завдання найпростішим та найекономічнішим шляхом. Об'єм досліджень мусить бути обмежений необхідними потребами. Використання вже існуючого доробку (власного чи закордонного) має чітко висвітлюватися у звіті та подаватися у відповідності до кінцевого обрахунку вартості спонсорованого завдання.

Науковець зобов'язаний подавати отримані результати та висновки об'єктивно, не зважаючи на очікування замовника.

2.5. Наукове дослідження має проводитися шляхом, що не принижує людської гідності та не суперечить загальнолюдським принципам.

Дослідження, у яких людина виступає як суб'єкт, мають проводитися відповідно до міжнародно визнаних принципів деонтології. При використанні людини як предмету дослідження слід поважати засади свідомої добровільної участі в таких дослідженнях, анонімності та секретності. Якщо суб'єкт дослідження є неповнолітнім, слід отримати додатковий дозвіл від його батьків чи офіційних опікунів. Піддослідній особі забезпечується право відмовитися від подальшої участі на будь-якому етапі дослідження. У випадку, коли дослідження може бути болючим, науковець зобов'язаний проаналізувати необхідність такого дослідження, обмежити його тривалість, мінімізувати ступінь його впливу та поновити стан досліджуваного до початкового.

Піддослідна особа має бути добре поінформованою про характер, мету та вплив дослідження. Порушення цих норм дозволяється лише за виняткових обставин, коли попередня повна обізнаність може нівелювати результати. В таких випадках ця інформація має бути доведена до піддослідного після завершення спостереження. Слід поважати право піддослідного відмовити у дозволі на використання отриманих результатів.

Дослідження не можуть проводитися на особах, чия особиста свобода обмежена.

Дослідження на тваринах повинні бути безпечними. Якщо дослідження спричиняють

тваринам біль, науковець повинен проаналізувати їх необхідність, обмежити їх тривалість та мінімізувати ступінь пошкодження.

2.6. Наукове дослідження має проводитися таким чином, щоб не руйнувати природне середовище та існуючі людські творіння. Якщо такого пошкодження не уникнути, тоді людське втручання має бути мінімальним і середовище мусить бути відновлене до початкового стану після закінчення дослідження.

2.7. Науковець ділиться своїми досягненнями та знаннями з іншими.

Першочерговим завданням науковця є проголошення наукової істини та досягнення визнання. Затримка в повідомленні результатів наукової роботи виправдана лише великим її значенням для науки.

Науковець зобов'язаний подавати результати своєї праці правдиво, розуміючи, що неточність у науці згубна як для науки, так і для суспільства. Науковець не приховує результати дослідження, які є незручними чи підіривними для його робочої гіпотези, а також альтернативні гіпотези чи способи пояснення результатів. Науковець не чинить аніякого тиску на інших науковців, щоб вони підтримали істину, яка була відкрита у дослідженні.

Мова наукової публікації повинна бути ясною, логічною, зрозумілою та лаконічною. Ступінь деталізації повинен дозволити повторення дослідження в іншому місці.

Науковець повинен поважати інші розділи науки та бути готовим до співпраці з представниками інших дисциплін. Науковець може робити заявки на патенти. Такі дії мають на меті захистити авторські права у сфері практики, але не обмежувати вільний потік інформації.

2.8. Науковець не повторює свої наукові публікації винятково з метою підвищення числа публікацій.

Якщо оприлюднення наукових досягнень виправдовує публікацію однієї роботи в різних журналах, тоді видавці повинні бути про це проінформовані і дати свою згоду. У цьому випадку необхідно, щоб автор цитував свою попередню публікацію того самого тексту та чітко групував разом повторені публікації у списках своїх праць.

2.9. Науковець є об'єктивним в оцінці власних досягнень.

Науковець повинен утримуватися від самореклами. Преса, радіо та телебачення можуть бути використані для пропаганди наукових досягнень, але не власної особи.

Науковець підкоряється вимогам видавця, однак доцільно, щоб титули та науковий ступінь автора не використовувалися. Така інформація має подаватися у примітці.

Науковець уникає вживання своїх титулів та наукового ступеня у виступах, що не належать до сфери його наукової компетентності.

### Частина 3. НАУКОВЕЦЬ ЯК КЕРІВНИК

3.1. Науковець оточує себе і залучає до науки учнів тільки на основі неупередженої оцінки їхніх інтелектуальних, етичних і персональних

рис. Науковець повинен викривати та боротися з усіма ознаками протекції, корупції та дискримінації.

3.2. Науковець зобов'язаний слідкувати і надавати особливу увагу здібним студентам і захочувати їх до наукової роботи.

3.3. Науковець повинен словами та особистим прикладом передавати нащадкам знання, навички та добрі манери в науці. Науковець повинен розвивати у своїх студентів відповідальність за науковий розвиток.

3.4. Науковець обходиться зі співпрацівниками справедливо.

Науковець демонструє доброзичливість і підтримує кожного учня, не доручає їм надмірних обов'язків і оцінює кожного співпрацівника чесно та сумлінно. Як наглядач, він консультує переміщення по службі та призначає премії і винагороду відповідно до результатів і досягнень кожного співпрацівника.

3.5. Науковець не доручає виконання завдань своїм співпрацівникам, які мають їх виконувати згідно зі службовими обов'язками.

3.6. Науковець уникає авторитарних форм управління своєю командою.

З важливих наукових і організаційних проблем він радиться з усіма своїми співпрацівниками. Науковець інформує кожного співпрацівника про загальне завдання дослідницької програми і про роль кожного в ній. Він забезпечує обмін внутрішньою інформацією на всіх стадіях дослідницької програми. Персональні зв'язки у команді науковців утворюються в дружній та доброзичливій атмосфері.

3.7. Науковець не повинен заздрити успіхам своїх учнів тому, що це і його успіхи.

3.8. Науковець повинен запобігати проникненню осіб з невідповідною кваліфікацією у науковий світ. Найкращий шлях до цього – чесні, правдиві оцінки та погляди.

#### Частина 4. НАУКОВЕЦЬ ЯК ВЧИТЕЛЬ

4.1. Науковець поводить себе зі своїми студентами з доброзичливістю та належною повагою.

Науковець поважає загальнолюдські та громадянські права студентів. Він поважає права студентів на вільне об'єднання, самоврядування та членство в колегіальних академічних органах, серйозно трактує думки студентських органів стосовно навчального курсу та практичних занять.

4.2. Науковець турбується про постійне покращення якості навчання.

Науковець повинен займатися з класом у цікавій формі, що є зрозумілою для студентів різного рівня. Він повинен переконатися у належному забезпеченні лабораторій та бібліотек. Розклад занять повинен бути зручним для студентів, а заняття відбуватися вчасно та згідно з розкладом. Зміст лекцій повинен відображати сучасні досягнення світової науки. Якщо вони суперечать персональним поглядам вченого, він повинен додати свої пояснення. Протягом лекцій мають бути розглянуті конкуруючі теорії та пояснені факти.

4.3. Науковець розвиває незалежне та критичне мислення студентів, поважає право студентів на вільне висловлення поглядів, включаючи наукові проблеми.

Зловживання залежністю чи ерудицією не личить гідності науковця.

4.4. Науковець оцінює кожного студента справедливо, покладаючись на його досягнення.

Науковець застосовує однакові критерії та рейтинги до всіх студентів.

4.5. Науковець трактує інформацію особистого характеру, яку він отримав при навчанні, конфіденційно.

4.6. За неофіційних обставин науковець утримується від висловлювання негативних думок стосовно своїх студентів, якщо висловлювання дозволяє ідентифікувати особу, що обговорюється.

4.7. Науковець не перебуває в неетичних стосунках зі своїми студентами. Якщо науковець є непрофесійно пов'язаний з будь-яким із своїх студентів, він не повинен за жодних обставин виділяти цього студента серед інших.

4.8. Науковець не приймає аніякої оплати чи іншого доходу від своїх студентів.

Індивідуальні чи групові навчання, консультації, які оплачуються безпосередньо студентами, є неможливими.

#### Частина 5. НАУКОВЕЦЬ ЯК КОНСУЛЬТАНТ

5.1. Науковець висловлює свою думку про роботу та наукову діяльність іншого науковця чесно, чітко та неупереджено. Банально-ввічливі та упереджені думки, а також навмисно негативні думки не дозволяються.

Підготовка об'єктивної критичної думки завдає багато клопоту, але науковець повинен розглядати це як свій обов'язок, від якого він не повинен ухилятися.

Науковець особливо є відповідальним за чесні та об'єктивні думки стосовно кандидатських і докторських дисертацій.

5.2. Науковець намагається підготувати свою рецензію вчасно. Легковажна чи умисна затримка в підготовці рецензії недопустима. Доступ до дорученої роботи третьою особою, яка може з неї скористатися, заборонений.

5.3. Готуючи рецензію для публікації праці, науковець повинен оцінити свою компетентність як експерта для її оцінки і підкреслити придатність роботи, її наукову цінність та відсутність явних помилок.

Тільки твердження наукового характеру можуть оприлюднюватися. Суть викладу повинна збагачувати наукові знання чи сприяти їх розвитку. Вона повинна бути сформульованою з належною точністю та критичністю. Включені розрахунки повинні бути точно сформульованими, а текст має доводити компетенцію автора у галузі науки, до якої належить оцінювана робота.

5.4. Ні консультант, ні рецензент дисертацій не повинні займатися підготовкою їх змісту до ступеня, який виправдовував би їхнє співавторство.



5.5. Науковець забезпечує, щоб критика, обговорення та полеміка відбувалися з повагою до принципів егалітаризму та неупередженості.

Принцип егалітаризму забезпечує усім учасникам дискусії чи полеміки рівні права, незалежно від титулів і наукових ступенів. Принцип неупередженості виключає критику, що має особистий характер, та засуджує спотворення предмету критики з метою глузування з нього.

5.6. У своїй критичній та консультативній діяльності науковець повинен використовувати та поширювати добрі манери у науці.

#### **Частина 6. НАУКОВЕЦЬ ЯК ЕКСПЕРТ**

6.1. Науковець береться за підготовку експертизи тільки у галузі своєї спеціалізації, спираючись лише на власний досвід та знання.

6.2. Науковець розпочинає кожну експертизу з чітким уявленням про те, для кого ця експертиза здійснюється.

6.3. Науковець проводить кожну експертизу чесно та відповідально, беручи до уваги існуючий багаж знань і повне оволодіння фактами та обставинами.

6.4. Проводячи експертизу, науковець не бере до уваги сподівання замовника і не підкоряється його тиску при викладі експертного висновку.

6.5. Щоб запобігти будь-яким підозрам, науковець відмовляється проводити експертизу, часткові чи заключні висновки якої можуть бути пов'язаними з його особистими зацікавленнями. У такому випадку науковець повинен повідомити замовника про причини своєї відмови.

6.6. Інформація, здобута при проведенні експертизи, не повинна використовуватися проти замовника чи для власної користі. При конфлікті інтересів науковець повинен ставити загальні інтереси вище, ніж інтереси замовника.

#### **Частина 7. НАУКОВЕЦЬ ЯК ПОШИРЮВАЧ НАУКИ**

7.1. Науковець повинен поширювати правдиву інформацію про науку та її досягнення і не приховувати будь-яких обмежень. Науковець не відмовляється від співпраці з науковими та популярними журналами і не ухиляється від участі в лекціях для широкого загалу. Науковець повинен викривати та таврувати псевдонауку, а не ховатися під прикриттям наукової фразеології.

7.2. Науковець поважає право людини на правду та старається реалізувати це право. Науковець вважає своїм обов'язком забезпечувати суспільство чи зацікавлені суспільні групи правдивою науковою інформацією із розмахом та ступенем, необхідним для захисту інтересів і достатнього розуміння. Науковець протистоїть будь-яким зусиллям блокувати, деформувати чи затримувати таку інформацію.

#### **Частина 8. НАУКОВЕЦЬ ЯК ГРОМАДЯНИН**

8.1. Відповідно до можливостей та інтересів науковець повинен використовувати свої знання, інтелект та авторитет у практичній діяльності на користь суспільства.

8.2. Науковець повинен брати участь у житті свого наукового оточення. Він не повинен безпричинно уникати виборних посад у своєму науковому середовищі. Науковець повинен брати активну участь у роботі колегіальних органів. При цьому він має надавати увагу в першу чергу загальним інтересам науки, а тоді добробуту основної установи.

8.3. Науковець не дозволяє використовувати авторитет науки чи свій власний для пропаганди.

8.4. Науковець, який отримав адміністративну чи урядову посаду, не може ухилятися від етичних норм, обов'язкових для наукового світу.



## КАЛЕНДАРЬ ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫХ ДАТ ХГМУ НА 2007 ГОД

**Кудинцев И.В.** (1867–1955). 140 лет со дня рождения известного хирурга-уролога, профессора, заведующего кафедрой госпитальной хирургии с 1920 по 1933 г.

**Данилевский В.Я.** (1852–1939). 155 лет со дня рождения выдающегося украинского физиолога, академика АН УССР, заслуженного деятеля науки УССР.

**Комисаренко В.П.** (1907–1993). 100 лет со дня рождения известного украинского патофизиолога, эндокринолога, действительного члена АН УССР, директора НИИ эндокринологии и обмена веществ в Киеве, созданного по его инициативе (с 1965 г.)

**Пржевальский Б.Г.** (1862–1933). 145 лет со дня рождения профессора, доктора медицины, в течение 17 лет (с 1914 по 1930 г.) возглавлявшего кафедру хирургической патологии с десмургией.

**Шмундак Д.Е.** (1887–1970). 120 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии с 1939 по 1953 г., члена Совета по родовспоможению Министерства здравоохранения СССР и УССР.

**Финкельштейн Е.А.** (1897–1976). 110 лет со дня рождения профессора, заведующего кафедрой биологии с 1930 по 1948 г., автора учебника «Курс биологии для медвузов». Научная работа ученого посвящена вопросам экспериментальной и сравнительной онкологии.

**Шилтов А.М.** (1837–дата смерти неизвестна). 170 лет со дня рождения профессора, доктора медицины, заведующего кафедрой специальной патологии и терапии внутренних болезней.

**Навроцкий В.К.** (1897–1975). 110 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки УССР, действительного члена АМН УССР, директора Харьковского НИИ гигиены питания и профзаболеваний.

**Трегубов С.Л.** (1872–1944). 135 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, основателя и первого заведующего кафедрой ортопедии и травматологии ХМИ (1921–1944 г.). Научные работы посвящены костно-суставному туберкулезу и борьбе с ним. Им впервые разработаны методы гелиотерапии.

**Иноземцев Ф.И.** (1802–1869). 205 лет со дня рождения. Воспитанник медицинского факультета Харьковского университета, один из лучших профессоров Московского университета первой половины XIX в. Первым поставил вопрос об организации факультетских и госпитальных клиник. Первым в России в 1847 г. применил эфирный наркоз.

**Корчак-Чепурковский А.В.** (1857–1947). 150 лет со дня рождения воспитанника медицинского факультета Харьковского университета, выдающегося санитарного деятеля, одного из первых действительных членов Всеукраинской академии наук. Создал первую номенклатуру болезней на украинском языке.

**Филомафитский А.М.** (1807–1849). 200 лет со дня рождения одного из первых основателей физиологической школы в России, основоположника экспериментального направления в отечественной физиологии. Воспитанник медицинского факультета Харьковского университета. Впервые на основе экспериментальных данных дал теоретическое обоснование необходимости широкого использования переливания крови в практической медицине.

**Минкин С.Л.** (1892–1960). 115 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрами оперативной хирургии и топографической анатомии и детской хирургии. Основоположник большой школы харьковских детских хирургов.

**Фаерман И.М.** (1887–1960). 120 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ХМИ (1940–1959 гг.). Во многом способствовал тому, что в 30-е гг. прошлого столетия впервые в Украине оперативная хирургия и топографическая анатомия получили статус клинической дисциплины.

**Налбат А.С.** (1907–1979). 100 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, воспитанницы рабфака и ХМИ, известного практического патоморфолога.

**Грубе В.Ф.** (1827–1898). 180 лет со дня рождения профессора, доктора медицины, директора факультетской хирургической клиники, инициатора создания Харьковского медицинского общества.

**Шамов В.Н.** (1882–1962). 125 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой факультетской хирургии ХМИ, основателя Украинского института гематологии и переливания крови. Разработал оригинальный метод переливания фибринозной (трупной) крови.

**Гаспарян А.М.** (1902–1907). 105 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, директора 1-го ХМИ (1937–1944 гг.), основателя кафедр урологии в Харьковском и Одесском мединститутах.

**Меркулов И.И.** (1897–1981). 110 лет со дня рождения воспитанника ХМИ, профессора, доктора медицинских наук, директора Украинского НИИ офтальмологии им. Л.Л. Гиршмана (1946–1964 гг.)

**Самойлов А.Я.** (1897–1972). 110 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой глазных болезней ХМИ (1929–1939 гг.). Им впервые описан феномен профессиональной анестезии роговицы.

**Гейманович А.И.** (1882–1958). 125 лет со дня рождения выдающегося психоневролога, заслуженного профессора, в 1920 г. организовавшего Украинский психоневрологический институт и до 1932 г. руководившего им. Впервые описал эпидемический энцефалит на территории нашей страны.

**Приходькова Е.К.** (1892–1975). 115 лет со дня рождения известного украинского физиолога, члена-корреспондента АН УССР, заслуженного деятеля науки УССР, заведующей кафедрой нормальной физиологии ХМИ (1947–1966 гг.).

**Богдашкин Н.Г.** (1932–2003). 75 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, известного украинского акушера-гинеколога, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии № 2 (1972–1999 гг.). Впервые в СССР внедрил и использовал низкоэнергетический гелий-неоновый лазер.

**Павлов М.М.** (1882–1967). 125 лет со дня рождения известного ученого-патолога, выдающегося общественного деятеля, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой общей патологии (патологической физиологии) ХМИ (1920–1929 гг.).

**Якобий А.И.** (1827–1907). 180 лет со дня рождения и 100 лет со дня смерти заслуженного профессора, доктора медицины, основателя и первого заведующего кафедрой гигиены медицинского факультета Харьковского университета (1873 г.).

**Панков Е.Я.** (1932–1995). 75 лет со дня рождения известного ученого-морфолога, действительного члена Украинской Академии национального прогресса, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ХМИ (1976–1995 гг.). Фундаментальные научные труды ученого отмечены медалью им. Пуркинѐ Европейского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов.

**Овденко А.В.** (1927). 80 лет со дня рождения доцента, кандидата филологических наук, заведующего кафедрой иностранных языков ХМИ (1965–1991 гг.). Автор «Практического русско-английского медицинского разговорника» и книги «18 тысяч километров по США».

**Томилин С.А.** (1877–1952). 130 лет со дня рождения известного социал-гигиениста, санитарного статистика и демографа, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой социальной гигиены ХМИ (1925–1932 гг.). Автор книги «Демография и социальная гигиена», не утратившей актуальности и в настоящее время.

**Платонов К.И.** (1877–1969). 130 лет со дня рождения признанного в нашей стране и во всем мире классика психотерапии, заслуженного деятеля науки УССР, профессора, в разное время заведовавшего кафедрами нервных болезней ХМИ.

**Корхов А.П.** (1882–1937). 125 лет со дня рождения известного терапевта, профессора, доктора медицины, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ХМИ.

**Грищенко И.И.** (1897–1983). 110 лет со дня рождения известного акушера-гинеколога, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ХМИ (1946–1972). Им впервые в нашей стране был внедрен метод внутриутробной диагностики гемолитической болезни плода.

**Попандопуло И.В.** (1882–1938). 125 лет со дня рождения известного акушера-гинеколога, организатора лечебных учреждений. Воспитанник медицинского факультета Харьковского университета. В 1921 г. открыл 47-й родильный дом – первую государственную акушерско-гинекологическую больницу в Харькове, созданную в советское время. В 1928 г. его имя было внесено в сборник «Ученые СССР».

**Гулевич В.С.** (1867–1933). 140 лет со дня рождения известного биохимика, действительного члена АН СССР (1929 г.). Им написан учебник «Анализ мочи» – лучший учебник по практической медицинской химии.

**Подрез А.Г.** (1852–1900). 155 лет со дня рождения профессора, доктора медицины, хирурга-новатора, автора первого в Российской империи отечественного учебного пособия по урологии.

**Капкова З.И.** (1917–1987). 90 лет со дня рождения и 20 лет со дня смерти профессора, доктора медицинских наук, заведующей кафедрой детских инфекционных болезней (1965–1985). При ее непосредственном участии была осуществлена реорганизация детских инфекционных больниц, в результате чего в Харькове основана самая большая в Украине детская инфекционная больница, которой в 1993 г. присвоен статус областной детской инфекционной клинической больницы.

**Шупик П.Л.** (1907–1986). 100 лет со дня рождения воспитанника рабфака и ХМИ, заслуженного врача УССР, профессора, кандидата медицинских наук, министра здравоохранения Украины (1952–1969).

**Черников Е.А.** (1882–1946). 125 лет со дня рождения профессора, доктора медицины, заведующего кафедрой госпитальной терапии (1930–1941), заместителя директора ХМИ по учебно-научной работе (1936–1945). Выступил с оригинальной классификацией болезней сердечно-сосудистой системы, которая сразу же вошла в учебники.

**Сурукчи С.Г.** (1862–1932). 145 лет со дня рождения и 75 лет со дня смерти профессора, доктора медицины, основателя и первого заведующего кафедрой оториноларингологии в ХМИ (1922–1930). Впервые в Харькове внедрил прямые методы исследования гортани, трахеи, пищевода.

**Крылов В.П.** (1842–1906). 165 лет со дня рождения заслуженного профессора, основоположника харьковской научной школы патологоанатомов. Впервые ввел в учебный курс обязательные микроскопические исследования по патологической гистологии.

**Чугаев А.А.** (1862–1937). 145 лет со дня рождения и 70 лет со дня смерти воспитанника медицинского факультета Харьковского университета, профессора, высококвалифицированного хирурга и преподавателя, автора капитального двухтомного учебника «Экстренная хирургическая помощь» – первой монографии по ургентной хирургии в нашей стране.

**Георгиевский К.Н.** (1867–1933). 140 лет со дня рождения известного терапевта, профессора, доктора медицины, заведующего терапевтическими кафедрами в Харьковском университете и ХМИ. В числе первых в СССР успешно применил для лечения бронхиальной астмы аутовакцину, внес большой вклад в развитие клинической эндокринологии.

**Беллин Э.Ф.** (1852–1902). 155 лет со дня рождения и 105 лет со дня смерти воспитанника медицинского факультета Харьковского университета, известного общественного деятеля, члена Харьковского медицинского общества. Был Харьковским старшим полицейским врачом (1879–1899). Преподавал на кафедре судебной медицины.

**Гордеенко Е.С.** (1812–1897). 195 лет со дня рождения и 110 лет со дня смерти профессора, доктора медицины, почетного члена-корреспондента Парижского фармацевтического общества, заведующего кафедрой фармакологии и фармации медицинского факультета Харьковского университета. Впервые поставил вопрос об отделении фармакологии в отдельную дисциплину. В начале 1870-х гг. избирался Харьковским городским головою.

**Скворцов И.П.** (1847–1921). 160 лет со дня рождения известного гигиениста, заслуженного профессора, заведующего кафедрой гигиены Харьковского университета, создавшего гигиеническую лабораторию и специальную библиотеку научных трудов по разным вопросам современной гигиены.

**Аркавин Я.С.** (1867–1930). 140 лет со дня рождения известного педиатра, основоположника украинской микропедиатрии, профессора, доктора медицины, заведующего кафедрой детских болезней Женского медицинского института.

**Недохлебов В.П.** (1882–1942). 125 лет со дня рождения известного хирурга, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой пропедевтической хирургии 2-го ХМИ. Один из первых начал разрабатывать проблему панкреатита.

#### ЮБИЛЕИ КАФЕДР

Кафедра иностранных языков	80 лет
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии	140 лет
Кафедра патологической анатомии	140 лет
Кафедра патологической физиологии	135 лет
Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии	130 лет
Кафедра внутренних и профессиональных болезней	30 лет
Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии	130 лет
Кафедра факультетской терапии	130 лет
Кафедра госпитальной хирургии	130 лет
Кафедра оториноларингологии	85 лет
Кафедра госпитальной педиатрии	115 лет
Кафедра пропедевтики педиатрии	55 лет

Составитель Ж.Н. Перцева

## Авторам журнала

## Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.