

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕДА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У НЕСОВМЕСТИМОЙ ПО АЛЛЕЛЯМ ЛОКУСОВ А, В, DR HLA-СИСТЕМЫ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ

*И.В. Сорокина, Д.Е. Барковский*

*Харьковский государственный медицинский университет  
Запорожский государственный медицинский университет*

Показано, что при физиологическом течении беременности у женщины, несовместимой с супругом по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы, макро- и микроскопическая структура последа, его функциональное состояние соответствуют современным представлениям о физиологической норме.

**Ключевые слова:** плацента, беременность, HLA-система, иммунная система, цитокины, апоптоз.

Иммунологические взаимоотношения организма матери и плода характеризуются динамическим равновесием, при котором органом, обусловливающим формирование биологического барьера между ними, является плацента. Иммунологические функции плаценты препятствуют развитию материнских иммунных реакций, направленных на отторжение аллогенного плода [1–4].

Развитие иммунологического конфликта отмечается при осложнениях беременности (позднем гестозе, привычном невынашивании и др.). Совместимость по системе лейкоцитарных антигенов (HLA) наблюдается при тяжелых формах поздних гестозов, чаще в случае родственных браков, когда повышается частота общих антигенов HLA-системы у супругов и плода [2]. Одной из причин привычного невынашивания является совпадение по двум и более аллелям локусов HLA-системы [1]. Антигенные различия между материнским организмом и эмбрионом могут влиять на интенсивность взаимодействия тканей, которая зависит от степени генетической чужеродности. Реакция фетоплацентарного комплекса в этом случае характеризуется изменением активности метаболических процессов с увеличением массы плаценты [2].

Развитие современных технологий и открытие новых медиаторов межклеточных

взаимоотношений определило задачу исследования – дать оценку морфологической структуре и ряду функциональных параметров последа при физиологическом течении беременности у женщины, которая несовместима с супругом по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы.

**Материал и методы.** Исследованы последа (n=7) женщин с физиологическим течением беременности при несовместимости супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы, то есть в случае, когда супруги не имеют общих аллелей одновременно по всем указанным локусам. Антигены HLA-A и HLA-B определяли с помощью лимфоцитотоксического теста с использованием гистотипирующей панели HLA-A, В-№38 (Республиканский центр иммунологического типирования тканей, ЗАО «Межрегиональный центр иммуногенетики и гистотипирующих реагентов «Гисанс», г. Санкт-Петербург). Специфичность гена DRB1 HLA-системы устанавливали методом полимеразной цепной реакции в ДНК, полученной из ядерных клеток периферической крови с помощью набора реагентов для типирования гена HLA DRB1 («HLA-ДНК-ТЕХ», г. Москва).

Послед изучали макроскопически, измеряли длину и толщину пуповины. Плацентометрия производилась во взаимно перпен-

дикулярных диаметрах. Для гистологического исследования кусочки центральной и краевой зон плаценты, плодные оболочки, центральный и периферический отделы пуповины фиксировали в 10% -ном нейтральном формалине и после стандартной проводки заливали в целлоидин-парафин, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. В дальнейшем использовали гистологические (гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон), гистохимические (по Маллори, PAS-реакция с контролем амилазой, реакции Браше, Фельгена–Россенбека) и иммуноморфологические (непрямой метод Кунса по Brosman (1979) методы. Иммунные клетки, маркеры их активации и рецепторы цитокинов дифференцировали с помощью моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD95, HLA-DR, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, TNF («Chemicon», США). Коллагены типировали моноклональными антителами к коллагенам I, IV («Novocastra Laboratories Ltd») и III типов («ИМТЕК Ltd», Россия). В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)2-фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Клетки-продуценты С3 компонента комплемента определяли прямым методом Кунса с люминесцирующими антисыворотками (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи, Россия). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2. Морфологическое исследование препаратов проводили с помощью микроскопа «Olympus BX-41» с последующей морфометрией, оптическую плотность гистохимических препаратов определяли в синем спектре света. Статистический анализ выполнен с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Последы представлены плацентой, оболочками и пуповиной. Масса плаценты без пуповины и оболочек изменялась от 0,50 до 0,58 кг, составив в среднем (0,56 $\pm$ 0,04) кг.

Плаценты были преимущественно овальной или округлой формы с гладкой, блестящей плодовой поверхностью. Со стороны материнской поверхности четко определялись многочисленные котиледоны. Все котиледоны целы, их ткань на разрезе губчатая, рыхлая, в толще котиледонов обнаруживались мелкие ишемические инфаркты и петрификаты. Оболочки целы, белесовато-сероватые, гладкие, блестящие. Пуповина длиной от 0,50 до 0,65 м, диаметром от 0,08 до 1,10 см, неравномерно отечна. Ее прикрепление чаще смещено к периферии диска плаценты, реже наблюдалось центральное прикрепление.

Микроскопически в плаценте четко определялись все три морфофункциональные зоны: децидуальная оболочка, ворсинчатый хорион и хориальная пластинка.

Децидуальная оболочка представлена дистрофически измененными децидуальными клетками, очагами фибриноидной субстанции и тонкой сплошной полоской фибриноида на границе с ворсинчатым хорионом. Сосуды децидуальной оболочки несколько расширены, умеренно кровенаполнены. Единичные лимфоциты CD3, CD4, CD8, CD22, а также естественные киллеры (CD16) и макрофаги отмечались периваскулярно, а также в зонах фибриноидного некроза. Относительное количество изучаемых в последе структурных компонентов плаценты следующее, (M $\pm$ m) % :

Межворсинчатое пространство	19,4 $\pm$ 3,8
Фибриноид материнский	2,0 $\pm$ 0,3
Фибриноид плодовый	0,90 $\pm$ 0,02
Синцитиальный эпителий	18,0 $\pm$ 2,4
Синцитиальные узелки	0,90 $\pm$ 0,09
Сосуды ворсин	5,3 $\pm$ 0,5
Строма ворсин	29,2 $\pm$ 2,7
Участки ворсин, склеенных фибриноидом	1,7 $\pm$ 0,9
Петрификаты	0,50 $\pm$ 0,02
Воспалительная инфильтрация	0,20 $\pm$ 0,01
Ишемические инфаркты	0,30 $\pm$ 0,08

Встречаются единичные клетки с поверхностным антигеном к IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, TNF. Характерно, что активированные лимфоциты с антигеном HLA-DR при изучении последов анализируемой группы не зарегистрированы.

В ворсинчатом хорионе выявлены ворсины различной величины. Межворсинчатое пространство было четко представлено и умеренно полнокровно. Синцитий крупных и средних ворсин однорядный, местами несколько уплощен и фибриноидно превращен. Строма ворсин этого калибра несколько огрубевшая, окрашивается пикрофуксином по ван Гизон в красный цвет, а по Маллори в интенсивно синий цвет. Иммуноморфологически в составе соединительнотканного каркаса ворсин выявлялись интерстициальные коллагены I и III типов, что характерно для ворсинчатого дерева в норме [5–7]. Сосуды ворсин умеренно кровенаполнены, с хорошо определяемыми просветами, несколько уплощенным эндотелием, четко выраженным мышечным слоем и нежными фиброзными манжетками, в составе которых выявлялся коллаген III типа, а в базальных мембранах сосудов преобладал коллаген IV типа. Коллаген IV типа идентифицировался в виде свечения умеренной интенсивности линейного харак-

тера. В современной литературе этот тип коллагена рассматривается как основной структурный компонент базальных мембран, что является характерным для физиологической беременности [7, 8].

Мелкие (терминальные) ворсинки имели сочную строму с большим количеством клеток, с хорошо выраженным синцитиальным покровом, местами с двухрядным расположение ядер. С помощью моноклональных антител к CD95 констатированы явления апоптоза в синцитиотрофобласте, а апоптотный индекс составил 0,45 (расчет на 100 клеток). В цитоплазме синцитиотрофобласта выявляется яркая пирониофилия (реакция Браше на РНК), в единичных участках – умеренной интенсивности. В ядрах синцития реакция Фельгена–Россенбека (на ДНК) слабо или умеренно (реже) позитивна. Подобное соотношение гистохимических реакций свидетельствует о высоком напряжении метаболических процессов в клетках. В синцитиотрофобласте и на его поверхности выявлены гликозаминопротеогликаны (ГАПГ) в виде умеренно позитивной Хейл-реакции (++). Констатировано накопление ГАПГ в стенках крупных сосудов, стромах юных ворсин, хориальной пластинки, вартоновом студне пуповины. Нейтральные мукополисахариды обнаруживаются в стромах ствольных ворсин, в цитоплазме синцитиотрофобласта, вокруг крупных сосудов. Слабая диффузная PAS-позитивная реакция обнаруживается в цитоплазме децидуальных клеток. Интенсивное PAS-позитивное окрашивание дает фибриноид.

В стромах терминальных ворсинок заметно преобладал коллаген III типа. Очагово, в виде слабого свечения отмечался и коллаген I типа, при этом локализация указанных коллагенов совпадала. По-видимому, это обусловлено тем, что коллаген III типа является предшественником коллагена I типа [5, 9]. Средние и мелкие ворсинки имели хорошо выраженные синцитиальные узелки, преимущественно мелкого размера. Капилляры расположены по периферии ворсинок. Синцитио-эндотелиальные мембраны тонкие и умеренно PAS-позитивные, содержат коллаген IV типа, который определялся в виде линейного свечения умеренной интенсивности.

Относительное количество популяций иммунных клеток в лимфоплазмочитарных инфильтратах децидуальной оболочки плаценты в поле зрения (расчет на 100 клеток),  $\times 400$ , следующий:

CD4	36,0 $\pm$ 4,5
CD8	22,0 $\pm$ 4,0
CD4/CD8	1,66 $\pm$ 0,20

CD16

4,0 $\pm$ 0,5

CD22

12,0 $\pm$ 3,0

HLA-DR

0

Клетки с рецептором:

к С3 компоненту

комплемента

2,00 $\pm$ 0,40

к IL-1 $\beta$

0,20 $\pm$ 0,04

к IL-2

0,30 $\pm$ 0,05

к IL-4

0,30 $\pm$ 0,06

к TNF

0,20 $\pm$ 0,04

И хотя относительный объем материнского и плодового фибриноида незначителен, тем не менее установлено превалирование материнского фибриноида.

Фибриноидные массы отмечались также в зонах ворсин, которые склеены фибриноидом. Последние, наряду с ишемическими инфарктами и петрификатами, обнаруживали редко. Иммуногистохимическое исследование выявило в зонах фибриноида свечение слабой и умеренной интенсивности коллагена IV типа, при этом интерстициальные коллагены в данных зонах отсутствовали. Только в единичных препаратах, в виде «следа», выявлялся коллаген I типа. По данным [10], при физиологическом течении беременности в фибриноидной субстанции преобладает именно коллаген IV типа.

Хориальная пластинка слабо отечна, отграничена от ворсинчатого хориона узкой полоской фибриноидной субстанции, в составе которой выявлено свечение коллагена IV типа умеренной интенсивности.

Амниотический эпителий расположен на тонкой, умеренно PAS-позитивной базальной мембране, содержащей коллаген IV типа в виде линейного свечения умеренной интенсивности. Эпителиальные клетки – с обильной и умеренно эозинофильной цитоплазмой, которая также PAS-позитивна. Расположение эпителиальных клеток на базальной мембране зачастую однорядное. Их ядра содержали как эухроматин, так и гетерохроматин. Амниотические ворсинки немногочисленны.

Собственно соединительная ткань представлена сетью коллагеновых и ретикулярных волокон, фиброцитарным синцитием и межклеточным веществом. Под амниотическим эпителием выявлялись тонковолокнистые структуры, содержащие коллаген IV типа и ориентированные перпендикулярно эпителиальному слою. В межклеточном веществе амниона обнаружены интерстициальные коллагены I и III типа в виде очагового свечения умеренной интенсивности. В стромах амниона выявлялись единичные скопления популяций лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD22.

**Выводы**

При фізіологічному теченні вагітності у жінки, несовместимой с супругом по аллелям локусов А, В, DR HLA-системи, макро- та мікроскопічна структура посліда, його функціональний стан відповідають сучасним уявленням про фізіологічну норму.

В перспективі целесообразно изучение влияния совместимости супружеской пары по аллелям А, В, DR локусов HLA-системи на морфофункціональний стан посліда при фізіологічному теченні вагітності, которое может сопровождаться изменением структуры посліда.

**Список литературы**

1. Драннік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія: Навч. посібник. Одеса: Астропринт, 1999. 604 с.
2. Клиническая иммунология и алергология: Учеб. пособие. Под ред. А.В. Караулова. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 651 с.
3. Rabreau M., Rouas-Freiss N., Landi M. et al. HLA-G expression in trophoblast cells is independent of embryonic development. Hum. Immunol. 2000; 61, 11: 1108–12.
4. Warner C.M., Tyas D.A., Goldstein C. et al. Genotyping: the HLA system and embryo development. Reprod. Biomed. Online 2002; 4, 2: 133–139.
5. Alma H., Kim D., Brun E. et al. A placental-derived tissue matrix as a bowel wall substitute in rats: preliminary study. Surgery 1998; 124: 87–91.
6. Iwahashi M., Muragaki Y., Ooshima A., Nakano R. Decreased type IV collagen expression by human decidua tissues in spontaneous abortion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 2925–2929.
7. Kitaoka M., Iyama K., Ushijima T. et al. Differential expressions of collagen types IV, III and I during the development of invasive trophoblast in rats. Dev. Dyn. 1996; 207: 319–331.
8. Bachmaier N., Graf R. The anchoring zone in the human placental amnion: bunches of oxytalan and collagen connect mesoderm and epithelium. Anat. Embryol. 1999; 200: 81–90.
9. Sarges J., Hewieser W., Schluns J. et al. Immunohistological examination on the distribution of collagen types I, III, IV and V in bovine post partum placentomes. Zentral. Veterinarmed. 1998; 45: 1–10.
10. Kaufmann P., Huppertz B., Frank H. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. Anat. Anz. 1996; 178, 6: 485–501.

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛІДУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ У ЖІНКИ, ЯКА НЕСУМІСНА З ЧОЛОВІКОМ ЗА АЛЕЛЯМИ ЛОКУСІВ А, В, DR HLA-СИСТЕМИ**

*I.V. Sorokina, D.E. Barkovskiy*

Показано, що при фізіологічному перебігу вагітності у жінки, яка не сумісна з чоловіком за алеліями А, В, DR локусів HLA-системи, макро- та мікроскопічна структура посліда, його функціональний стан відповідають сучасним уявленням про фізіологічну норму.

**Ключові слова:** плацента, вагітність, HLA-система, імунна система, цитокіни, апоптоз.

**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF AFTERBIRTH AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY FOR INCOMPATIBLE ON ALLELES OF LOCUSES A, B, DR OF HLA-SYSTEM OF MARRIED COUPLE**

*I.V. Sorokina, D.E. Barkovskiy*

At physiological streaming of pregnancy for the woman incompatible to the spouse on alleles of locus's A, B, DR of HLA-system, macro- and microscopical frame of an afterbirth, its functional state corresponds to modern performances about physiological norm.

**Key words:** placenta, pregnancy, HLA-system, immune system, cytokines, apoptosis.

Поступила 01.12.03

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В НЕОКОРТЕКСЕ У ЖИВОТНЫХ 3- И 6-МЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

*И.Н. Никишкова, А.Е. Кутиков*

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков*

Показаны возрастные различия в изменении содержания макро- и микроэлементов в неокортексе у животных в возрасте 3 и 6 месяцев в результате общего умеренного охлаждения, формирования эмоционально-болевого стресса и обучения. Описанные изменения коррелировали с различиями в уровне функциональной активности головного мозга 3- и 6-месячных животных при этих экзогенных влияниях.

**Ключевые слова:** макро- и микроэлементы, охлаждение, эмоционально-болевой стресс, обучение, неокортекс, возраст.

Существование возрастных различий, с одной стороны, в содержании макро- и микроэлементов в мозге [1], а с другой – в реакции организма на обучение [2], общее умеренное охлаждение и эмоционально-болевой стресс [3] обуславливают интерес к роли биоэлементов в перечисленных процессах. Физиологические механизмы адаптивной перестройки организма в экстремальных условиях, как правило, приводят к сдвигу элементного гомеостаза и возникновению дефицита макро- или микроэлементов [1, 4]. Изменение уровня функциональной активности нервной системы также может привести к изменению содержания ряда макро- и микроэлементов в головном мозге [5]. В свою очередь, нарушения элементного гомеостаза в головном мозге могут влиять на функциональное состояние нервной системы и быть причиной отклонений в поведенческих актах [6].

**Материал и методы.** Исследование осуществлялось в хроническом эксперименте на 110 белых крысах-самцах линии Вистар в возрасте 3 и 6 месяцев. В соответствии с поставленной задачей животные каждого возраста были разделены на 4 группы: интактную, охлажденную, стрессированную, обученную. Общее умеренное охлаждение в охлажденной группе осуществлялось по оригинальной методике [7], при температуре  $(10 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение трех дней по одному часу каждый день. Формирование эмоционально-болевого стресса (ЭБС) в стрессированной группе и выработка условной реакции активного избегания в обученной группе проводились по классическим методикам. Содержание в неокортексе калия и натрия определялось методом пламенной фотометрии, а со-

держание кальция, магния, цинка и меди – методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

**Результаты.** Сравнительная оценка изменений уровня исследуемых элементов неокортекса у 3- и 6-месячных животных в результате действия экзогенных факторов позволила выявить следующие возрастные особенности.

Независимо от параметров внешнего воздействия, в неокортексе 3-месячных животных либо отсутствовали достоверные изменения, либо снижался уровень некоторых из исследуемых элементов. У 6-месячных животных изменение неокортикального уровня макро- и микроэлементов имело разнонаправленный характер (таблица).

В 3-месячном возрасте в неокортексе наиболее чувствительным к изучаемым воздействиям оказался уровень меди, который достоверно снижается на 12–13 % у стрессированных ( $p < 0,001$ ) и обученных ( $p < 0,05$ ) животных и повышается на 8 % ( $p < 0,001$ ) у животных после охлаждения (рис. 1). В неокортексе 6-месячных животных наиболее чувствительным к действию внешних факторов оказался уровень калия: у стрессированных и обученных животных он увеличился на 23 % ( $p < 0,001$ ) и 35 % ( $p < 0,01$ ) соответственно, а у охлажденных – снизился на 18 % ( $p < 0,001$ ), рис. 2.

Более чувствительными к действию общего умеренного охлаждения оказались механизмы регуляции уровня биоэлементов в неокортексе у 6-месячных животных, о чем свидетельствует снижение уровня калия, кальция и магния в среднем на 17 % (рис. 2). У 3-месячных животных общее умеренное ох-

## Содержание исследуемых биоэлементов в

Группа	К	Na
<i>3-месячные</i>		
Интактная	87,64±1,36	80,93±2,22
Охлажденная	81,70±1,81 <sup>^</sup>	76,91±3,33*
Стрессированная	78,07±5,26 <sup>^</sup>	61,52±4,27 <sup>^</sup>
Обученная	86,40±5,97	71,57±5,25 <sup>^</sup>
<i>6-месячные</i>		
Интактная	80,97±5,20	69,46±3,68
Охлажденная	66,54±2,90 <sup>^</sup>	64,47±3,50
Стрессированная	99,36±4,04 <sup>^</sup>	86,87±3,30 <sup>^</sup>
Обученная	109,03±13,45 <sup>#</sup>	88,73±6,55 <sup>^</sup>

\*p<0,05; #p<0,01; ^p<0,001.

лаждение вызвало лишь незначительное снижение в неокортексе содержания калия и натрия на 5–6 % и увеличение уровня меди на 8 % ( см. рис. 1).

У 3-месячных животных эмоционально-болевым стресс вызывает значительное снижение содержания в неокортексе всех исследуемых макроэлементов, в то время как у 6-месячных животных происходит их увеличение (таблица). Сходство наблюдается лишь в уменьшении неокортикального уровня микроэлементов в среднем на 13–14 %.

Межвозрастные различия в изменении содержания исследуемых макро- и микроэлементов в неокортексе обнаружены и при формировании условной реакции активного

избегания. После обучения уровень в неокортексе микроэлементов цинка и меди у 3-месячных животных снизился на 48 % (p<0,001) и 12 % (p<0,05) соответственно, а у 6-месячных – повысился на 18 % (p<0,05) и 29 % (p<0,001), таблица. В итоге содержание меди в неокортексе 3-месячных животных оказалось в 1,5 раза, а цинка – почти в 2 раза ниже, чем у 6-месячных. Подобные различия наблюдались и в изменении содержания калия и натрия в неокортексе: у животных в возрасте 3 месяцев уровень калия снизился на 1,5 %, а уровень натрия – на 24 %; у 6-месячных животных концентрация этих макроэлементов увеличилась на 35 и 28 % соответственно.

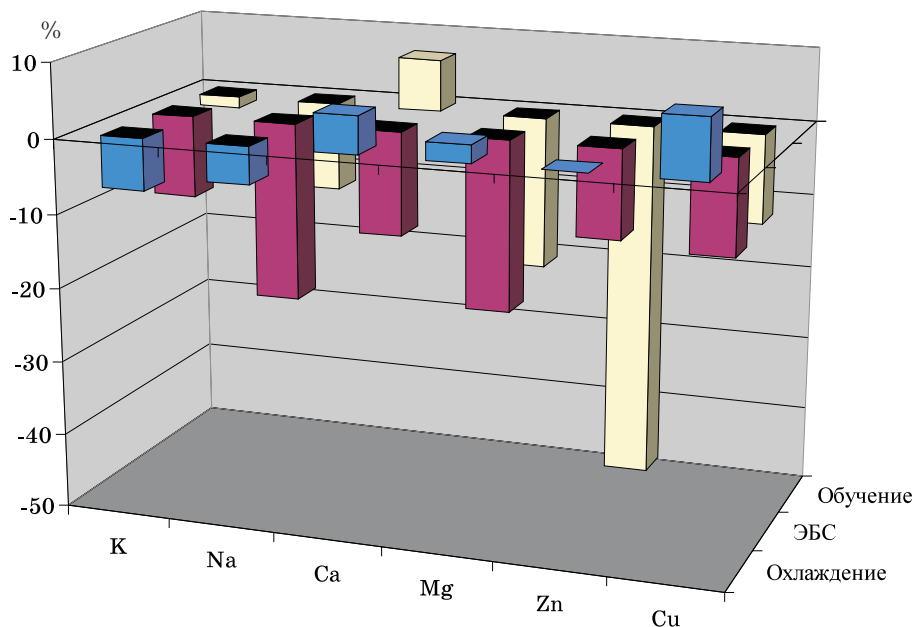


Рис. 1. Соотношение содержания биоэлементов в неокортексе у 3-месячных животных при охлаждении, эмоционально-болевым стрессе и обучении

неокортексе животных, ( $M \pm m$ ) мг/кг массы

Ca	Mg	Zn	Cu
<i>крысы</i>			
1,49±0,12	1,270±0,041	1,390±0,091	1,900±0,038
1,56±0,04	1,300±0,035	1,39±0,03	2,06±0,06 <sup>^</sup>
1,28±0,10 <sup>^</sup>	0,980±0,052 <sup>^</sup>	1,22±0,21	1,650±0,054 <sup>^</sup>
1,59±0,16	1,01±0,08 <sup>^</sup>	0,73±0,07 <sup>^</sup>	1,67±0,22*
<i>крысы</i>			
1,82±0,09	1,29±0,06	1,19±0,15	1,99±0,14
1,51±0,10 <sup>^</sup>	1,05±0,05 <sup>^</sup>	1,230±0,058	1,910±0,079
2,38±0,19 <sup>^</sup>	1,350±0,051*	1,020±0,094*	1,74±0,14 <sup>#</sup>
1,69±0,19	1,20±0,14	1,40±0,16*	2,56±0,19 <sup>^</sup>

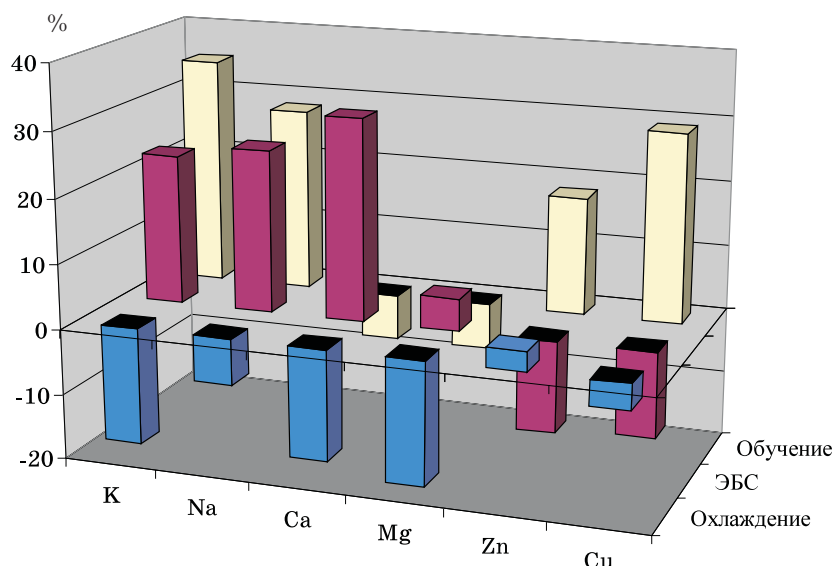


Рис. 2. Соотношение содержания биоэлементов в неокортексе у 6-месячных животных при охлаждении, эмоционально-болевым стрессе и обучении

**Обсуждение результатов.** Сравнительный анализ, проведенный в ходе исследований, позволил выявить, что характер изменений содержания калия, натрия, кальция, магния, цинка и меди в неокортексе при охлаждении, эмоционально-болевым стрессе и обучении зависит как от факторов воздействия, так и от возраста животного.

В ходе исследования снижение уровня кальция и магния в неокортексе, обнаруженное как у 3-месячных, так и у 6-месячных животных, сочеталось со снижением реактивности структуры, что согласуется с данными литературы, согласно которым снижение неокортикального уровня кальция и магния может приводить к нарушению аксонального транспорта в неокортексе [8] и, как следствие, к снижению уровня функциональной ак-

тивности структуры [9, 10]. Межвозрастное различие в данном случае заключалось в том, что указанные изменения у животных в возрасте 3 месяцев наблюдались при эмоционально-болевым стрессе и при обучении, а в возрасте 6 месяцев – при охлаждении.

Межвозрастное различие в изменении неокортикального уровня исследуемых биоэлементов при обучении наблюдалось на фоне возрастных особенностей формирования условной реакции активного избегания. В ходе обучения 3-месячные животные отличались высоким уровнем тревожности и нестабильностью сформированных условных реакций активного избегания, а по окончании обучения – резким снижением в неокортексе уровня цинка и менее выраженным снижением уровня меди.

Существование подобной корреляции, возможно, обусловлено тем фактом, что снижение неокортикального уровня цинка и меди приводит к увеличению эмоциональной лабильности и нарушению концентрации внимания [11, 12]. Аналогичное сочетание снижения в неокортексе содержания цинка и меди с возникновением изменений на поведенческом уровне (ростом тревожности и болевой чувствительности) обнаружено как у 3-месячных, так и у 6-месячных животных при эмоционально-болевым стрессе.

#### Выводы

1. Изменения уровня исследуемых макро- и микроэлементов в неокортексе у 3- и 6-месячных животных при общем умерен-

ном охлаждении, эмоционально-болевым стрессе и обучении имеют выраженные возрастные различия.

2. При изученных экзогенных воздействиях у животных в возрасте 3 месяцев отмечалось в основном снижение содержания биоэлементов в неокортексе, тогда как в возрасте 6 месяцев эти изменения носили разнонаправленный характер.

3. Показанные изменения содержания биоэлементов в неокортексе животных разного возраста в результате общего умеренного охлаждения, формирования эмоционально-болевого стресса и обучения коррелировали с различиями в уровне функциональной активности головного мозга 3- и 6-месячных животных при этих экзогенных влияниях.

#### Список литературы

1. *Скальный А.В.* Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследованных из различных климатогеографических регионов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 43 с.
2. *Гармаи Т.И.* Возрастные особенности формирования эмоциональной памяти в норме и при алкоголизации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1988. 18 с.
3. *Кутиков О.Є.* Вікові особливості емоційно-больового стресу та вмісту макро- і мікроелементів у щурів під впливом загального охолодження: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Харків, 2000. 20 с.
4. *Боват В.Д.* Общие закономерности изменений клеточного метаболизма металлов при действии физиологических раздражителей и патогенных факторов: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Тюмень, 1993. 20 с.
5. *Єщенко В.А., Бовт В.Д., Малько М.М. та ін.* Вміст цинку у панкреатичних острівцях і гіпокампі при дії фізіологічних і надзвичайних подразників. Фізіол. журн. 2001; 47, 2: 66–69.
6. *Кернев М.А., Комакова Е.А., Кульбах О.С. и др.* Состояние нейронов сенсомоторной коры большого мозга и узлов симпатического ствола в условиях воздействия экстремальных факторов. Морфология 1996; 109, 2: 60.
7. *Никишкова И.Н., Кутиков А.Е.* Особенности моделирования общего умеренного периодического охлаждения у крыс линии Вистар. Проблемы криобиологии 2000; 2: 113–114.
8. *Greensmith L.* Magnesium ions reduce motoneuron death following nerve injury or exposure to N-methyl-D-aspartate in the developing rat. Neuroscience 1995; 68, 3: 807–812.
9. *De Block C.E.* The thymus: a barometer of malnutrition. Br. J. Nutr. 1999; 81, 5: 345–347.
10. *Prentice A.M.* Accelerated thymus involution in magnesium-deficient rats is related to enhanced apoptosis and sensitivity to oxidative stress. Ibid: 405–411.
11. *Райцес В.С.* Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. Л.: Медицина, 1981. 151 с.
12. *Brophy M.* Zinc and children hyperactivity. Biol. Psychiatry 1986; 21, 7: 704–705.

#### ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ВМІСТУ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У НЕОКОРТЕКСІ ТВАРИН 3- ТА 6-МІСЯЧНОГО ВІКУ ПІД ВПЛИВОМ ЕКЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ

*І.М. Нікішкова, О.Є. Кутиков*

Показано вікові розбіжності у зміні вмісту макро- та мікроелементів у неокортексі у тварин віком 3 і 6 місяців внаслідок загального помірного охолодження, формування емоційно-больового стресу і навчання. Описані зміни корелювали з розбіжностями у рівні функціональної активності головного мозку 3- та 6-місячних тварин при цих екзогенних впливах.

**Ключові слова:** макро- та мікроелементи, охолодження, емоційно-больовий стрес, навчання, неокортекс, вік.

#### AGE-DEPENDENT PECULIARITIES OF CHANGES OF MACRO- AND MICROELEMENT CONTENTS IN NEOCORTEX IN ANIMALS OF 3 AND 6 MONTHS OLD UNDER INFLUENCE OF EXOGENOUS FACTORS

*I.N. Nikishkova, A.Ye. Kutikov*

The age-dependent differences in changes of macro- and microelement neocortical contents in animals of 3 and 6 months old after a general moderate cooling, formation of an emotional-pain stress and learning are demonstrated. The changes described correlated with differences in levels of a functional brain activity between the animals of 3 and 6 month old in these exogenous influences.

**Key words:** macro- and microelements, cooling, emotional-pain stress, learning, neocortex, age.

Поступила 10.02.04



## СТАН СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В РІЗНІ СТАДІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

*Л.Г. Нетюхайло*

*Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

Досліджено стан сполучної тканини в різні стадії опікової хвороби за рівнем вільного оксипроліну, гексуранових кислот, гексозаміну та нейрамінових кислот у сироватці крові. Встановлено, що при опіковій хворобі вміст вільного оксипроліну, гексуранових кислот, гексозаміну та нейрамінових кислот у крові підвищується, особливо у стадії шоку та токсемії. Показано, що при опіковій хворобі посилюється деполімеризація структур сполучної тканини, переважно в стадії шоку та токсемії.

**Ключові слова:** опікова хвороба, біохімічні показники крові, структура сполучної тканини.

Актуальною і недостатньо розробленою проблемою сучасної медицини є патогенез і лікування опіків. Опіки виникають на виробництві, в побуті і досить часто закінчуються летальними наслідками. Зростаюча енергозброєність сучасного виробництва та побуту, широке використання хімічних речовин, які легко запалюються, вогнебезпечних газів, створення нових видів зброї значно збільшили частоту опіків у всьому світі [1].

Глибокі поширені опіки характеризуються не лише пошкодженням поверхневих тканин, а й викликають різноманітні, тривалі й своєрідні, загальні морфологічні й функціональні зміни внутрішніх органів і систем організму, які об'єднуються нозологічним поняттям «опікова хвороба» [2, 3].

Питання про значення сполучної тканини в патогенезі опікової хвороби є досить актуальним. Проте у вітчизняній та зарубіжній літературі публікацій, присвячених дослідженням стану сполучної тканини при опіках, досить мало. Докладне дослідження динаміки гексуранових кислот, гексозаміну, нейрамінових кислот і вільного оксипроліну в різні стадії опікової хвороби дотепер не проводилось.

Метою дослідження було вивчення стану сполучної тканини при експериментальному опіку в докладній динаміці, яка вбирає різні стадії опікової хвороби.

**Матеріал і методи.** Експерименти виконані на 86 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г. Експериментальну опікову хворобу (ЕОХ) моделювали за методом [4] шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки експериментальних тварин у гарячу воду ( $t = 70\text{--}75^\circ\text{C}$ ) під ефірним наркозом, протягом 7 с. Розмір ділянки пошкодження визначали в залеж-

ності від площі шкіряного покриву, яка в середньому становила 12–15 % поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці [5]. Гістологічне дослідження пошкодженої шкіри свідчило про те, що при зазначених умовах утворювався опік IIIA–B ступеня, який згідно з сучасними уявленнями є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [6].

Щурів миттєво декапітували під легким ефірним наркозом через 1, 6, 12 год та 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 діб, що, за сучасними уявленнями [6], відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії. Контролем служили інтактні щури.

Для вивчення стану сполучної тканини визначали вміст вільного оксипроліну [7], гексозаміну [8], гексуранових [9] і нейрамінових кислот [10] у сироватці крові.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що рівень гексуранових кислот при ЕОХ збільшувався на 1-шу–3-тю добу з максимумом на 3-тю (рис. 1). Тобто реакція гексуранових кислот на важку опікову травму була чітко вираженою лише в стадії шоку.

Динаміка накопичення гексозаміну при ЕОХ (рис. 2) свідчить про два піки збільшення показника – на 1-шу–3-тю (в стадії опікового шоку) та 7-му добу дослідження, яка відповідає стадії ранньої токсемії (збільшення в 1,9 раза порівняно з контролем). З 14-ї доби (стадія пізньої токсемії) по 21-шу добу (стадія септикотоксемії) спостерігається повільне зниження показника, проте контрольних величин він не досягав навіть на 28-му добу.

При ЕОХ у сироватці крові відмічалось підвищення рівня вільного оксипроліну (рис. 3), особливо в стадії опікового шоку: через 6 год вміст оксипроліну підвищувався в 1,2 раза, че-

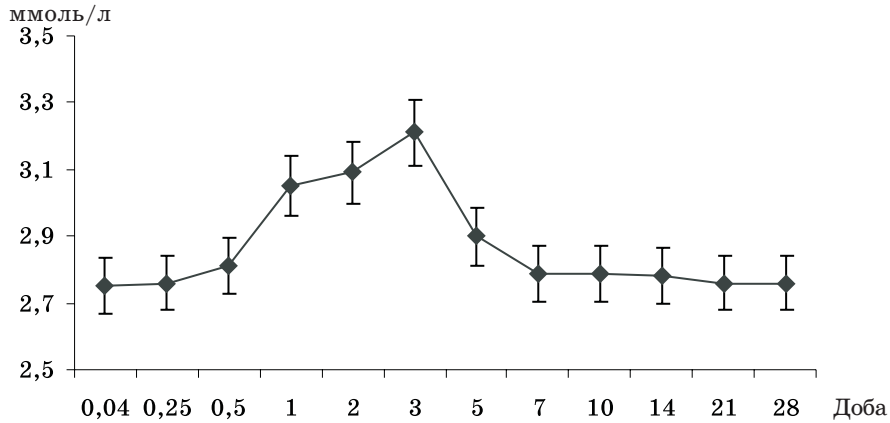


Рис. 1. Рівень гексуронових кислот у сироватці крові щурів при експериментальній опіковій хворобі

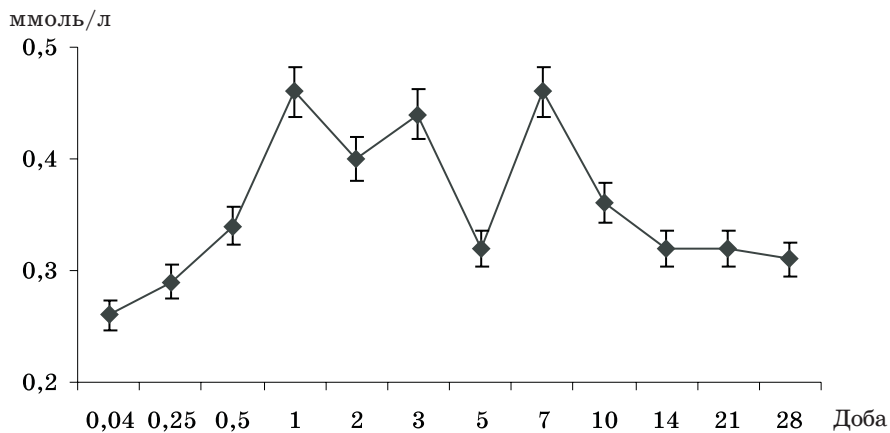


Рис. 2. Вміст гексозаміну у сироватці крові щурів при експериментальній опіковій хворобі

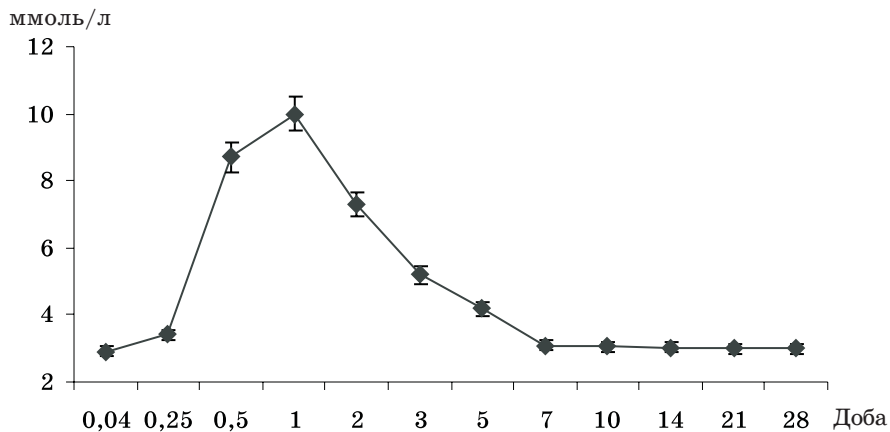


Рис. 3. Рівень вільного оксипроліну у сироватці крові щурів при експериментальній опіковій хворобі

рез 12 год – в 3,6 раза порівняно з контролем. Через 2 доби його рівень дещо знижувався, проте залишався в 2,6 раза вищим, ніж у крові здорових тварин. Нормалізація значень показника відбувалась на 7-му добу (в стадії ранньої токсемії), проте він залишався високим до 28-ї доби (стадія септикотоксемії) і контрольних значень не досягав.

Вміст нейрамінових кислот у сироватці крові при ЕОХ також збільшувався (рис. 4). Так, через 1 год він збільшувався в 1,5 раза, через 6 год – в 1,7 раза, через 12 год – в 2,1 раза і тримався приблизно на цьому рівні аж до 3-ї доби. Максимальний пік, який характеризує глибокі зміни в організмі, відмічався на 5-ту добу (збільшення у 8 разів). На 7-му та 14-ту

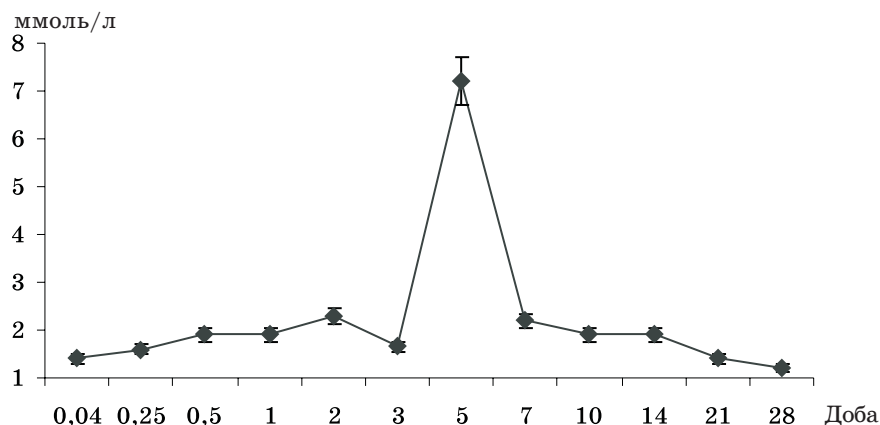


Рис. 4. Рівень нейрамінових кислот у сироватці крові щурів при експериментальній опіковій хворобі

добу (стадії ранньої та пізньої токсемії) показник дещо знизився, але залишався збільшеним в 2,3 рази порівняно з контрольними значеннями. З 21-ї по 28-му добу експерименту (стадія септикотоксемії), тобто в період сформованої опікової хвороби, рівень нейрамінових кислот знижувався, але залишався збільшеним в 1,2–1,5 рази і контрольних значень не досягав.

Глікозаміноглікани є важливим компонентом сполучної тканини і багато в чому визначають її властивості. Термін «глікозаміноглікани» був введений у 1960 р. R. Jeanloz і замінив їхню колишню назву «кислі мукopolісахариди». У багатьох роботах показано, що різноманітні ушкодження призводять до зміни кількісного та якісного складу глікозаміногліканів. Це, у свою чергу, може призвести до порушення організації колагенових волокон. Глікозаміноглікани є лінійними полімерами, побудованими з повторюваних дисахаридних одиниць, кожна з яких містить гексозамін (D-глюкозамін або D-галактозамін) і гексуронову кислоту [11, 12]. Глікозаміноглікани – високонегативно заряджені молекули, які надають розчину в'язкості і мають низьку здатність до стиснення. Вони розміщені на поверхні клітини або в позаклітинному матриксі. Їх ригідність сприяє структурній цілісності клітин і створенню каналів для клітинної міграції. Специфічні глікозаміноглікани, які мають фізіологічне значення, – це гіалуронова кислота, дерматан-сульфат, хондроїтин-сульфат, гепарин, гепаран-сульфат і кератан-сульфат. Більшість глікозаміногліканів в організмі зв'язані зі стрижневими білками і утворюють протеоглікани (їх ще називають мукopolісахаридами). Глікозаміноглікани розміщуються перпендикулярно до стрижня у вигляді щітки. Одна з найбільш важливих

функцій протеогліканів – репаративно-регенеративна, яка забезпечує регуляцію процесів росту та диференціювання клітин. Глікозаміноглікани у складі протеогліканів сполучної тканини визначають її механічні властивості, приймають участь у реакціях запалення, трофічній та антитоксичній функції [11–13].

Відомо [14], що при опіках активуються симпатoadреналова та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова системи в організмі. Рівень гормонів – адреналіну та норадреналіну, які мають катаболічну дію, за даними [14], максимально підвищується в гіпоталамусі, нирках, наднирниках і плазмі крові при термічних ураженнях, особливо в початковий період опікової травми.

У свою чергу, різке підвищення рівня кортикостероїдних гормонів пригнічує процеси проліферації клітин і біосинтезу біополімерів сполучної тканини [15], фізіологічні функції якої забезпечують її залучення до комплексу неспецифічних захисно-приспосувальних реакцій при опіках.

В роботі [15] є дані про вплив кортизолу та його аналогів на вміст колагену. Показано, що гормон та його аналоги здатні, з одного боку, знижувати активність пролінгидроксилази, викликаючи тим самим пригнічення синтезу колагену, а з іншого – прискорювати катаболізм колагену, особливо молодих, новосинтезованих форм. Останнє здійснюється через систему лізосоми-стероїди, яка регулює розпад білків сполучної тканини.

Оксипролін – амінокислота, яка утворюється внаслідок гідроксилювання проліну після включення його до поліпептидного ланцюга білка. Ця амінокислота входить головним чином до складу колагену, є для нього специфічною і з'являється в крові тільки

внаслідок катаболізму. Відомо, що кількість вільного оксипроліну в крові відображає розпад колагену [16]. Це дозволяє припустити, що в обміні колагену при ЕОХ переважають процеси розпаду. Колаген в сполучній тканині тісно зв'язаний з глікозаміногліканами, глікопротеїнами, еластином та іншими біополімерами [17].

Отже, опікова хвороба в стадіях шоку та токсемії супроводжується підвищенням рівня гексуринових і нейрамінових кислот в крові, джерелом яких є сполучна тканина. Це не заперечує відомим даним про переважання реакції катаболізму при опіках.

Логічно зробити висновок, що стимуляція процесів розпаду біополімерів у сполучній тканині в наших дослідках індукується кортикостероїдними гормонами. Це відповідає свідченням про їх катаболічний вплив на сполучну тканину [15].

Сполучна тканина, виходячи з показників обміну її біополімерів, виражено реагує на опік. Наведені дані переконують, що при опіковій хворобі, особливо в стадії шоку та

токсемії, посилюється деполімеризація структур сполучної тканини.

Таким чином, при опіках переважно в стадії шоку та токсемії підвищується вміст вільного оксипроліну, гексуринових кислот, гексозаміну та нейрамінових кислот у крові. Ці біохімічні показники можуть бути використані в якості тестів при оцінці ступеня реакції організму на опік в різні стадії опікової хвороби.

#### Висновки

1. В стадії шоку у дослідних тварин спостерігалось різке зростання рівня всіх досліджуваних показників – гексуринових кислот, гексозаміну, нейрамінових кислот і вільного оксипроліну.

2. В стадії токсемії опікової хвороби найбільш суттєво змінювався рівень гексозаміну та нейрамінових кислот.

3. Стадія септикотоксемії характеризується зниженням усіх досліджуваних показників, проте контрольних значень вони не досягають.

#### Список літератури

1. Волков К.С. Морфологічні зміни гіпоталамо-нейрогіпофізарної секреторної системи при опіковій травмі і після застосування антиоксидантів та ентеросорбентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1995. 48 с.
2. Андрійшин О.П. Морфологія спинномозкових вузлів при тяжкій термічній травмі та застосуванні антиоксидантів і ентеросорбенту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 19 с.
3. Андрійшин О.П., Чернишенко Т.І., Антонюк С.А. та ін. Значення інтоксикації організму в розвитку ультраструктурних змін в органах нервової системи і серці при експериментальній термічній травмі. Вісн. наук. досліджень. Тернопіль: Укрмедкнига, 2000; 2: 74–76.
4. Довганский А.П. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Кишинев, 1971. 32 с.
5. Кочетыгов Н.И. Ожоговая болезнь. Л.: Медицина, 1973. 244 с.
6. Пасечка Н.В. Морфологія кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1996. 47 с.
7. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. Лаб. дело 1985; 1: 61–62.
8. Методы исследований в профпатологии; Под ред. О.Г. Архиповой. М.: Медицина, 1988. 207 с.
9. Dische Z. A specific color reaction glucuronic acid. J. Biol. Chem. 1947; 71: 725–730.
10. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Минск: Беларусь, Т. 2, 2000. 463 с.
11. Бездітко Н.В. Вивчення динаміки ендогенного N-ацетилглюкозаміну при експериментальних проникних ранах рогівки. Одеськ. мед. журн. 2001; 6 (66): 25.
12. Ахмадеева Л.Р., Магжанов Р.В., Башкатов С.А., Шапирова А.В. Гликозаміноглікани і їх фракції у пацієнтів с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2003; 5: 60–65.
13. Di Giulio A.M., Germani E., Lesta E. et al. Glycosaminoglycans coadministration enhance insulin-like growth factor-1 neuroprotective and neuroregenerative activity in traumatic and genetic models of motor neuron disease: a review. Int. J. Neurosci. 2000; 18, 5: 339–346.
14. Попов Д.О. Патологічні механізми зрушення стрес-реалізуючих процесів за умов термічних уражень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2003. 19 с.
15. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969. 375 с.
16. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. М.: Медицина, 1974. 248 с.
17. Шарав П.Н., Пишков В.И., Бутолин Е.Г., Иванов В.Г. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани при многократном стрессе. Укр. биохим. журн. 1987; 59, 3: 85–87.

**СОСТОЯНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗНЫЕ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ****Л.Г. Нетюхайло**

Исследовано состояние соединительной ткани в разные стадии ожоговой болезни по уровню свободного оксипролина, гексуроновых кислот, гексозамина и нейраминовых кислот в сыворотке крови. Установлено, что при ожоговой болезни содержание свободного оксипролина, гексуроновых кислот, гексозамина и нейраминовых кислот в крови повышается, особенно в стадии шока и токсемии. Показано, что при ожоговой болезни усиливается деполимеризация структур соединительной ткани, преимущественно в стадии шока и токсемии.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, биохимические показатели крови, структура соединительной ткани.

**THE STATE OF THE CONNECTIVE TISSUE AT DIFFERENT STAGES OF THE EXPERIMENTAL BURNING DISEASE****L.G. Netyuchailo**

The state of the connective tissue at different stages of the experimental burning disease in accordance with the level at free oxyproline, hexurone acids, hexosamine and neuramine acids in blood serum was studied. It was established, that at the burning disease the contents of the oxyproline, hexurone acids, hexosamine and neuramine acids in blood decreased, especially at the shock stage and toxemia. It was showed that at the burning disease the depolymerization of connective tissue structures strengthens, it taking place generally at the of shock and toxemia.

**Key words:** burning disease, biochemical indexes in blood, structures connective tissue.

Поступила 17.12.03

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ КСЕНООРГАНОВ НА РОСТ ОПУХОЛИ ГЕРЕНА****С.Е. Гальченко, Н.Е. Узленкова\*, И.В. Слета, Б.П. Сандомирский****Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков****\*Институт медицинской радиологии им. С. Григорьева АМН Украины, г. Харьков**

Показано, что экстракты криоконсервированных фрагментов органов свиней при определенной схеме введения способствуют торможению роста перевиваемой карциномы Герена у крыс и увеличивают продолжительность жизни животных.

**Ключевые слова:** карцинома Герена, экстракты ксеноорганов, торможение роста органов.

В последние годы в медицинской практике большие надежды возлагают на модификаторы биологических реакций, способные активировать эндогенные механизмы неспецифической резистентности организма и в то же время оказывать угнетающее влияние на пролиферативную активность опухоли [1–3]. Особенно возрос интерес к препаратам иммуномодулирующего действия, полученным из тканей животного происхождения. Показано, что с их помощью цитотоксический эффект достигается при введении сравнительно низких доз препарата, действие на неопластические клетки обратимо и не угнетает иммунную систему организма. Кроме того, экстракты из ксеногенных тканей могут использоваться для лечения некоторых заболеваний, например, сахарного диабета и токсических гепатитов [4]. Механизм их

действия основан на стимуляции репаративных процессов в пораженном органе. В этом случае важно, чтобы препарат не оказывал стимулирующего действия на рост опухолевых клеток.

Целью данной работы явилась экспериментальная оценка специфической (противоопухолевой) активности экстрактов, полученных из криоконсервированных фрагментов органов свиней на рост перевиваемой карциномы Герена у крыс.

**Материал и методы.** Опыты были проведены на белых крысах-самках линии Вистар 3-месячного возраста, массой тела 180–200 г, содержащихся на стандартном рационе в стандартных условиях вивария.

Экспериментальной моделью опухолевого роста служила аденокарцинома Герена, штамм которой был получен из Института

экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев. Трансплантировали опухоль путем подкожного введения 0,5 мл 20% -ной суспензии опухолевых клеток.

Были использованы экстракт криоконсервированных фрагментов тимуса (ЭТ) и смесь экстрактов криоконсервированных фрагментов внутренних органов (ЭВО) свиней – печени, селезенки и поджелудочной железы, взятых в равном объеме. Криоконсервирование фрагментов проводили со скоростью 1 град/мин. В качестве криопротектора использовали полиэтиленоксид с молекулярной массой 1500 в концентрации 20%. Отогретые на водяной бане при 40 °С и отмытые фрагменты для получения экстракта инкубировали в течение 60 мин в физиологическом растворе при комнатной температуре. Экстракты освобождали от термолabile белков и стерилизовали.

ЭТ и ЭВО вводили один раз в сутки на протяжении 10 дней внутрибрюшинно из расчета 50 мкг пептидов на 100 г массы животного. Концентрацию пептидов в ЭТ и ЭВО определяли спектрофотометрически [5], она составляла 86,0 и 87,4 мкг/мл соответственно.

Животные распределились по группам следующим образом: 1-я группа – контроль (опухоль без введения препаратов); 2-я – введение ЭТ сразу после трансплантации опухоли; 3-я – введение ЭВО сразу после трансплантации опухоли; 4-я – введение ЭТ через 10 дней после трансплантации опухоли; 5-я – введение ЭВО через 10 дней после трансплантации опухоли. Распределение по группам проводилось методом случайного отбора, по 10 крыс в каждой группе.

Согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению специфической активности противоопухолевых средств эффективность влияния препарата определяли по показателю процента торможения роста опухоли (ТРО, %), увеличению продолжительности жизни опытных животных

(УПЖ, %) и по индексу эффективности (ИЭ) как показателю чувствительности опухоли к влиянию препарата [6].

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием непараметрического критерия Манна–Уинти.

**Результаты и их обсуждение.** Сравнительная динамика роста карциномы Герена у крыс в контроле и после введения экстрактов криоконсервированных фрагментов органов свиней в двух вариантах, отличающихся режимом введения препаратов, приведена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, в первой серии экспериментов, когда препарат вводили начиная с первых суток перевивки опухоли (день перевивки опухоли считается нулевым), наблюдалось отставание в росте опухолей во 2-й и 3-й опытных группах по сравнению с контролем. Средний объем опухоли во 2-й группе (введение ЭТ) на 10-е сутки после трансплантации был снижен в 1,41 раза, а в 3-й (введение ЭВО) – в 1,32 раза по сравнению с контрольной группой.

Процент торможения роста опухоли на 10-й день составил соответственно 29,2 и 24,7 соответственно во 2-й и 3-й группах (табл. 2).

На 15-е и 21-е сутки наблюдений также отмечалось уменьшение размеров опухоли в опытных группах, достоверно выраженное на 15-е сутки у животных, которым вводили ЭВО. К 30-м суткам наблюдений средний объем опухолей в опытных группах практически не отличался от такового в контрольной группе.

Во второй серии экспериментов, при введении препаратов после 10-х суток с момента трансплантации опухоли, не наблюдали изменений темпов развития опухоли в начальные сроки. К 15-м суткам наблюдений средний объем опухоли у животных, которым вводили ЭТ (4-я группа), превышал средние размеры опухоли в контрольной группе. Такая же тенденция наблюдалась и на 21-е

Таблица 1. Объем карциномы Герена у крыс в зависимости от условий введения экстракта тимуса и экстракта внутренних органов свиней, ( $M \pm m$ ) см<sup>3</sup>

Группа животных	Сутки после перевивки опухоли			
	10-е	15-е	21-е	30-е
1-я	2,02±0,03	8,77±1,07	32,53±3,70	55,92±5,46
2-я	1,43±0,09*	7,04±1,16	29,33±3,61	55,12±6,94
3-я	1,52±0,04*	6,70±0,84*	28,57±2,65	51,27±6,38
4-я	2,14±0,06	10,60±1,92	35,40±3,53	54,01±3,69
5-я	2,32±0,03	8,08±1,12	29,98±4,01	49,17±3,38

\* $p < 0,05$ ; различия статистически достоверны по сравнению с 1-й (контрольной) группой.

сутки. Однако к 30-м суткам рост опухоли тормозился и ее средний размер у животных этой группы находился на уровне контрольных значений. У животных, которым вводили ЭВО (5-я группа), торможение роста опухоли к 30-м суткам было более выражено и составило 12,1 % по отношению к контролю. Несмотря на отсутствие значимого эффекта испытанных препаратов в отношении задержки роста опухолей, была выявлена их эффективность по показателям выживаемости и средней продолжительности жизни крыс-опухоленосителей.

*Таблица 2. Противоопухолевая активность карциномы Герена у крыс при применении экстракта тимуса и экстракта внутренних органов свиней*

Группа животных	Показатель	Сутки после перевивки опухоли			
		10-е	15-е	21-е	30-е
1-я	ТРО, %	29,20	19,70	9,80	1,40
	ИЭ	1,40	1,24	1,11	1,00
2-я	ТРО, %	24,70	23,60	12,10	8,30
	ИЭ	1,32	1,30	1,13	1,09
3-я	ТРО, %	0	20,40	8,80	3,40
	ИЭ	0	0,80	0,90	1,03
5-я	ТРО, %	0	7,80	8,00	12,00
	ИЭ	0	1,08	1,08	1,13

*Примечание.* ТРО – торможение роста опухоли; ИЭ – индекс эффективности.

Оценка динамики гибели крыс в условиях эксперимента показала, что самая низкая выживаемость отмечалась в контроле. В опытных группах отмечались более поздние сроки гибели животных (табл. 3). Средняя продолжительность жизни крыс после перевивки опухоли в контрольной группе составляла  $(33,30 \pm 2,67)$  сут (табл. 4). В опытных группах этот показатель был выше в среднем в 1,2 раза. Как видно из табл. 4, достоверное увеличение продолжительности жизни крыс в условиях роста опухоли было отмечено в 3-й и 5-й группах, то есть у животных, которым вводили ЭВО, независимо от условий введения. Увеличение продолжительности жизни у крыс этих групп составило 21,3 и 27,9 % соответственно.

### Список литературы

1. Бычков М.Б. Химиотерапия злокачественных опухолей. Архив пат. 1996; 4: 752–762.
2. Марченко М.М., Николук І.Д., Бевзов В.В. Стан антиоксидантної системи організму щурів та корекція його препаратом із лікарських рослин у динаміці росту карциноми Герена. Укр. біохім. журн. 1999; 1: 76–80.
3. Хасон К.Н., Афанасьев Б.В., Берштейн Л.И. и др. Современные тенденции в развитии биологической терапии злокачественных опухолей. Вопр. онкол. 1996; 5: 7–12.

*Таблица 3. Динамика выживаемости крыс с карциномой Герена в зависимости от условий эксперимента, %*

Срок наблюдения, сут	Группа животных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
23-и	90	100	100	100	100
27-е	80	90	100	100	100
31-е	60	80	90	90	90
35-е	50	70	80	80	80
39-е	20	60	70	60	70
43-и	10	40	60	50	60
47-е	0	10	40	20	50
51-е	0	0	20	10	20

*Таблица 4. Продолжительность жизни крыс с карциномой Герена при применении экстракта тимуса и экстракта внутренних органов свиней*

Группа животных	Средняя продолжительность	Увеличение продолжительности	p
1-я	$33,3 \pm 2,67$	–	
2-я	$36,0 \pm 2,70$	8,1	>0,05
3-я	$40,4 \pm 3,56$	21,3	<0,05
4-я	$36,8 \pm 3,64$	10,5	>0,05
5-я	$42,6 \pm 3,70$	27,9	<0,05

*Примечание.* Достоверность различий по сравнению с 1-й (контрольной) группой животных.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что ЭВО свиней при 10-дневном их применении способствуют торможению роста опухоли на 29,2 % для ЭТ и на 24,7 % для ЭВО в начальный период до 15-х суток, при схеме введения препаратов сразу после трансплантации опухоли. Установлена способность препаратов увеличивать продолжительность жизни крыс в условиях роста опухоли.

Полученные результаты могут служить основой для дальнейших, более детальных исследований доз, сроков и методов применения экстрактов криоконсервированных фрагментов ксеногенных органов свиней и механизмов их действия в условиях опухолевого роста.

4. Гальченко С.Є., Белочкіна І.В., Тининіка Л.М., Сандомирський Б.П. Вплив екстрактів підшлункової залози і печінки свиней на щурів з експериментальними патологіями відповідних органів. Трансплантологія 2003; 4, 1: 68–70.

5. Методы практической биохимии. Пер. с англ. Д. Уильямс, К. Уилсон; Под ред. С.Е. Северина и А.Д. Виноградова. М.: Мир, 1978. 268 с.

6. Шаркіна Н.І., Шляховенко В.О., Мосієнко В.С., Кулік Г.І., Бардик Ю.В. Доклінічне вивчення специфічної активності протипухлинних засобів. Докл. дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації; Під ред. О.В. Стефанова. К., 2001: 361–370.

**ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ КСЕНООРГАНІВ НА РІСТ ПУХЛИНИ ГЕРЕНА С.Є. Гальченко, Н.Є. Узленкова, І.В. Слета, Б.П. Сандомирський**

Показано, що екстракти кріоконсервованих фрагментів органів свиней при деяких схемах введення сприяють гальмуванню росту карциноми Герена, що перевищується, у щурів і збільшують тривалість життя тварин.

**Ключові слова:** карцинома Герена, екстракти ксеноорганів, гальмування росту пухлини.

**EFFECT OF EXTRACTS FROM CRYOPRESERVED XENOORGANS ON THE GROWTH OF HEREN'S TUMOUR S.E. Galchenko, N.E. Uzlenkova, I.V. Sleta, B.P. Sandomirsky**

It has been shown in the work that extracts from cryopreserved pig organs promote the slow down of Heren's carcinoma growth in rats under some schemes of extract injection and increase the rats mean life.

**Key words:** Heren's carcinoma, xenoorgans extracts, inhibition of Heren's carcinoma growth.

Поступила 06.02.04

**СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА И НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК L-929, ИНФИЦИРОВАННОЙ ШТАММОМ UG-C CHLAMYDIA TRACHOMATIS**

**И.И. Мавров, А.К. Кондакова, С.К. Джораева,  
Е.В. Щеголева, В.Н. Цимбал**

**Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, г. Харьков**

Изучены особенности влияния урогенитального штамма UG-C Chlamydia trachomatis на некоторые параметры синтеза оксида азота и пентозофосфатного пути утилизации углеводов культуры клеток L-929. Показано, что при инфицировании клеток возбудителем значительно повышается уровень нитритов как в инкубационной среде, так и в суспензии клеток и снижается активность аргиназы. В инфицированных клетках отмечается повышение уровня АТФ и интенсивности пентозофосфатного пути утилизации углеводов, которое зависит от цикла развития возбудителя. Обсуждается роль наблюдаемых изменений в механизмах взаимодействия хламидий с клеткой-хозяином.

**Ключевые слова:** Chlamydia trachomatis, культура клеток L-929, аргиназа, пентозофосфатный путь, АТФ.

Облигатные внутриклеточные паразиты – хламидии – четко обособленная группа инфекционных агентов, играющих важную роль в патологии человека. Хотя в изучении хламидийной инфекции достигнуты определенные успехи, все же хламидии являются одной из наименее изученных групп микроорганизмов.

Взаимодействие хламидии с клеткой-хозяином имеет достаточно сложный молекулярно-мембранный механизм, жизнедеятельность хламидии связана с изменениями в процессах углеводного обмена клетки хозяина с активацией поглощения клеткой и подавлением нормального метаболизма клетки [1–3]. В ряде работ описана биоло-

гическая роль цистеинсодержащих белков в структурной организации мембран различных форм хламидий, прослежена корреляционная связь между потреблением цистеина и синтезом этих белков и циклом развития возбудителя [4, 5]. Показано также, что культуры клеток, инфицированные возбудителем орнитоза, менингопневмонии, мышечной пневмонии, в отличие от неинфицированных, синтезируют аргинин [5]. Получены доказательства того, что хламидии имеют ферментативные системы, принимающие участие в синтезе специфических белков, нуклеиновых кислот, липидов, а также расщеплении глюкозы, которая, как известно, обладает большим запасом потенциальной



енергии. Так, у возбудителя менингопневмонии обнаружены ферменты глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа, изомеразы фосфоглюкозы. У хламидий не выявлено каких-либо аэробных или анаэробных энергодающих реакций, они являются энергетическими паразитами.

В последние десятилетия накоплено много доказательств того, что бактериальная инфекция может вызывать образование свободных радикалов, а также активных форм кислорода и оксида азота (NO). В число известных ферментов, участвующих в образовании свободных радикалов при инфекции, входят ксантиноксидаза и NADPH-оксидаза для супероксида и NO-синтаза для оксида азота. Оксид азота синтезируется тремя изоформами NO-синтазы, которые широко представлены в различных клетках [6]. NO и NO<sub>2</sub> могут повреждать белки и ненасыщенные жирные кислоты, снижать активность большинства ферментов, нарушать целостность клеточных структур, разобщать окислительное фосфорилирование и снижать уровень АТФ в клетках [7]. Показана возможная роль оксида азота в подавлении хламидийной инфекции как *in vivo*, так и *in vitro* [8, 9]. Но точные механизмы участия оксида азота в процессах взаимодействия возбудителя с клеткой неизвестны.

В настоящем исследовании приведены результаты изучения влияния урогенитального штамма UG-C *Chlamydia trachomatis* на синтез NO и интенсивность пентозофосфатного пути обмена углеводов клетки-хозяина в зависимости от цикла развития возбудителя в культуре клеток мышинных фибробластов L-929.

**Материал и методы.** В качестве инфекционного материала использован штамм UG-C *C. trachomatis*, полученный в лаборатории хламидиозов Института дерматологии и венерологии АМН Украины. Для культивирования хламидий использовали перевиваемую клеточную линию мышинных фибробластов L-929. Состав культивируемой среды: среда 199 (95 %), эмбриональная телячья сыворотка (5 %), гентамицин – 10 мкг/мл, ристамицин – 100 мкг/мл, амфотерицин В – 2,5 мкг/мл, циклогексимид – 1 мкг/мл. Суспензию клеток L-929 вносили в стерильные плоскодонные пробирки диам. 14 мм с покровными стеклами в количестве 1,0–1,2 × 10<sup>5</sup> кл./мл питательной среды и помещали в термостат при 37 °С. После предварительной очистки по стандартной методике [10] инфекционный материал помещали на культуру клеток в количестве 600–15000 IFU/мл. Степень заражения клеточного монослоя

хламидиями оценивали путем окрашивания его по методу Мая–Грюнвальда–Гимза, а также с помощью метода прямой иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител фирмы «Санофи» (Франция) и дальнейшим микроскопированием.

Было выполнено 5 пассажей заражения культуры клеток L-929 штаммом *C. trachomatis*. Контролем служила суспензия неинфицированной культуры клеток L-929 в концентрации 1,0–1,2 × 10<sup>5</sup> кл./мл. Результаты эксперимента регистрировали в начальной точке (исходный фон), через 24, 48 и 72 часа инкубации как в неинфицированной клеточной суспензии, так и инфицированной. Выбор именно этих временных промежутков был обусловлен биологическим циклом развития возбудителя [1, 11].

Активность аргиназы оценивали по количеству одного из продуктов реакции – мочевины (в нмоль), которая образовалась за 1 час в расчете на 1 мл клеточной суспензии [12]. Мочевину определяли колориметрическим методом по реакции с диацетилмоноксимом [13]. Уровень нитрит-аниона (NO<sub>2</sub>) в среде инкубации и клеточной суспензии определяли методом Грисса [14] по количеству нитрит-аниона, который образовался в процессе инкубации. Интенсивность потребления глюкозы в среде инкубации оценивали глюкозооксидазным методом [13], а для определения количества пентоз в суспензии клеток использовали орциновый метод [15]. Уровень АТФ в культуре клеток определяли люцинометрически на приборе «Люцифер-01» при помощи АТФ-реагента на основе растворимой люциферазы светлячков [16].

**Результаты и их обсуждение.** Оценка степени заражения клеточного монослоя показала, что в среднем процент инфицированных клеток через 24 часа инкубации составил 45 %, через 48 часов – 65 %, а через 72 часа монослой большей частью был разрушен вследствие инфицирования клеток *C. trachomatis*.

При изучении параметров обмена оксида азота в культуре клеток L-929 в процессе взаимодействия с ними хламидий было установлено, что по сравнению с неинфицированной культурой клеток в инфицированной клеточной суспензии отмечается увеличение уровня нитрит-аниона в процессе инкубации, особенно в периоды 24 и 72 часа (табл. 1).

Скорость образования нитрит-аниона в среде инкубации значительно возрастает уже в первые 24 часа инкубации клеток со штаммом *C. trachomatis* (табл. 2), что может свидетельствовать о возрастании активности суммарной NO-синтазы в культуре клеток

Таблиця 1. Уровень нитрит-аниона в суспензии культуры клеток L-929, инфицированных штаммом *S. trachomatis*, ( $M \pm m$ ) % относительно исходного фона

Время инкубации, ч	Культура клеток	
	неинфицированная	инфицированная
24	110,43±5,36	123,46±4,03*
48	123,69±6,32	128,67±4,05
72	130,57±7,62	144,55±5,74

\*  $p < 0,01$ , по сравнению с чистой культурой клеток.

Таблиця 2. Скорость образования нитрит-аниона и активность аргиназы в среде инкубации культуры клеток L-929, инфицированных штаммом *S. trachomatis*, ( $M \pm m$ ) нмоль/(1 ч·мл)

Время инкубации, ч	Скорость образования $\text{NO}_2^-$		Активность аргиназы	
	неинфицированная	инфицированная	неинфицированная	инфицированная
24	2,04±0,82	4,14±0,81*	30,14±8,62	22,37±2,63
48	2,23±0,44	2,52±0,41**	17,85±3,49	12,91±4,25**
72	1,49±0,49	2,61±0,29**	8,90±1,04**	10,32±2,83**

Примечание.  $p < 0,05$ : \* по отношению к группе сравнения; \*\* по отношению к 24-часовому периоду инкубации.

L-929 как следствие инфицирования ее хламидиями.

Активность аргиназы – ключевого фермента деградации L-аргинина – в инфицированной культуре клеток снижается на 25,76 % по сравнению с неинфицированной уже в первые 24 часа инкубации (табл. 2) и остается такой же низкой в последующие 48 часов, что может являться закономерным следствием активации NO-синтазы, которая конкурирует с L-аргиназой за один и тот же субстрат – L-аргинин, который исходно содержится в среде 199. Таким образом, выброс свободных радикалов, в том числе и азота, при инфицировании культуры клеток L-929 приводит к повреждению не только возбудителей, но и самих клеток, что может способствовать более легкому проникновению уцелевших хламидий внутрь клетки-хозяина.

Закономерности возникновения условий, способствующих проникновению в клетки хозяина возбудителя, могут быть связаны и с изменениями в процессах углеводного обмена, в частности интенсивностью пентозофосфатного пути утилизации углеводов. Известно, что хламидии как энергозависимые паразиты обладают таким ферментом, как глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – ключевым ферментом пентозофосфатного пути обмена углеводов, одного из основных путей превращения моносахаридов. Ему приписывают обычно три основные функции: ресинтез глюкозо-6-фосфата в метаболизме, обра-

зование рибозила и дезоксирибозила для нуклеиновых кислот и продукция восстановленного НАДФ для биосинтеза жирных кислот и других соединений. Поэтому изучение вклада хламидийной инфекции в состояние этого энергопродуцирующего процесса клеток хозяина представляло значительный интерес.

Оценка уровня АТФ в суспензии клеток неинфицированной и инфицированной культуры после 72-часовой инкубации показала, что в инфицированной культуре клеток уровень АТФ достоверно выше по сравнению с неинфицированной: (16,89±1,24) против

(13,17±0,42) пкмоль/10<sup>3</sup> клеток. При этом уровень потребления глюкозы в среде инкубации инфицированной культуры клеток также выше, чем в неинфицированной, на протяжении всего периода инкубации (табл. 3) и коррелирует с циклом развития возбудителя, что совпадает с полученными нами ранее данными [10].

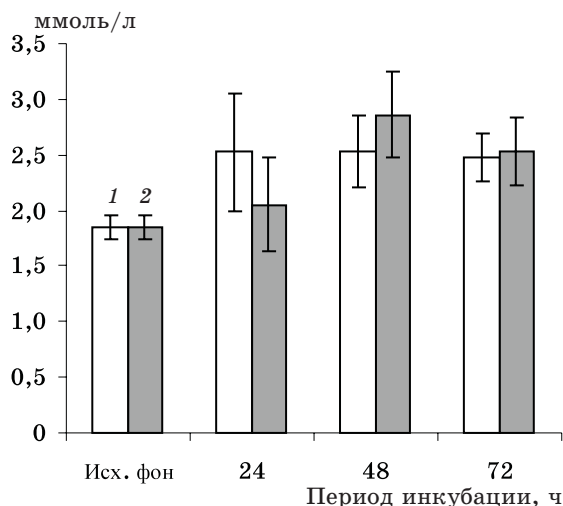
Таблиця 3. Потребление глюкозы в среде инкубации культурой клеток L-929, инфицированных штаммом *S. trachomatis*, ( $M \pm m$ ) ммоль/л

Время инкубации, ч	Культура клеток	
	неинфицированная	инфицированная
24	4,90±0,33	4,56±0,23*
48	4,80±0,30	4,30±0,31*
72	4,52±0,36*	4,22±0,36*

Примечания: 1. Исходный фон – (5,4±0,16) ммоль/л.

2.  $p < 0,05$  по отношению к исходному фону.

Содержание пентоз в клеточной суспензии неинфицированной культуры клеток L-929 возрастает в первые 24 часа инкубации и остается практически на этом уровне в течение всего времени инкубации (рисунок). При инфицировании клеток штаммом *S. trachomatis* максимальное количество пентоз в суспензии клеток регистрируется на 48-м часу инкубации, что совпадает с периодом их максимального заражения (65 % клеток



Образование рибозы в суспензии культуры клеток L-929 в течение 72-часовой инкубации со штаммом UG-C *S. trachomatis*:

1 – неинфицированная; 2 – инфицированная

в этот период времени инфицированы хламидиями). В этот же временной период отмечается и максимальное потребление глюкозы в среде инкубации (табл. 3). Полученные данные позволяют сделать вывод, что интенсивность пентозофосфатного пути об-

мена углеводов в культуре клеток L-929 при инфицировании хламидиями значительно возрастает, что, вероятно, и является одним из факторов, обуславливающих увеличение уровня АТФ в этих клетках.

Таким образом, при заражении культуры клеток L-929 урогенитальным штаммом UG-C *S. trachomatis* отмечается активация процессов синтеза оксида азота: увеличивается скорость образования нитрит-аниона как в среде инкубации клеток, так и в клеточной суспензии в первые 24 часа инкубации, значительно снижается активность аргиназы на протяжении всего 72-часового периода инкубации клеток. Установлено повышение интенсивности пентозофосфатного пути утилизации углеводов в инфицированной возбудителем культуре клеток – повышается уровень АТФ, содержание пентоз в суспензии клеток, возрастает и достигает максимальных значений в 48-часовой период инкубации скорость потребления глюкозы в среде инкубации инфицированных клеток, что совпадает с циклом развития хламидий. Предполагается, что комплекс наблюдаемых изменений может лежать в основе механизмов взаимодействия *S. trachomatis* с клеткой-хозяином.

#### Список литературы

1. Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриева Г.А. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования (обзор литературы). Заболевания, передающиеся половым путем 1998; 1: 3–9.
2. Глазкова Л.К., Акилов О.Е. Практические аспекты персистирующей хламидийной инфекции. Инфекции, передающиеся половым путем 1999; 4: 29–34.
3. Stamm W.E. Chlamidial trachomatis infection: progress and problems. J. Infect. dis. 1999; 179, Suppl. 1: 76–77.
4. Дмитриев Г.А., Брагина Е.Е., Масюкова С.А. Особенности взаимодействия хламидий с инфицированными клетками. МРЖ «Дерматология и венерология». М., 1985; 5: 22–27.
5. Кузьменко В.П. Особенности взаимодействия хламидий с клетками. Микробиол. журнал 1980; 2, 42: 32–39.
6. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия 1998; 63, 7: 867–869.
7. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке. Биохимия 1998; 63, 7: 1007–1009.
8. Igietseme J.U. Inhibition of intracellular multiplication of human strains of *C. trachomatis* by nitric oxid. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997; 252 (3): 595–601.
9. Hung J., Feng I.P., Lenz S.D. et al. Nitric oxide output NOS-2 regulates protective Th1 versus pathogenic Th2 immunity in mouse Chlamidial pneumonia. 4th Meeting of the European society for chlamydia research. Helsinki, Finland, 2000; August 24–27: 220.
10. Мавров И.И. Хламидийная инфекция: активное изучение проблемы. Журн. дерматол. и венерол. 2001; 2 (12): 4–9.
11. Мавров И.И. Мочеполовой хламидиоз: Половые болезни. Укр. энцикл. Киев–Москва: АСТ–Пресс, 1994: 219–231.
12. Gargana C.L., Bond J.S. Assay of kinetics of arginase. An. Biochem. 1982; 126, 1: 131–138.
13. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск: Беларусь, 1976. 311 с.
14. Sessa W. The nitric oxide synthase family of proteins. J. Vasc. Res. 1994; 31: 131–143.
15. Чиркин А.А., Романовский Р.В., Соловьев Ю.А. Диагностическая ценность определения интенсивности пентозофосфатного пути обмена углеводов в эритроцитах. Лаб. дело 1983; 11: 39–42.
16. Угарова Н.Н. Биоаналитические применения люциферазы светлячков. Прикладная биохимия и микробиология 1993; 29, 2: 180–191.

**СИНТЕЗ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ДЕЯКИХ ПАРАМЕТРІВ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ШЛЯХУ В КУЛЬТУРІ КЛІТИН L-929, ІНФІКОВАНИХ ШТАМОМ UG-C CHLAMYDIA TRACHOMATIS****I.I. Mavrov, G.K. Kondakova, S. K. Djoraeva, O.V. Shogoleva, V.M. Cimbal**

Вивчені особливості впливу урогенітального штаму UG-C Chlamydia trachomatis на деякі параметри синтезу оксиду азоту та енергетичного обміну культури клітин L-929. Показано, що при інфікуванні клітин збудником значно підвищується рівень нітритів як в інкубаційному середовищі, так і в суспензії клітин та знижується активність аргінази. В інфікованих клітинах спостерігається підвищення рівня АТФ та інтенсивності пентозофосфатного шляху утилізації вуглеводів, яке залежить від циклу розвитку збудника. Обговорюється роль вказаних змін у механізмах взаємодії хламідій з клітиною-хазяїном.

**Ключові слова:** *Chlamydia trachomatis, культура клітин L-929, аргіназа, пентозофосфатний шлях, АТФ.*

**NITRIC OXIDE SYNTHESIS AND SOME PARAMETERS OF PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY OF L-929 CELL CULTURE OF INFECTION OF THE CHLAMYDIA TRACHOMATIS (UROGENITAL STRAIN UG-C)****I.I. Mavrov, A.K. Kondakova, S.K. Goraeva, E.V. Schogoleva, V.N. Cimbal**

The influence of the Chlamydia trachomatis (urogenital strain UG-C) for some parameters of nitric oxide synthesis and pentose phosphate pathway of L-929 cell culture was investigated. It the cells been infected it was shown the nitrite level increased as in the culture medium as in the cell's suspension and of low activity of arginase. It was noted the ATP level and intensity of carbohydrate utilization by pentose phosphate pathway increased and depended on the pathogene's development cycle. The role of observed change in the mechanism of interaction between in chlamydia and host cell discussed.

**Key words:** *Chlamydia trachomatis, L-929 cell culture, arginas, pentose phosphate pathway, pentose phosphate pathway, ATP.*

Поступила 21.04.04

**СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ТКАНЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С НАРУШЕННЫМ БИОТОПОМ****Е.А. Броше****Харьковский государственный медицинский университет**

Обследовано 37 женщин с псориазом, репродуктивного возраста, с нарушенной микробной экологией. Показано, что у больных псориазом на фоне нарушенного микробиологического гомеостаза происходят значительные сдвиги в метаболизме липопротеинов низкой плотности с нарушением активности тканевых ферментов и выраженными функционально-метаболическими изменениями в печени. Сдвиги в микробиоценозе кишечника и других биотопах организма дают основание рассматривать дисбиотический фактор как специфический фактор риска формирования и развития липидного дистресс-синдрома и жирового гепатоза у больных псориазом. Применение пре- и пробиотиков, адекватная организация питания являются прогностически благоприятными факторами в профилактике метаболического липидного дистресс-синдрома и псориаза.

**Ключевые слова:** *вагинальный микробиоценоз, кишечный микробиоценоз, липидный обмен, активность тканевых ферментов, терапия псориаза.*

В условиях нарушения микробной экологии пищеварительного тракта возникают различные дистрофические изменения покровного эпителия, повышается проницаемость кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого и микробного происхождения [1, 2]. Снижается детоксикационная функция микрофлоры кишечника, происходят серьезные структурно-функциональные нарушения печени [1], приводящие к стабильным функциональным расстройствам гепатоцитов, снижению активности купфе-

ровских клеток, ретикулоэндотелия и др. [3]. Не вызывает сомнений, что микробиологическая система человека участвует в механизмах развития патофизиологических состояний, являющихся преморбидным фактором структурно-метаболических нарушений, лежащих в основе развития многих болезней, в том числе и псориаза.

Общеизвестно, что большинство микроорганизмов способно деконъюгировать желчные кислоты. Поэтому преобладание в кишечнике у больных псориазом анаэробов, об-

ладающих повышенной деконъюгирующей активностью в отношении связанных желчных кислот и приводящих к образованию токсических эндогенных солей желчных кислот, является важным предвестником возникновения нарушений функции печени, включая деятельность купферовских клеток и систему мононуклеарных фагоцитов [4]. Это дает основание рассматривать псориаз как своеобразный «липидоз» кожи, или «холестериновый диатез» [5, 6].

Известно, что липиды являются обязательными компонентами клеточных элементов, которые участвуют в организации мембранно-связанных ферментов, контролируют секрецию инсулина, определяют чувствительность тканей к действию гормонов, а также обеспечивают многие жизненно важные функции организма. От них зависит клеточная проницаемость, активность иммунных и ферментативных процессов на клеточных мембранах [7, 8]. Липиды играют важную роль в физиологии и патологии кожи. В настоящее время повышенное внимание уделяется изучению метаболизма липидов при псориазе [8–16]. Данные литературы свидетельствуют о полиморфизме метаболических изменений липидного обмена в крови и коже больных псориазом. Очевидно, что нарушения липидного обмена сложны и многообразны. Однако остается ряд невыясненных вопросов в структурно-метаболических отношениях, относящихся к сущности патоморфоза и связи метаболизма липидов, липопротеинов и активности тканевых ферментов с биотопом и патогенезом псориаза.

С учетом сказанного целью настоящего исследования явилось изучение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности и активности тканевых ферментов у больных псориазом с выраженными функционально-морфологическими нарушениями микробиоценоза и оптимальных путей его коррекции.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 37 женщин, больных псориазом, репродуктивного возраста с нарушенной микробной экологией и 10 практически здоровых пациенток аналогичного возраста (контрольная группа). Вагинальный и кишечный микробиоценозы были изучены с помощью общепринятых клинических и бактериологических методов. Биохимические исследования плазмы крови выполнены согласно стандартным методикам на автоматическом биохимическом анализаторе методом, предложенным авторами [15–16].

**Результаты и их обсуждение.** Согласно анамнестическим данным у всех женщин

имели место хронические болезни органов пищеварения, спровоцированные различными дисбиотическими состояниями. Со становлением репродуктивной функции часто отмечались рецидивирующие неспецифические заболевания органов малого таза. Практически все женщины предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, часто с неприятным запахом. Диагноз дисбактериоза влагалища ставился на основании гинекологического обследования и следующих клинико-лабораторных признаков: обильных выделений, положительного аминного теста, значения pH влагалищного содержимого, которое превышало 4,5, наличия подвижных вибрионов при микроскопическом исследовании и «ключевых клеток» – вагинальных эпителиоцитов с адгезированными на них грамвариабельными палочками и/или коккобациллами.

При бактериологическом исследовании выделений из влагалища установлено снижение или полное отсутствие лактобактерий; наличие грамвариабельных и/или грамнегативных палочек и/или коккобацилл (*G. vaginalis*, *Bacteroides* spp.), *Fusobacterium* spp., а также изогнутых (вibriноподобных) грамвариабельных палочек (*Mobiluncus* spp.). Гарднереллы находились в ассоциации с анаэробными бактериями, относящимися к родам *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, а также с бактериями вида *Mycoplasma hominis*.

Такая межмикробная ассоциация поддерживалась, на наш взгляд, специфическими катаболитами, которые вырабатываются, с одной стороны, гарднереллами, с другой – облигатно анаэробными бактериями. Анаэробные бактерии, ответственные за выработку первичных аминов, высевались практически во всех пассажах.

При бактериологическом обследовании желудочно-кишечного тракта дефицит бифидобактерий наблюдался у 31 женщины, полное отсутствие – у 11. Уменьшение количества лактобактерий было выявлено у 19 женщин, их отсутствие – у 14. Нарушение пула анаэробных бактерий определялось практически у 90 % обследованных. Отмечалось также качественное изменение состава аэробной флоры. Избыточный рост *E. coli* с измененными свойствами определялся у 27 женщин, уменьшение количества кишечной палочки – у 19. В 31 случае выявлены условно-патогенные микроорганизмы, такие как *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Candida*, *Proteus*, *Klebsiella*.

Биохимические показатели липопротеинов низкой плотности у пациенток с псориазом и нарушениями микробной экологии

значительно отличались от показателей контрольной группы – условно здоровых (таблица), что коррелирует с данными [8–14].

тиков, оптимизацией питания позволили значительно сократить период активного лечения с достоверным увеличением периода

*Биохимические показатели плазмы крови у больных с псориазом и условно здоровых ( $M \pm m$ )*

Параметры плазмы крови	Контрольная группа	Больные псориазом	Больные псориазом после лечения
ХС ЛПНП, мг/дл	<125	237,99±10,03	147,18±7,45
$K_d$ , ед	<3	9,37±1,02	4,15±0,37
АСТ, ед/л	17,09±0,79	40,76±2,09	23,15±1,39
АЛТ, ед/л	21,79±1,02	37,32±3,08	27,13±1,77
ГГТ, ед/л	10,91±0,90	57,67±2,96	29,99±1,15

*Примечания:* 1. ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности;  $K_d$  – коэффициент дислипидемии; АСТ – аспартат-аминотрансфераза; АЛТ – аланин-аминотрансфераза; ГГТ –  $\gamma$ -глутамилтрансфераза.

2.  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

При оценке результатов содержания плазменных липидов у больных по такому биохимическому показателю, как концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), установлено, что они соответствовали тяжелой форме течения липидного дистресс-синдрома [ХС ЛПНП = (237,99±10,03) мг/дл] [4]. Значение интегрального показателя – коэффициента дислипидемии – было достоверно увеличено по сравнению с контрольным показателем, что с позиций современной липидологии также означает злокачественное течение дислипидемии. Степень поражения гепатоцитов косвенно оценивалась по количественным показателям трансаминаз в крови [17]. При обследовании больных было выявлено достоверное повышение активности АСТ и АЛТ в плазме крови (таблица). При этом активность АСТ была увеличена более чем в 2 раза, а АЛТ – в 1,5 раза.

Известно, что мембранно-специфичным печеночным ферментом является  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТ). Активность данного фермента в крови больных псориазом значительно превышала показатели контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Важно отметить, что повышение активности ГГТ является достаточно специфичным маркером жирового гепатоза [18].

Проводимый нами комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий с использованием гепатопротекторной, дезинтоксикационной, антиоксидантной, метаболической и общеукрепляющей патогенетически обоснованной терапии с включением пре- и пробио-

ремиссии и нормализацией биохимических показателей плазмы крови.

### Выводы

1. У больных псориазом на фоне нарушенного микробиологического гомеостаза происходят значительные сдвиги в метаболизме липопротеинов низкой плотности с нарушением активности тканевых ферментов и выраженными функционально-метаболическими изменениями в печени.

2. Сдвиги в микробиоценозе кишечника и других биотопах организма дают основание рассматривать дисбиотический фактор как специфический фактор риска формирования и развития липидного дистресс-синдрома и жирового гепатоза у больных псориазом.

3. Интестинальная микрофлора выполняет важные физиологические и биохимические функции, активно участвуя в процессах обеспечения метаболического гомеостаза обмена липопротеинов и активности тканевых ферментов.

4. Применение пре- и пробиотиков, адекватная организация питания являются прогностически благоприятными факторами в профилактике метаболического липидного дистресс-синдрома и псориаза.

5. Коррекция микробиологической обстановки биотопа макроорганизма позволяет повысить эффективность терапии псориаза, значительно увеличить периоды ремиссии и сократить сроки пребывания больного в стационаре.

### Список литературы

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. II: Социально-экологические и клинические последствия микробной экологии человека и животных. М.: ГРАНТЬ, 1998. 416 с.

2. *Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К. и др.* Барьерная функция желудочно-кишечного тракта. Тер. архив 2000; 2, 72: 64–66.
3. *Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А.* Липидный дистресс-синдром в хирургии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1999; 127, 6: 604–611.
4. *Маянский Д.Н., Виссе Э., Декер К.* Новые рубежи гепатологии. РАМН, Сиб. отд., Новосибирск, 1992. 264 с.
5. *Мак-Мюррей У.* Обмен веществ у человека. Пер. с англ. М.: Мир, 1980: 280.
6. *Грашкина И.Г.* Особенности липидного обмена и терапевтическая эффективность липотропных средств при псориазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1975. 11 с.
7. *Чернух А.М., Фролов Е.П.* Кожа. М.: Медицина, 1982: 91–95.
8. *Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. и др.* Влияние липидстабилизирующей терапии на показатели иммунной реактивности и липидного обмена у больных псориазом. Рос. журн. кожн. и вен. болезней 1999; 6: 24–26.
9. *Фортинская Е.С., Торховская Т.И., Шарапова Г.Я. и др.* Особенности распределения свободного и этерифицированного холестерина в эпидермисе, биомембранах и липопротеидах плазмы. Клини. лаб. диагностика 1996; 5: 38–43.
10. *Фортинская Е.С., Торховская Т.И., Шарапова Г.Я. и др.* Свободный и этерифицированный холестерин эпидермиса при псориазе. Вестн. РАМН 1995; 3: 57–59.
11. *Andersen S., Sjursen W., Laegreid A. et al.* Elevated expression of human nonpancreatic phospholipase A2 in psoriatic tissue. Inflammation 1994; 18, 1: 1–12.
12. *Ferretti G., Simonetti O., Offidani A.M. et al.* Changes of plasmalipids and erythrocyte membrane fluidity in psoriatic children. Pediat. Res. 1993; 33, 5: 506–509.
13. *Попов К.В., Парфенов А.С., Бутов Ю.С.* Уровень холестерина кожи как показатель состояния эпидермиса у больных экземой и атопическим дерматитом. Актуальные вопросы дерматологии. Курск, 1999; 2: 72–74.
14. *Fratti C., Bevilacqua L., Apostolico V.* Association of etretinate and fish oil in psoriasis therapy. Inhibition of hypertriglyceridemia resulting from retinoid therapy after fish oil supplementation. Acta Dermatol. 1994; 186: 151–153.
15. *Кумме М.* Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.
16. *Курхнер Ю.* Тонкослойная хроматография. М.: Мир, 1981. Т. 1. 616 с.; Т. 2. 527 с.
17. *Choa A., Courtman D.W., Langille B.L.* Apoptosis (Programmed Cells Death) in arteries of neonatal umb. Circulat. Res. 1995, 16 (2): 168–175.
18. *Cianflone D., Lanza G.A., Maseri A.* Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. Instituto di Cardiologia, Universita Cattolica del Sacro Cuore. Roma, Italy. Microcirculation 1995 Aug.; 2 (2): 165–172.

#### ВМІСТ ХОЛЕСТЕРИНУ ЛІПОПРОТЕЇНІВ НИЗЬКОЇ ЩІЛЬНОСТІ ТА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ТКАНИННИХ ФЕРМЕНТІВ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ З ПОРУШЕНИМ БІОТОПОМ

*О.А. Броше*

Досліджено 37 жінок з псоріазом, репродуктивного віку, з порушеною мікробною екологією. Показано, що у хворих на псоріаз на тлі порушеного мікроекологічного гомеостазу відбуваються значні зрушення в метаболізмі ліпопротеїнів низької щільності з порушеннями активності тканинних ферментів і вираженими функціонально-метаболическими змінами в печінці. Зрушення в мікробіоценозі кишечника та інших біотопах організму дозволяють розглядати дисбіотичний фактор як специфічний фактор ризику формування і розвитку ліпідного дистрес-синдрому і жирового гепатозу у хворих на псоріаз. Застосування пре- і пробіотиків, адекватна організація харчування є прогностично сприятливими факторами у профілактиці метаболічного ліпідного дистрес-синдрому і псоріазу.

**Ключові слова:** вагінальний мікробіоценоз, кишечний мікробіоценоз, ліпідний обмін, активність тканинних ферментів, терапія псоріазу.

#### CHOLESTEROL AND LOW DENSITY LIPOPROTEIN CONTENTS AND ACTIVITY OF SOME TISSUE ENZYMES IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND DISTURBED BIOTOPE

*E.A. Broche*

Thirty seven women of reproductive age with psoriasis and disturbed intestinal microflora were examined. It was shown, that considerable changes in metabolism of low density lipoproteins, in activity of tissue enzymes and the expressed functional and metabolic changes in liver occurred in patients with psoriasis against a background of disturbed microecological homeostasis. Changes in intestinal microbiocenosis and other biotopes of organism are the base to consider a dysbiotic factor as specific one of the risk of formation and development of lipid dystress-syndrome and fat hepatosis in patients with psoriasis. The application of pre- and probiotics, the adequate nutrition are prognostically favourable factors in prophylaxis of metabolic lipid dysstress-syndrome and psoriasis.

**Key words:** vaginal microbiocenosis, intestinal microbiocenosis, lipid metabolism, activity of tissue enzymes, therapy of psoriasis.

Поступила 11.10.04

## ДІЯ НАСТОЯНКИ ПЕРСТАЧУ ПРЯМОСТОЯЧОГО НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЩУРІВ

*Н.Б. Тефтюєва*

*Буковинська державна медична академія, м. Чернівці*

Введення настоянки з кореневища перстачу прямостоячого (НПП) протягом 7 діб істотно не впливало на вміст глюкози, загального білка, сечової кислоти, креатиніну, гемоглобіну, заліза, неорганічного фосфору, загального кальцію, хлорид-іонів у крові щурів. Зміни концентрацій глюкози, неорганічного фосфору, загального кальцію, хлорид-іонів через 21 добу введення НПП свідчать про негативний вплив тривалого застосування НПП на ці показники. Протягом усього часу експерименту (21 доба) не змінювалась активність лактатдегідрогенази та  $\alpha$ -амілази.

**Ключові слова:** *настоянка перстачу прямостоячого, загальний білок, креатинін, сечова кислота, лактатдегідрогеназа,  $\alpha$ -амілаза.*

Нині залишається актуальною проблема пошуку ефективних лікарських засобів для лікування та профілактики захворювань, що виникають внаслідок техногенного забруднення навколишнього середовища. Зокрема, широко вивчаються різноманітні препарати, які чинять антиоксидантну дію та мають здатність коригувати гіперліпопероксидацію [1, 2].

Останнім часом увагу дослідників привертає перстач прямостоячий (*Potentilla erecta* (L.), Raeush), який внесений до Фармакопеї [3]. Ця рослина відома ще за часів Гіппократа завдяки ефективності в лікуванні дизентерії. В кореневищі цієї рослини виявлено багато біологічно активних речовин [4], що зумовлюють різнобічні фармакологічні властивості препаратів цієї рослини [5]. Зокрема, досліджено антиоксидантні властивості перстачу прямостоячого [1, 5]. Однак робіт, присвячених дослідженню впливу препаратів перстачу прямостоячого на обмінні процеси, вкрай мало, що зумовлює доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

Метою дослідження було вивчення впливу настоянки з кореневища перстачу прямостоячого (НПП) на біохімічні показники крові щурів за умов норми в залежності від дози та тривалості застосування НПП.

**Матеріал і методи.** Із висушеного кореневища *Potentilla erecta* (L.) згідно з вимогами ГОСТ 6716-71 виготовлено НПП (1:5) способом мацерації (настоювання) на 40%-вому етиловому спирті згідно з вимогами Фармакопеї [3, 4]. Експериментальні дослідження проведено на 56 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою ( $180 \pm 10$ ) г. До початку експерименту тварини знаходились на стандартному раціоні віварію протягом 20 діб.

Дослідження проведено на трьох групах тварин: 1-ша – інтактні; 2-га – отримували НПП у добовій дозі 0,05 мл/100 г маси; 3-тя – отримували НПП у добовій дозі 0,1 мл/100 г маси. Настоянку розводили дистильованою водою і вводили тваринам внутрішньошлунково протягом 21 дня (кожного дня, вранці). Інтактним щурам внутрішньошлунково вводили дистильовану воду в такому ж об'ємі. Тварин виводили з досліду через 7, 14 та 21 добу після початку введення НПП. Евтаназію тварин здійснювали вранці натщесерце під легким ефірним наркозом. Об'єктами дослідження були цільна кров і гепаринізована плазма.

Підбір біохімічних тестів здійснювали з урахуванням методичних рекомендацій по доклінічному дослідженню лікарських засобів [6]. У дослідах були використані діагностичні набори вітчизняного виробництва. У цільній крові визначали вміст гемоглобіну гемоглобінціанідним методом (діагностичний набір згідно з ТУ України 24607793.002–98) [7]. В плазмі визначали вміст загального білка біуретовим методом (діагностичний набір згідно з ТУ України 24607793.007–98) [8, 9]; сечової кислоти – за реакцією відновлення фосфорно-вольфрамового реактиву до фосфорно-вольфрамової сині [10]; креатиніну – уніфікованим методом за Поппером, який ґрунтується на реакції Яффе (діагностичний набір згідно з ТУ України 24607793.008–98) [9, 11]; глюкози – глюкозооксидазним методом (діагностичний набір згідно з ТУ України 24607793.010–98) [10]; концентрацію загального кальцію – реакцією з о-крезолфта-леїнкомплесом у лужному середовищі [11, 12]; неорганічного фосфору – за реакцією з молібденовою кислотою в присутності



сірчаної кислоти [11]; хлорид-іонів – за реакцією вивільнення із роданіду ртуті (II) іона роданіду в сильноокислому середовищі, який реагує з іонами заліза (III) з утворенням роданіду заліза [11]; концентрацію заліза – за реакцію іонів  $Fe^{2+}$  з натрієвою сіллю 3-(2-піридил)-5,6-біс(4-сульфофеніл) – 1, 2, 4-триазину (ферозину) [10]. В плазмі крові визначали також активність ферментів: лактатдегідрогенази (ЛДГ) [КФ 1.1.1.27, лактат: НАД – оксидоредуктаза] кінетичним УФ-методом за швидкістю зменшення поглинання світлового променя в ультрафіолетовому діапазоні (340 нм), яка пов'язана з окисненням НАДН [10];  $\alpha$ -амілази [КФ 3.2.1.1, 1,4- $\alpha$ -глюкан-глюкан-гідролаза] – за методом Караева [9, 10].

Результати дослідження піддавали варіаційно-статистичній обробці з визначенням ступеня вірогідності різниці за допомогою t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Із наведених результатів досліджень (таблиця) вид-

но, що НПП неоднозначно впливає на концентрацію глюкози в плазмі крові. Вона зменшувалась на 15,3 % у тварин, що отримували НПП у дозі 0,05 мл/100 г маси протягом 7 діб, і вірогідно не відрізнялась від показників інтактних тварин при подальшому введенні НПП у цій же дозі. У тварин, які отримували НПП у дозі 0,1 мл/100 г маси, концентрація глюкози вірогідно не відрізнялась від контролю через 7 та 14 діб і зменшилася на 18,3 % через 21 добу введення НПП.

Концентрація загального білка плазми підвищилась на 12,2 % у тварин, що отримували НПП у дозі 0,05 мл/100 г протягом 14 діб, і залишалась на такому ж рівні у тварин цієї групи при введенні настоянки протягом 21 доби. Це може свідчити про позитивний вплив настоянки на синтез протеїнів печінкою [13]. Концентрація сечової кислоти достовірно зменшується при введенні НПП протягом 14 та 21 діб у тварин обох груп, що отримували настоянку. Вміст креатиніну достовірно не змінювався протя-

*Вплив настоянки перстачу прямостоячого на біохімічні показники крові щурів за умов норми ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )*

Показник	Контроль	Тривалість, днів, введення настоянки у дозі (мл/100 г)					
		7		14		21	
		0,05	0,1	0,05	0,1	0,05	0,1
Глюкоза, ммоль/л	7,33±0,39	6,21±0,26*	6,75±0,45	7,60±0,46	7,52±0,37	7,47±0,32	5,99±0,22*
Загальний білок, г/л	66,50±2,50	66,7±2,20	68,4±1,90	74,6±1,10*	72,8±1,90	75,7±2,40*	70,3±2,60
Сечова кислота, мкмоль/л	128,0±5,6	136,0±3,6	124,0±4,2	108,0±4,1*	85,0±4,1*	76,0±3,8*	64,0±3,1*
Креатинін, мкмоль/л	107,0±5,0	110,0±6,2	112,0±7,3	114,0±4,0	102,0±4,4	110,0±6,0	117,0±4,2
ЛДГ, нмоль/(с.л)	4913±354,4	5110±227,2	5228±300,3	4773±222,2	4655±248,5	4610±270,8	4385±331,8
$\alpha$ -амілаза, мг/(с.л)	6,94±0,45	6,51±0,34	6,23±0,54	6,12±0,25	5,98±0,46	7,24±0,22	7,46±0,31
Неорганічний фосфор, ммоль/л	0,95±0,05	0,84±0,08	0,98±0,09	0,97±0,06	0,93±0,05	1,11±0,04*	0,76±0,05*
Загальний кальцій, ммоль/л	2,35±0,08	2,31±0,09	2,29±0,08	2,23±0,05	2,14±0,12	2,19±0,07	1,92±0,05*
Хлориди, ммоль/л	96,0±4,7	99,0±4,5	98,0±3,8	95,0±5,1	93,0±3,3	104,0±4,5	112,0±4,9*
Залізо, мкмоль/л	28,3±2,4	29,7±2,0	25,6±3,5	26,3±1,8	24,4±2,6	32,9±2,8	31,2±2,0
Гемоглобін, г/л	126,0±3,4	130,0±3,8	132,0±3,9	135,0±4,0	139,0±3,2*	128,0±4,5	129,0±2,6

\*  $p \leq 0,05$ , порівняно з контролем.

гом всього терміну введення настоянки, що можна розцінювати як відсутність негативного впливу НПП на функцію нирок [13].

Проведені дослідження показали (таблиця), що настоянка з кореневища перстачу прямиостоячого після введення її тваринам протягом усього експерименту не спричиняла вірогідних змін активності  $\alpha$ -амілази та ЛДГ в плазмі крові порівняно з показниками в інтактних щурів, що може свідчити про відсутність цитолітичного впливу НПП на клітини печінки та підшлункової залози [13].

Концентрація неорганічного фосфору, загального кальцію, хлорид-іонів плазми крові вірогідно не змінювалась через 7 та 14 діб введення НПП у тварин обох груп. Через 21 добу концентрація неорганічного фосфору підвищилась на 16,8 % у тварин, що отримували НПП у дозі 0,05 мл / 100 г маси, та знизилась на 20 % у тварин, що отримували НПП у дозі 0,1 мл / 100 г маси. Через 21 добу у тварин 3-ї групи концентрація загального кальцію плазми крові знизилася на 18,3 %, а концентрація хлорид-іонів підвищилась на 16,7 % порівняно з контролем.

Рівень гемоглобіну крові підвищився на 10,3 % у тварин, що отримували НПП у дозі 0,1 мл/100 г маси протягом 14 діб; в інші терміни експерименту вірогідних змін його вмісту не спостерігалось. Поряд з цим концентрація заліза крові вірогідно не змінювалась протягом усього експерименту у тварин обох груп, що отримували НПП.

#### Список літератури

1. *Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапезинский И.И.* Антиоксидантные свойства группы экстрактов лекарственных растений. *Биофизика* 1998; 43, 2: 186–188.
2. Використання антиоксидантних комплексів для профілактики та комплексного лікування внутрішніх хвороб: Метод. рекомендації. Укладачі: В.З. Нетяженко, В.К. Казимирко, В.І. Мальцев та ін. К., 1999. 22 с.
3. Государственная фармакопея СССР. 9-е изд. М.: Медгиз, 1961: 412–413.
4. ГОСТ 6716-71. Корневище лапчатки (дикого калгана, дубровки, узика). М.: Изд-во стандартов, 1971. 6 с.
5. *Тэфтюева Н.Б., Григор'єва Н.П., Волошин О.І.* Перстач прямиостоячий як лікарська рослина. *Фітотерапія в Україні* 2000; 2 (10): 30–33.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
7. Унификация клинических лабораторных методов исследования: Сб. науч. тр. 1-го Московск. мед. ин-та; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1988. 124 с.
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 3. Клиническая биохимия. Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. К.: Вища школа, 1990. 320 с.
9. *Архипова О.Г., Шацкая Н.Н., Семенова Л.С.* Методы исследования в профпатологии (биохимические). Под ред. О.Г. Архиповой. М.: Медицина, 1988. 208 с.
10. *Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Мельников В.В.* Биохимические исследования в клинике. Элиста: АПП «Джангар», 1998. 250 с.
11. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под. ред. Н.У. Тица. Пер. с англ.; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабинформ, 1997. 942 с.
12. *Kaplan L.A., Pesce A.J.* Clinical chemistry-theory, analysis, and correlation. C.V. Mosby Company, St. Louis, 1989: 865–869.
13. *Козинец Г.И.* Интерпретация анализов крови и мочи. Клиническое значение анализов. СПб.: АОЗТ «Салит», 1995. 124 с.
14. *Гуревич К.Г.* Нарушения обмена микроэлементов. Вопросы биол., мед. и фарм. химии 2002: 2: 7–14.

Гемоглобін – головний дихальний пігмент еритроцитів, який відноситься до хромопротеїнів і забезпечує тканини киснем [8, 10]. Він (у феро- і фериформах) також виступає як сильний антиоксидант щодо вільних радикалів [2, 11]. Оскільки НПП підвищує рівень гемоглобіну, то, можливо, з цим також пов'язаний антиоксидантний ефект, який виявляє НПП [1, 5].

Оскільки НПП містить значну кількість дубильних речовин [5], які мають здатність адсорбувати різноманітні сполуки, то, можливо, що тривале введення великих доз настоянки перстачу прямиостоячого викликає порушення всмоктування фосфору та кальцію у шлунково-кишковому тракті щурів [14] і, як наслідок, знижується концентрація цих елементів у плазмі крові щурів.

#### Висновки

1. Внутрішньошлункове введення настоянки з кореневища перстачу прямиостоячого (НПП) протягом 7 діб у дозі 0,05 та 0,1 мл/100 г маси за умов норми істотно не впливало на вміст глюкози, загального білка, сечової кислоти, креатиніну, гемоглобіну, заліза, неорганічного фосфору, загального кальцію, хлорид-іонів у крові щурів.

2. Зміни концентрацій глюкози, неорганічного фосфору, загального кальцію, хлорид-іонів через 21 добу введення НПП свідчать про негативний вплив тривалого застосування НПП на ці показники.

**ДЕЙСТВИЕ НАСТОЙКИ ЛАПЧАТКИ ПРЯМОСТОЯЧЕЙ НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС****Н.В. Тефтюева**

Введение настойки из корневища лапчатки прямостоячей (НЛП) на протяжении 7 дней существенно не влияло на содержание глюкозы, общего белка, мочевой кислоты, креатинина, гемоглобина, железа, неорганического фосфора, общего кальция, ионов хлора в крови крыс. Изменения содержания глюкозы, неорганического фосфора, общего кальция, ионов хлора через 21 день введения НЛП свидетельствуют об отрицательном влиянии длительного применения НЛП на эти показатели. На протяжении всего эксперимента (21 день) не изменялась активность лактатдегидрогеназы и  $\alpha$ -амилазы.

**Ключевые слова:** настойка лапчатки прямостоячей, общий белок, мочевая кислота, креатинин, лактатдегидрогеназа,  $\alpha$ -амилаза.

**INFLUENCE OF POTENTILLA TORMENTILLA TINCTURE ON SOME BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS OF RATS****N.V. Teftuyeva**

The introduction of the tincture from the *Potentilla tormentilla* rhizome (TPTR) during 7 days did not exert an effect on the content of glucose, total protein, uric acid, creatinine, hemoglobin, iron ions, inorganic phosphorus, total calcium, chloride ions in the rat blood. Changes of the concentration of glucose, inorganic phosphorus, total calcium, chloride ions after a 21 day of TPTR administration are indicative of a negative effect of a prolonged TPTR application on these parameters. During the whole period of the experiment (21 days) the activity of lactate dehydrogenase and  $\alpha$ -amylase did not alter.

**Key words:** *Potentilla tormentilla* tincture, total protein, uric acid, creatinine, lactate dehydrogenase,  $\alpha$ -amylase.

Поступила 18.03.04

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ГЛИКОЛЕЙ****Е.В. Сиренко, Н.А. Ващук****Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Харьковский государственный медицинский университет**

Установлено, что тормозная жидкость (ТЖ) «Роса» относится к малотоксичным соединениям (4-й класс опасности). Картина острого отравления характеризовалась преобладанием симптомов нарушения функции ЦНС, дыхания и гемодинамики. Исследуемый продукт вызывал морфофункциональные нарушения в тканях печени, почек, головного мозга, желудка, кишечника и селезенки лабораторных животных. Установлено цитотоксическое действие ТЖ «Роса».

**Ключевые слова:** острая интоксикация, цитотоксичность, гликоли, биосинтез.

Неуклонная химизация народного хозяйства вызывает необходимость синтеза различных соединений, со многими из которых человек сталкивается впервые. Продукты синтеза органических химических веществ могут загрязнять воздух, водные объекты; влияние их на здоровье людей изучено недостаточно [1]. К таким веществам относятся и тормозная жидкость (ТЖ) «Роса». Объемы ее производства в странах СНГ достигают 140 тыс. тонн в год, в то же время в современной научной литературе практически отсутствуют данные о биологическом действии такого соединения на организм теплокровных животных и человека. ТЖ «Роса» является многокомпонентной органической

смесью, состоящей из метилового эфира полиэтиленгликоля, насыщенного борного эфира, сложного эфира этилкарбитола и синтетических жидких кислот С5–С8. Масштабы производства и применения, малая изученность биологического действия данного продукта обусловили актуальность настоящего исследования.

Целью работы было определение параметров острой токсичности, картины отравления, видовой и половой чувствительности при воздействии ТЖ «Роса» на организм теплокровных животных в условиях острого эксперимента.

**Материал и методы.** Исследования проводили с образцами ТЖ «Роса», предостав-

ленными ПО «Капролактама» (г. Н. Новгород), с заданными физико-химическими свойствами.

При проведении первого этапа профилактической токсикометрии пользовались общепринятыми методиками [2–5]. Острый опыт проводили на беспородных белых крысах массой 180–210 г (самцы и самки) и белых мышках массой 18–21 г. Пероральную затравку животных ТЖ осуществляли в чистом виде с целью определения смертельного эффекта в интервале ДЛ<sub>0</sub>–ДЛ<sub>100</sub>. Среднесмертельные дозы (ДЛ<sub>50</sub>) рассчитывали по методу Кербера. В течение 14 суток производили учет времени гибели животных, их взвешивание и регистрацию картины отравления. Каждую дозу испытывали на шести животных (самцы и самки), а по Дейхману и Ле-Бланку – на одном. Полученный после гибели животных материал (печень, желудок, кишечник, сердце, головной мозг и селезенку) исследовали патогистологически, для чего срезы внутренних органов фиксировали в 10% -ном нейтральном растворе формалина с последующей заливкой в парафин, окрашивали по ван Гизон [5]. Завершали эксперимент расчетом ДЛ<sub>50</sub>, ДЛ<sub>16</sub> и ДЛ<sub>84</sub>.

Токсическую активность вещества с использованием тканевых культур изучали в Харьковском НИИ микробиологии и иммунологии им И.И. Мечникова. Изучали способность вещества влиять на рост, морфологию и обменные процессы клеток, его цитотоксические свойства. При исследовании способности ТЖ «Роса» нарушать рост клеток в культуре ткани высевали  $2 \times 10^4$  клеток культуры J<sub>929</sub> в каждую лунку и определяли время образования монослоя в течение 4 суток. Использовали перевиваемые линии клеток Нер-2, Vero, J<sub>939</sub> и X<sub>63</sub>. Во всех опытах использовали по 10 пробирок каждой из культур с выросшим монослоем клеток. В день постановки опыта из пробирок удаляли ростовую среду и добавляли 0,8 мл поддерживающей среды. ТЖ «Роса» вносили в объеме 0,2 мл каждого разведения, после чего инкубировали при температуре 37 °С. Цитотоксическое действие оценивали, сравнивая опытные и контрольные культуры на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 7-й и 8-й дни. Цитотоксичность вещества определяли по появлению округлых клеток, сморщиванию и сползанию их со стекла [5].

Для выявления способности ТЖ «Роса» влиять на адгезию и распластывание клеток высевали в 96-луночный планшет монослойную культуру мышечных фибробластов J<sub>939</sub> по  $10^5$  на лунку в среде Игла. Инкубировали в течение 4 часов при 37 °С и 50 % CO<sub>2</sub>, после

чего учитывали результаты [5]. Функциональное состояние исследовали с использованием теста захвата нейтрального красного после 24 часов инкубации [2].

В комплекс исследований входило изучение биосинтетических процессов в присутствии ТЖ «Роса», для чего определяли включение радиоактивных предшественников в ТХУ – нерастворимый осадок. Использовали культуру мышечной миеломы X<sub>63</sub> ( $5 \times 10^6$  клеток/мл). Белоксинтетическую функцию исследовали, добавляя <sup>14</sup>C-лейцин, а синтез ДНК и РНК – добавляя <sup>3</sup>H-тимидин и <sup>3</sup>H-уридин [6]. Включение метки производили при 37 °С и 50 % CO<sub>2</sub> в течение 4 часов инкубации. Останавливали реакцию, добавляя ТХУ до конечной концентрации 5 %, после чего пробы обрабатывали на нитроцеллюлозных фильтрах, а радиоактивность измеряли в толуоловом сцинтиллаторе на счетчике «Бекман-7800». Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента–Фишера и Вилкоксона.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено сходное проявление симптомов острого отравления у подопытных крыс и мышей. Нарастание симптоматики происходило в течение 1,5 часов и выражалось в появлении цианоза конечностей и носогубных складок; животные сбивались в кучу и становились заторможенными, реакция на болевые и звуковые раздражители снижалась, возникающее коматозное состояние сменялось гибелью животных в течение первых 24 часов. Была установлена среднесмертельная доза ТЖ «Роса» – 15,9 г/кг массы для крыс и 14,4 г/кг для мышей и среднее время гибели – 17,8 для крыс и 17,1 для мышей (таблица).

*Параметры острой токсичности  
ТЖ «Роса», г/кг*

Вид животных	Параметры токсичности, доза вещества					
	ДЛ <sub>0</sub>	ДЛ <sub>16</sub>	ДЛ <sub>50</sub>	ДЛ <sub>84</sub>	ДЛ <sub>100</sub>	ЕТ <sub>50</sub>
Крысы	10,0	12,3	15,9	18,8	20,0	17,8
Мыши	10,0	12,0	14,4	19,2	20,0	17,1

В препаратах печени выявлены паренхиматозная дистрофия, расширение межбалочного пространства; в препаратах желудка и кишечника – на фоне резкого полнокровия отек подслизистого слоя, околососудистые лимфоидные инфильтраты. В препаратах сердца обнаруживали очаги паренхиматозной дистрофии, в ткани почек – полнокровие, дистрофические изменения эпителия клубочков. В препаратах головного мозга отмечали полнокровие сосудов оболочек и ве-

щества мозга, периваскулярный отек. Существенные изменения регистрировали в ткани селезенки – полнокровие красной пульпы, гиперплазия лимфоидных фолликулов, которая в некоторых участках сменялась их редукцией. Полученные данные свидетельствуют о том, что ТЖ «Роса» вызывала сходные нарушения в тканях органов животных, объясняющие преобладание нарушений гемодинамики, сердечной и дыхательной недостаточности и нарушения деятельности ЦНС в картине острого отравления у крыс и мышей. Видовая и половая чувствительность лабораторных животных находилась практически на одном уровне. Исходя из значений  $ДЛ_{50}$  ТЖ «Роса» следует отнести к малотоксичным соединениям (4-й класс опасности), в то же время патогистологические исследования выявили морфофункциональные нарушения внутренних органов подопытных животных, вызванные воздействием вещества.

Изучение цитотоксических свойств ТЖ «Роса» на перевиваемых культурах Нер-2 и Vero показало, что нарушение структуры монослоя культуры клеток было зарегистрировано при воздействии концентрации 0,1 % вещества в 1-е сутки опыта, в концентрации 0,02 % – не оказывало цитотоксического действия, что свидетельствует о малой токсичности исследуемого продукта.

Исследование влияния ТЖ «Роса» на адгезию и распластывание клеток показало, что вещество нарушало распластывание мышечных фибробластов  $J_{929}$  в концентрации до 0,01 % и усиливало их способность к адгезии; в концентрации до 0,001 % – не влияло на культуру клеток. Исследовано также функциональное состояние клеток по способности к захвату нейтрального красного. Путем учета процента мышечных фибробластов культуры  $J_{929}$ , содержащих в цитоплазме гранулы нейтрального красного после 1 часа инкубации, зарегистрировали снижение функциональной активности клеток, которое проявлялось в снижении способности к фагоцитозу в прямой зависимости от дозы ТЖ «Роса». Нарушения активности клеток определялись в диапазоне разведений исследуемого вещества от 0,5 % (37 % клеток) до 0,025 % (96 % клеток), после чего растворы не влияли на функциональное состояние клеток культуры  $J_{929}$ . Установлено, что ТЖ «Роса» в концентрации 0,01 % задерживает образование монослоя культуры клеток до 7 суток (в кон-

троле – 4 суток), а в концентрации 0,005 % не влияет на его образование.

В диапазоне разведений от 0,25 до 0,05 % ТЖ «Роса» способна подавлять процессы синтеза белка в клетках культуры мышечной миеломы  $X_{63}$ ; в концентрации 0,25 % – вызвала достоверное снижение белоксинтетической функции клеток в 2,1 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Это согласуется с результатами исследования включения  $^3H$ -тимидина и  $^3H$ -уридина в клетки. Зарегистрировано снижение включения  $^3H$ -тимидина в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ),  $^3H$ -уридина – в 1,8 раза сравнительно с контролем ( $p < 0,05$ ) в культуре клеток под воздействием 0,25% -ного раствора ТЖ «Роса». Вещество в концентрации 0,025 % не влияло на процессы синтеза ДНК и РНК в клетках культуры ткани.

Обнаружена слабая токсичность многокомпонентной органической смеси на перевиваемых клеточных культурах. В то же время наблюдалось снижение инкорпорации  $^3H$ -тимидина,  $^3H$ -уридина и  $^{14}C$ -лейцина, что свидетельствует об ингибировании биосинтетических процессов, синтеза белка. Следовательно, ТЖ «Роса» является потенциально опасным продуктом органической химии, что обуславливает целесообразность дальнейшего исследования ее токсических свойств с целью определения недействующих и пороговых концентраций

#### Выводы

1. На основании параметров токсичности ( $ДЛ_{50}$  для белых крыс – 15,9 г/кг, для белых мышей – 14,4 г/кг) ТЖ «Роса» относится к малотоксичным соединениям (4-й класс опасности). Видовая и половая чувствительность не зарегистрированы.

2. В картине острой интоксикации преобладали симптомы нарушения дыхания, гемодинамики и функции ЦНС.

3. Острое воздействие ТЖ «Роса» вызвало нарушение морфофункционального состояния внутренних органов и тканей, наиболее выраженное в паренхиме селезенки, печени и почек, играющих ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков.

4. ТЖ «Роса» обладает цитотоксическими свойствами, нарушает функциональную активность клеток перевиваемой культуры ткани, задерживает образование монослоя культуры клеток, а также нарушает процессы синтеза белка, ДНК и РНК в клетках культуры ткани в диапазоне разведения от 0,25 до 0,025 %.

#### Список литературы

1. Пентюк А.А., Мороз Л.В., Паламарчук О.В. Поражения печени ксенобиотиками. Современные проблемы токсикологии 2001; 2: 9–14.

2. *Елизарова О.Н.* Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. Гигиена и санитария. М.: Медицина, 1971; 4: 173.
3. *Красовский Г.Н.* Методические указания к проведению и оценке результатов острого опыта и их обоснование: Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. М.: Медицина, 1965: 46 с.
4. *Красовский Г.Н.* Среднее эффективное время гибели животных как параметр для прогнозирования хронической токсичности веществ. Гигиена и санитария. М.: Медицина, 1982; 7: 12–14.
5. *Уосли Дж.* Новые методы культуры животных тканей. М.: Мир, 1976. 255 с.
6. *Sturgill G., Lambert G.H.* Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. Clin. Chem. 1997; 43, 8, Pt. 2: 1512–26.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ БАГАТОСКЛАДОВИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ГЛІКОЛЕЙ

*О.В. Сіренко, М.А. Ващук*

Визначено, що гальмуюча рідина (ГР) «Роса» належить до малотоксичних сполук (4-й клас небезпеки). Картина гострої інтоксикації складалася з симптомів порушення функції ЦНС, дихання та гемодинаміки. Вплив досліджуваної рідини обумовлював виникнення морфофункціональних порушень у тканинах печінки, нирок, головного мозку, шлунка, кишківника і селезінки лабораторних тварин. Встановлено цитотоксичну ГР «Роса».

**Ключові слова:** гостра токсичність, цитотоксичність, гліколи, біосинтез.

#### EXPERIMENTAL DEFINITION OF PARAMETERS OF SHARP TOXICITY MANY COMPONENTAL MIXES ON THE BASIS OF GLYCOLS

*E.V. Sirenko, N.A. Vashchuk*

It is established, that inhibitory fluid (IF) «Rosa» concerns to low-toxic to connections (4-th class of danger). The clinical picture of a sharp poisoning was characterized by prevalence of symptoms of infringement of function CNS, breath and hemodynamics. The researched product caused morphofunctional infringements in fabrics of bodies of laboratory animals, is established cell-toxic action IF «Rosa».

**Key words:** sharp intoxication, cell-toxic, glycols, biosynthesis.

Поступила 29.01.04

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЩЕМУ ОДНОКРАТНОМУ И ФРАКЦИОННОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

*Г.П. Рузин, Е.В. Желнин, Н.И. Горголь*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены морфологические особенности повреждения слизистой оболочки полости рта крыс при облучении. Показано, что изменения слизистой оболочки полости рта носили однотипный характер, однако отличались степенью выраженности и темпами репаративного процесса. При общем фракционном облучении развивались умеренно выраженные дистрофические, дисциркуляторные и обменно-синтетические нарушения. К 30–45-м суткам они заметно ослабевали, а к 60-м и 90-м суткам структура тканей полностью восстанавливалась. При однократном облучении нарушения носили более выраженный характер. Наибольшим изменениям были подвержены активно функционирующие клетки – эндотелиоциты, молодые и зрелые фибробласты, макрофаги, базальные клетки эпителия, нервные окончания, что подтвердило их высокую радиочувствительность. К окончанию эксперимента не происходило полного структурного восстановления тканей.

**Ключевые слова:** облучение, слизистая оболочка полости рта, патоморфология.

Лучевая терапия опухолевых заболеваний остается одним из основных методов лечения в онкологической практике. Серьезным последствием влияния на организм лучевой терапии являются местные лучевые повреждения здоровых тканей в зоне облу-

чения. Морфологические особенности местных лучевых повреждений, состоящие в персистирующих воспалительных явлениях, нарушении фибробластической реакции, слабом развитии грануляционной ткани, задержке эпителизации и, в конечном счете,

несостоятельности заживления, нашли отражение в литературе [1, 2]. В Украине группу риска, которая требует усиленного внимания, составляют ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, а также эвакуированные из зоны отчуждения и проживающие на загрязненных радионуклидами территориях. Эти лица получили в подавляющем большинстве не местное, а общее облучение. Особого внимания заслуживает стоматологический статус облученных, поскольку действие ионизирующей радиации, изменяя течение воспаления и заживления, влияет на исход стоматологических процедур [3–5]. Полученные морфологические данные позволили оптимизировать ортопедическое стоматологическое лечение. Исследований морфофункционального состояния слизистой оболочки полости рта вследствие повреждающего общего действия однократного и фракционного облучения в динамике развития процесса не проводилось. Такого рода исследования представляют наибольший интерес для хирургической санации полости рта лиц, подвергшихся облучению, ибо без учета морфологических изменений слизистой невозможно разработка новых подходов к хирургической, в частности амбулаторной, санации больных.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение морфологических особенностей повреждения слизистой оболочки полости рта (СОПР), а также динамики репаративного процесса в ней при общем фракционном и однократном облучении.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 70 крысах популяции Вистар массой 180–220 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животные составили две группы наблюдений: в 1-ю вошли животные, подвергшиеся общему фракционному облучению в суммарной дозе 1 Гр; во 2-ю – однократно облученные в дозе 5 Гр.

На 15, 30, 45, 60, 90-е сутки экспериментальных животных (по 7 в каждой группе наблюдений) выводили из эксперимента, после чего забирали фрагменты слизистой оболочки нижней губы размерами 1,0x0,5x0,3 см. Из полученного материала после фиксации в 10% -ном водном растворе нейтрального формалина и спиртовой проводки изготавливали парафиновые блоки. Серийные срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по методу ван Гизон, по Фельгену–Россенбеку на дезоксирибонуклеопротеиды (ДНП) и по методу Браше на рибонуклеопротеиды (РНП), по Мак Манусу–Хочкису на нейтральные мукополисахари-

ды. Нервные волокна и окончания выявляли по Нисслю, гликозаминогликаны (ГАГ) – реакцией Хейла.

Препараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) с последующим видеомикроскопическим фотографированием.

**Результаты и их обсуждение.** В 1-й группе животных, подвергшихся общему фракционному облучению, на 15-е сутки пласт эпителия СОПР характеризовался наличием небольших очагов истончения, гиперкератоза и появлением 1–2 рядов клеток зернистого слоя. Отмечалась десквамация отдельных клеток рогового слоя (рис. 1). Базальный слой эпителия содержал митозы.

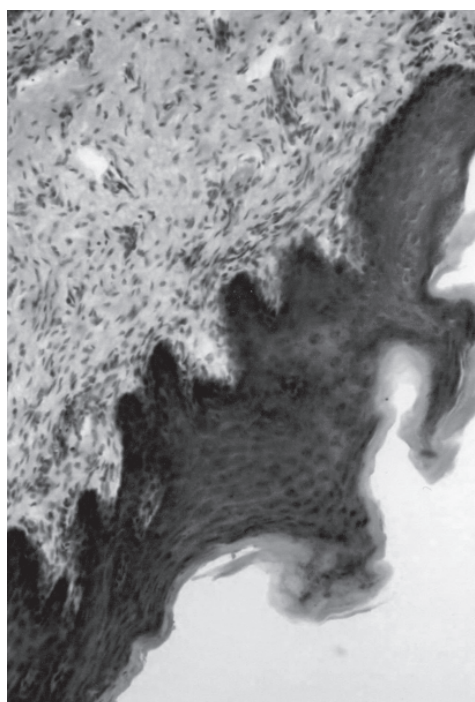


Рис. 1. Очаги гиперкератоза и десквамация клеток рогового слоя. Общее фракционное облучение. 15-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. x 200

Изменения в сосудах собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы носили очаговый характер с умеренным полнокровием, развитием стазов, пристеночных микротромбов, отмечалась частичная десквамация эндотелия. Субэндотелиальные базальные мембраны тонкие, ШИК-положительные. Периваскулярно обнаруживались небольшие диапедезные кровоизлияния и клеточные скопления, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов с примесью единичных полиморфно-ядерных лейкоцитов. Среди клеток соединительной ткани обнаруживались фибробласты различной степени зрелости. Слабое ШИК-положитель-

ное окрашивание выявлялось в цитоплазме фибробластов и макрофагов, что свидетельствовало о снижении их функциональной активности. Пучки и тонкие нервные волокна имели признаки незначительного периневрального отека, ядра шванновских клеток и клеток эндоневрия четкие. В слое поперечно-полосатых мышц, примыкающих к подслизистой основе, обнаруживался небольшой отек межмышечной соединительной ткани. Реакция Браше на РНП и Фельгена–Россенбека на ДНП характеризовалась умеренной интенсивностью. На 30-е сутки после облучения произошла нормализация циркуляторных и реологических нарушений. В то же время в пласте эпителия сохранялись очаги истончения и слабо выраженного гиперкератоза. Реакции на РНП и ДНП характеризовались умеренной интенсивностью. На 45-е сутки эпителий был истончен, в нем сохранялись очаги гиперкератоза. В базальном слое эпителия содержались отдельные митозы. Реакции на РНП и ДНП были умеренной и высокой интенсивности. На 60-е сутки покровный эпителий сохранял описанные изменения. Кровообращение полностью восстанавливалось, признаки отека отсутствовали. Клеточные скопления были представлены лимфоцитами, макрофагами с примесью единичных полиморфно-ядерных лейкоцитов. Реакции Браше и Фельгена–Россенбека характеризовались умеренной и высокой интенсивностью. На 90-е сутки эпителиальный покров широкий, признаки гиперкератоза слабо выражены и непостоянны. Клетки базального слоя – с митозами. Зернистый слой, как правило, отсутствовал, а в небольшом числе наблюдений был представлен 1–2 рядами клеток. Отек тканей, дисциркуляторные и реологические нарушения не отмечались. Реакции Браше и Фельгена–Россенбека были умеренно интенсивными.

Во 2-й группе животных, подвергшихся однократному облучению, на 15-е сутки эксперимента пласт эпителия на всем протяжении был значительно истончен, местами представлен лишь 3–4 рядами клеток с очагами гиперкератоза и очаговой десквамацией клеток рогового слоя. Ядра части базальных клеток – с пикнотичными ядрами, митозы наблюдались непостоянно (рис. 2). В участках гиперкератоза обнаруживался зернистый слой, выраженность которого была прямо пропорциональна толщине рогового пласта. В клетках всех слоев обнаруживались эпителиоциты с вакуолизированной цитоплазмой и пикнотичными ядрами. Известно, что клетки эпителия слизистых оболочек

относятся к быстро делящимся клеткам, следовательно, являются наиболее радиочувствительными [6]. Полученные нами в ходе исследования данные о повреждении эпителия СОПР подтверждают этот факт. В одном наблюдении обнаруживался участок некроза СОПР, глубина которого достигала подслизистой основы, под зоной некроза и в его краях – небольшие островки грануляционной ткани, среди клеток которой значительное место занимали полиморфно-ядерные лейкоциты. Как известно, некроз является фактором, инициирующим развитие грануляционной ткани [7]. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе отмечался умеренный отек и умеренно выраженное полнокровие сосудов с развитием стазов, микротромбов и периваскулярных кровоизлияний. Стенки артериальных сосудов были утолщены, эндотелий набухший, с пикнотичными ядрами, частью десквамирован. С помощью ШИК-реакции выявлялись огрубевшие субэндотелиальные базальные мембраны. Дисциркуляторные и реологические нарушения можно объяснить поражением сосудистой стенки: появлением межэндотелиальных щелей, мукоидным и фибриноидным набуханием. Эти изменения являются следствием высокой радиопоражаемости эндотелия, что ведет к снижению резистентности стенки сосудов и развитию тканевой гипоксии. Описанное поражение

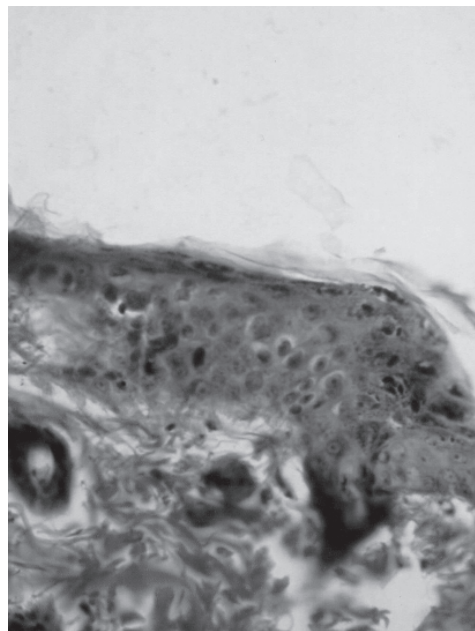


Рис. 2. Неравномерное истончение эпителия, очаговый гиперкератоз, пикноз ядер эпителиоцитов. Общее однократное облучение. 15-е сутки эксперимента. Окраска по ван Гизон. x 200



эндотелия и базальных мембран сосудов, возможно, является результатом первоначального спазма сосудов при воздействии ионизирующей радиации и сменяющего его паретического расширения сосудов [8]. Как правило, описанные изменения носили очаговый характер. Среди клеток соединительной ткани преобладали старые фибробласты. Количество молодых и зрелых фибробластов, макрофагов и камбиальных клеток было уменьшенным. Пучки и нервные волокна сохраняли признаки эндо- и периневрального отека. Шванновские клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки капилляров эндоневрия – с пикнотичными ядрами. В слое поперечно-полосатых мышц обнаруживался отек межмышечной соединительной ткани с очаговым накоплением гликозаминогликанов. В мышечных волокнах отмечалась очаговая базофилия, пиронинофилия, а также пикноз ядер. Слабое ШИК-положительное окрашивание цитоплазмы фибробластов и макрофагов свидетельствовало о снижении их функциональной активности. Реакции Браше и Фельгена–Россенбека на содержание РНП и ДНП в тканевых структурах характеризуются значительным снижением интенсивности.

На 30-е сутки сохранялись описанные изменения эпителиального покрова, а также умеренно выраженные дисциркуляторные и реологические нарушения. Количество молодых и зрелых фибробластов, макрофагов и камбиальных клеток соединительной ткани оставалось уменьшенным. Реакции Браше и Фельгена–Россенбека подтверждали снижение уровня синтеза нуклеопротеидов. На 45-е сутки эксперимента эпителий был истончен, местами значительно, в нем сохранялись очаги гиперкератоза и очаговой десквамации клеток рогового слоя. Во всех слоях эпителия обнаруживались клетки с вакуолизированной цитоплазмой и пикнотичными ядрами, митозы в базальном слое наблюдались непостоянно. Поскольку под действием излучения способность клеток к митозу нарушается и клеточное деление прекращается, то замедляется воссоздание новых клеток, необходимых для замещения отмерших эпителиальных клеток, отличающихся малой продолжительностью жизни [6]. Этим объясняется отсутствие митозов и длительно сохраняющиеся изменения в эпителиальном покрове СОПР. В то же время дисциркуляторные и реологические нарушения заметно ослабевали или исчезали полностью. Эндотелий сосудов очагово пролиферировал, тромбы подвергались организации (рис. 3). К описываемому сроку клеточ-

ный состав соединительной ткани не восстанавливался. Отмечалось огрубение коллагеновых волокон соединительной ткани, которые при окрашивании по ван Гизон давали выраженную фуксинофилию. В слое поперечно-полосатых мышц обнаруживалось разрастание межмышечной соединительной

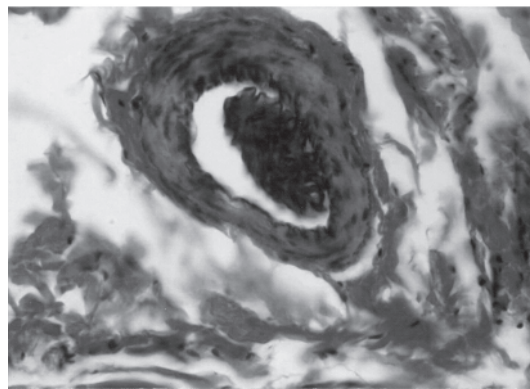


Рис. 3. Пристеночный тромб в стадии организации. Общее однократное облучение. 45-е сутки эксперимента. Окраска по ван Гизон. х 400

ткани. Реакции Браше и Фельгена–Россенбека были слабо выражены во всех структурных компонентах. На 60-е сутки после облучения в базальном слое эпителия отмечались единичные митозы. В соединительной ткани СПСО и подслизистой основы нарастало количество коллагеновых волокон. Среди клеток соединительной ткани преобладали старые фибробласты, одновременно заметно увеличивалось количество молодых фибробластов и макрофагов. В слое мышц сохранялись дистрофические изменения, а в межмышечной соединительной ткани обнаруживались признаки склероза и разрастание жировой ткани. Реакции Браше и Фельгена–Россенбека характеризовались умеренной интенсивностью в клетках базального слоя эпителия и пролиферирующих эндотелиоцитах, шванновских клетках, молодых фибробластах и макрофагах. На 90-е сутки эпителий оставался истонченным, с очаговым гиперкератозом и в отдельных наблюдениях с акантозом (рис. 4). В базальном слое отмечались единичные митозы. В СПСО и подслизистой основе усиливались явления склероза. Часто обнаруживались старые фибробласты с дегенеративно измененными, а местами «голыми» ядрами. Одновременно нарастало количество молодых макрофагов и фибробластов с ярко пиронинофильной, ШИК-позитивной цитоплазмой, а также недифференцированных клеток. Количество же зрелых фибробластов было по-прежнему уменьшенным. В СПСО и подслизистой ос-

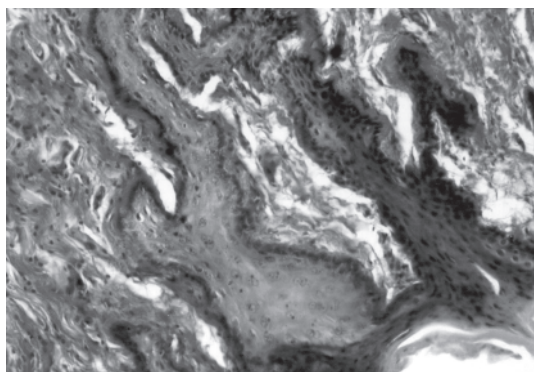


Рис. 4. Истончение эпителиального пласта с очаговым гиперкератозом и акантозом. Общее однократное облучение. 90-е сутки эксперимента. Окраска по ван Гизон.  $\times 200$

нове обнаруживались очаговые скопления лимфоцитов и гистиоцитов с примесью единичных полиморфно-ядерных лейкоцитов. В слое мышц имели место дистрофические и атрофические изменения мышечных волокон, при этом между мышечными волокнами отмечалось заместительное разрастание жировой и соединительной ткани. Реакции Браше и Фельгена–Россенбека в тканевых структурах характеризовались умеренной интенсивностью. Появление в цитоплазме эпителиоцитов капель гликогена и активация синтеза РНП являлись показателем готовности ткани к регенерации и свидетельствовали о нормализации уровня защитных свойств СОПР [9, 10].

Таким образом, при общем фракционном и однократном облучении, несмотря на разницу доз, режимов и видов облучения, изменения СОПР носили однотипный характер,

#### Список литературы

1. Звягинцева Т.В. Рентгеновское и  $\gamma$ -излучение при взаимодействии с биологическими объектами. Квантово-биологическая теория. Под общей ред. В.В. Бойко, М.А. Красноголовцева. Харьков: Факт, 2003: 408–499.
2. Губина-Вакулик Г.И., Звягинцева Т.В. Морфологические изменения кожи крыс после локального рентгеновского облучения. Эксперим. і клінін. медицина 2000; 3: 26–28.
3. Любченко О.В. Морфологические изменения пульпы зубов крыс под воздействием стресса и комбинированного воздействия стресса и ионизирующей радиации в малых дозах. Вопросы эксперим. и клин. стоматол. Вып. 2. Харьков: Консум, 1999: 66–68.
4. Завербна Л.В., Пасько О.О., Коваленко О.М. Морфологічні зміни слизової оболонки альвеолярного паростка у хворих, що зазнали впливу високих доз радіації: Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика; Вып. 9. кн. 1. К., 2000: 602–606.
5. Завербна Л.В. Променеве ураження тканин порожнини рота. Укр. мед. часопис 2000; 3 (17): 65–72.
6. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Т. 1. М.: Мир, 1982. 270 с.
7. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. Под ред. Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1987. 445 с.
8. Иванов А.Е., Куршакова Н.Н., Шиходыров В.В. Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина, 1981. 303 с.
9. Рыбаков А.И., Банченко Г.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: Медицина, 1978. 232 с.
10. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981. 311 с.

однако отличались степенью выраженности и темпами репаративного процесса.

#### Выводы

1. При общем фракционном и однократном облучении ведущим является дистрофический однотипный характер патологических изменений в слизистой оболочке полости рта крыс, отличающийся степенью выраженности, а также темпами репаративного процесса.

2. Морфологические изменения при общем фракционном облучении заключаются в развитии умеренно выраженных дистрофических, дисциркуляторных и реологических изменений и связанных с ними обменно-синтетических нарушений; к 45-м суткам состояние тканей в основном нормализуется, а к 60–90-м суткам не отличается от нормального.

3. При однократном облучении дистрофические, дисциркуляторные, реологические и обменно-синтетические нарушения носят более выраженный характер. Наибольшим изменениям подвержены активно функционирующие клетки: эндотелиоциты, фибробласты, макрофаги, базальные клетки эпителия, нервные окончания, что подтверждает высокую радиочувствительность данных элементов. Отмечается подавление митотической активности эпителиальных клеток. К 90-м суткам толщина эпителиального пласта и клеточный состав соединительной ткани не восстанавливаются, однако на 60–90-е сутки возобновляются митозы в клетках базального слоя эпителия, отмечается очаговая пролиферация эндотелиоцитов и усиливаются обменно-синтетические процессы.

**ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ, ЩО ЗАЗНАЛИ ЗАГАЛЬНОГО ОДНОРАЗОВОГО ТА ЗАГАЛЬНОГО ФРАКЦІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ****Г.П. Рузін, Є.В. Желнін, Н.І. Горголь**

Вивчено морфологічні особливості пошкодження слизової оболонки ротової порожнини щурів при опроміненні. Показано, що зміни слизової оболонки порожнини рота були однотиповими, але різнилися ступенем виявлення та темпами репаративного процесу. При загальному фракційному опроміненні розвинулись помірні дистрофічні, дисциркуляторні та обмінно-синтетичні порушення. На 30–45-ту добу вони помітно слабнули, а на 60 та 90-ту добу структура тканини цілком відновлювалась. При однократному опроміненні порушення мали більш виявлений характер. Найбільших змін зазнавали активно функціонуючі клітини – ендотеліоцити, молоді та зрілі фібробласти, макрофаги, базальні клітини епітелію, нервові кінці, що підтвердило їх високу радіочутливість. До закінчення експерименту структура тканин повністю не відновлювалась.

**Ключові слова:** опромінення, слизова оболонка ротової порожнини, патоморфологія.

**COMPARATIVE MORPHOLOGY OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE RATS' MOUTH CAVITY, WHICH WAS INFLUENCED BY SINGULAR GENERAL AND FRACTIONAL IRRADIATION****G.P. Ruzin, E.V. Zhelnin, N.I. Gorgoli**

The morphological particularities of the mucous membrane of the mouth cavity under the irradiation injury are studied. It is shown, that the changes of the mucous membrane of the mouth cavity carried the nature of the same type, however they were differed by the intensity degree and reparative process rates. Moderately marked dystrophic, dyscirculatory and metabolism-synthetic imbalances were developed because of the general factious irradiation. At that, they were weakened to 30–45 days noticeably, but structure of the mucous membrane of the mouth cavity was restored on 60 and 90 day completely. The imbalances carried more intensive nature under single irradiation. The actively functioning cells: endotheliocytes, young and mature fibroblasts, macrofages, epithelium basal cells, nervous endings were subjected to most changes, that has confirmed their high radiation sensitivity. The tissue full structure reconstruction did not occur to the experiment completion.

**Key words:** irradiation, mucous membrane of the mouth cavity, pathomorphology.

Поступила 28.09.04

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ  
В СЛУЧАЯХ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ****В.В. Бондаренко, В.А. Ольховский****Харьковский государственный медицинский университет**

Проведено судебно-медицинское исследование 80 трупов лиц мужского пола, причиной смерти которых было острое отравление алкоголем. В каждом конкретном случае учитывали три группы признаков: признаки отравления алкоголем, острой быстро наступившей смерти и результаты лабораторных исследований – токсикологического и гистологического, после чего изучали частоту встречаемости каждого из 33 диагностических признаков. С использованием теоремы Байеса был составлен перечень диагностических коэффициентов, с помощью которых можно определить достоверность выводов эксперта о причине смерти в случаях острого отравления алкоголем.

**Ключевые слова:** причина смерти, диагностические признаки, отравление алкоголем, теорема Байеса.

В настоящее время усовершенствование диагностики причины смерти от острых алкогольных отравлений относится к одной из приоритетных задач судебно-медицинской науки и практики. По данным мировой статистики, последствия злоупотребления спиртными напитками в качестве причин смерти занимают четвертое место, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии, онкологическим заболеваниям и травмам [1]. В последние годы в нашей стране и за рубежом отмечается неуклонный рост количества случаев острых отравлений алкоголем [2–4].

Среди всех смертельных отравлений, встречающихся в судебно-медицинской практике, острые алкогольные отравления стабильно занимают первое место, их удельный вес составляет около 60 % [5, 6]. По данным Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (ХОБСМЭ) за последние 10 лет удельный вес отравлений алкоголем среди всех видов насильственной смерти составил около 25 %, а среди всех случаев смерти, зарегистрированных в ХОБСМЭ, – около 13 %.

Вместе с тем диагностика причины смерти от отравления алкоголем представляет

определенную сложность, связанную с тем, что характерные признаки отравления, как правило, отсутствуют, а вывод эксперта о причине смерти базируется на оценке совокупности более чем 30 диагностических признаков, наиболее часто встречающихся при данном виде смерти [7]. В литературе отсутствуют сведения об объективной оценке диагностических признаков, экспертиза алкогольной интоксикации на трупе проводится без учета индивидуальных свойств организма, что в конечном итоге может привести к ошибкам в диагностике.

Одним из основных направлений в совершенствовании диагностики причины смерти является поиск новых диагностических критериев. В литературе имеются данные о роли ацетальдегида в организме при алкогольной интоксикации, однако этот показатель в комплексной диагностике причины смерти от отравления алкоголем не используется. Ацетальдегид является первичным метаболитом этанола, обладает примерно в 500 раз большей токсичностью, чем этанол. Многие авторы именно с ацетальдегидом связывают основные токсические эффекты действия этилового спирта на организм [8].

Целью данной работы явилась разработка способа диагностики причины смерти от острого отравления алкоголем путем определения степени характерности каждого из признаков и оценки их совокупности.

**Материал и методы.** Исследовано 80 трупов лиц мужского пола в возрасте от 24 до 66 лет, причиной смерти которых было острое отравление алкоголем. Предварительно для каждого исследования была разработана специальная регистрационная карточка, в которой указывались паспортные данные, дата, время и краткие обстоятельства смерти, время исследования, а также перечень из 33 диагностических признаков, которые рекомендовано использовать при диагностике данного вида смерти [7]. В ходе судебно-медицинского исследования трупа в регистрационной карточке отмечался каждый выявляемый признак либо его отсутствие.

Исследование крови и мочи на этиловый спирт проводилось методом газожидкостной хроматографии в отделении судебно-медицинской токсикологии ХОБСМЭ [9, 10].

В основу исследований положен статистически вероятный метод определения достоверности экспертных выводов, впервые предложенный проф. В.А. Татаренко [11]. В качестве показателей характерности признаков использовали частоту их встречаемости. С помощью теоремы Байеса, предусматривающей случаи, когда априорные вероят-

ности можно считать одинаковыми, определяли статистическую вероятность (диагностический коэффициент) каждого из признаков.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты определения статистической вероятности диагностических признаков при остром отравлении этиловым спиртом приведены в таблице.

Анализ полученных данных показал, что степень характерности диагностических признаков различна. Исходя из этого, все признаки условно разбили на три группы: первую составляли наиболее значимые признаки, статистическая вероятность которых была равна 4,0 % и более; вторую – признаки среднего звена, вероятность которых находилась в пределах от 1,5 до 4,0 %; в третью – менее значимые или дополнительные признаки с вероятностью менее 1,5 %. Таким образом, к первой группе признаков относятся следующие: одутловатость и цианоз кожи лица, отечность век, сине-багровая окраска трупных пятен (пятна обильные), расширение зрачков, запах алкоголя от внутренних органов, отек вещества головного мозга, отек и кровоизлияния в легких, переполнение мочевого пузыря (более 200 мл), содержание этилового спирта в крови и моче более 3,0 ‰, венозное полнокровие внутренних органов и неравномерное полнокровие почек и селезенки. Вторую группу составляют следующие признаки: резкая инъекция сосудов и кровоизлияния в конъюнктиву, полнокровие и отек сосудистых сплетений желудочков головного мозга, гиперемия слизистой оболочки гортани и трахеи, гиперемия, кровоизлияния, эрозии на слизистой оболочке желудка, альвеолярная эмфизема и кровоизлияния в легких, неравномерное кровенаполнение сердечной мышцы, точечные кровоизлияния на висцеральной плевре и под эпикардом, переполнение кровью системы верхней поллой вены, жидкое состояние крови, венозное полнокровие внутренних органов, малокровие селезенки, нарушение проницаемости стенок сосудов. Третью группу – наличие гиперемии, кровоизлияний на слизистой оболочке проксимального отдела тонкой кишки, светло-серое содержимое верхнего отдела тонкой кишки, венозный застой, темно-вишневая окраска и очаговые кровоизлияния в поджелудочной железе, отек ложе желчного пузыря, мелкоточечные кровоизлияния в ткань почек, следы мочеиспускания, дефекации, семяизвержения.

Таким образом, представленные диагностические признаки могут быть использованы при диагностике причины смерти от острого отравления алкоголем. С их помощью судебно-медицинский эксперт может устано-

*Статистическая вероятность признаков при остром отравлении этиловым спиртом*

Диагностические признаки	Статистическая вероятность, %
<b>Признаки отравления:</b>	
наружные	
одутловатость, цианоз кожи лица	4,4
отечность век	4,0
резкая инъекция сосудов конъюнктивы	2,4
сине-багровая окраска трупных пятен (обильные)	4,8
внутренние	
запах алкоголя от внутренних органов	4,7
полнокровие и отек сосудистых сплетений	3,2
желудочков головного мозга	
отек вещества головного мозга	5,1
неравномерное кровенаполнение сердечной мышцы	3,7
гиперемия, кровоизлияния, эрозии на слизистой оболочке желудка	2,4
гиперемия, кровоизлияния на слизистой оболочке проксимального отдела тонкой кишки	0,2
светло-серое содержимое верхнего отдела тонкой кишки венозный застой, темно-вишневая окраска и очаговые кровоизлияния в поджелудочной железе	0,7
отек ложа желчного пузыря	
гиперемия слизистой оболочки гортани и трахеи	0,9
кровоизлияния в ткань легких, отек легких	2,8
переполнение кровью системы верхней полой вены	4,6
мелкоточечные кровоизлияния в паренхиму почек	2,2
переполнение мочевого пузыря (более 200 мл)	0,2
<b>Признаки острой смерти:</b>	4,4
расширение зрачков (>0,4 см)	5,1
кровоизлияния в конъюнктиву	1,8
следы мочеиспускания, дефекации, семяизвержения	0,7
жидкое состояние крови	3,6
венозное полнокровие внутренних органов	3,6
альвеолярная эмфизема	1,5
точечные кровоизлияния на висцеральной плевре	1,9
точечные кровоизлияния под эпикардом	3,6
малокровие селезенки	2,0
<b>Результаты лабораторных исследований:</b>	
судебно-токсикологических	
содержание этилового спирта в крови (>3 ‰)	5,0
содержание этилового спирта в моче (>3 ‰)	5,1
судебно-гистологических	
венозное полнокровие внутренних органов	5,1
нарушение проницаемости стенок сосудов	2,4
эмфизема и кровоизлияния в легких	3,7
неравномерное полнокровие почек и селезенки	4,0
<b>Итого</b>	<b>100</b>

вить достоверность своих выводов о причине смерти, исходя из суммы показателей всех выявленных во время исследования признаков. Так, если эта величина составляет 95 % и более, вывод является достоверным; 75–95 % – вывод менее достоверный и излагается в вероятной форме; менее 75 % – вывод о причине смерти недостоверный.

Исходя из этого, следует, что приоритетным должно быть выявление диагностических признаков первой и второй групп, которые в совокупности составляют 97,1 %. Признаки же третьей группы, которые мы предлагаем называть дополнительными, в совокупности составляют 2,9 %, и их отсутствие при наличии всех признаков из первой и второй групп не скажется на достоверности выводов эксперта о причине смерти. Однако при отсутствии каких-либо признаков из первой и второй групп выявление дополнительных признаков может

быть решающим для оценки достоверности вывода эксперта о причине смерти.

#### Выводы

1. Степень характерности диагностических признаков смерти от отравления алкоголем различна. Все признаки условно можно разбить на три группы: наиболее значимые (статистическая вероятность 4,0 % и более); признаки среднего звена (статистическая вероятность 1,5–4,0 %); наименее значимые или дополнительные (статистическая вероятность до 1,5 %).

2. Диагностические признаки первой и второй групп в совокупности составляют 97,1 %, третьей – 2,9 %.

3. Последующее совершенствование предлагаемого способа судебно-медицинской диагностики отравлений алкоголем будет способствовать объективности и доказательности выводов эксперта о причине смерти.

#### Список литературы

1. Породенко В.А. Состояние этанолоксиляющих ферментных систем при смертельных отравлениях алкоголем. Суд.-мед. экспертиза 1997; 3: 15–18.
2. Жуков В.І., М'ясоєдов В.В., Дереча Л.М. Соціальні, криміногенні та медико-біологічні аспекти алкоголізму. Теорія та практика судової експертизи та криміналістики; Вип. 3. Харків: Право, 2003: 534–538.
3. Немцов А.В., Судаков С.А., Мясоєдов С.Н. Областные показатели алкогольных отравлений и алкогольных психозов. Суд.-мед. экспертиза 2003; 4: 37–41.
4. Пиголкин Ю.И., Богомолов Д.В. Состояние и перспективы развития морфологических исследований в судебной медицине. Суд.-мед. экспертиза 2001; 2: 12–15.
5. Михайличенко Б.В. Судовая медицина: Навч.-метод. посібник. К.: МП Леся, 2001: 324–339.
6. Томили В.В., Саломатин Е.М. Современное состояние и перспективы развития химико-токсикологических (судебно-химических) исследований в Российской Федерации. Суд.-мед. экспертиза 1999; 6: 28–32.
7. О судебно-медицинской диагностике смертельных отравлений этиловым алкоголем и допускаемых при этом ошибок: Метод. указания. М.: МЗ СССР, 1974. 17 с.
8. Пиголкина Е.Ю., Морозов Ю.Е., Тарасов Ю.И. Ацетальдегид: нейромодулятор алкогольной интоксикации. Суд.-мед. экспертиза 2002; 2: 40–46.
9. Обнаружение и определение этилового алкоголя в крови и в моче методом газожидкостной хроматографии: Метод. письмо: МЗ СССР, М., 1968. 8 с.
10. Успенский А.Е., Абдрашитов А.Х., Смирнов В.М., Листвина В.П. Определение содержания этанола и ацетальдегида в биологических жидкостях. Суд.-мед. экспертиза 1982; 3: 45–47.
11. Татаренко В.А. Статистически вероятностный метод определения степени достоверности экспертных выводов. Суд.-мед. экспертиза 1990; 2: 46–48.

#### СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПРИЧИНИ СМЕРТІ У ВИПАДКАХ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ АЛКОГОЛЕМ

**В.В. Бондаренко, В.О. Ольховський**

Проведено судово-медичне дослідження 80 трупів осіб чоловічої статі, причиною смерті яких стало гостре отруєння алкоголем. У кожному випадку відзначались три групи ознак: ознаки отруєння алкоголем, ознаки гострої смерті, що швидко настає, та результати лабораторного дослідження, токсикологічного та гістологічного, після чого була вивчена частота зустрічальності кожної з 33 діагностичних ознак. З використанням теореми Байєса було складено перелік діагностичних коефіцієнтів, за допомогою яких можна визначити достовірність висновків експерта про причину смерті у випадках гострого отруєння алкоголем.

**Ключові слова:** причина смерті, діагностичні ознаки, отруєння алкоголем, теорема Байєса.

#### DIAGNOSTIC METHOD OF CAUSE OF DEATH IN CASES OF ACUTE ALCOHOLIC POISONING

**V.V. Bondarenko, V.A. Olchovsky**

The were passed the medico-legal investigation of 80 corps of male, aged 24 to 66, with acute alcoholic poisonings. In every case we found out three groups of attributes: attributes of alcoholic poisoning, attributes of the acute quick death and laboratory results (chemical, histological) and then we study the frequency of meeting every of the 33 diagnostic parameters. Then with the help of Bayes theoreme were composed the table of diagnostics factors, which one probably determined the truth of any expert conclusion of cause of death in cases of acute alcoholic poisoning.

**Key words:** cause of death, diagnostic attributes, alcoholic poisoning, Bayes mtheorem.

Поступила 13.09.04

## ТЕРАПІЯ

### ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ МЕХАНІЗМІВ ГУМОРАЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛОКАЛЬНОЇ АВТОРЕГУЛЯЦІЇ СУДИННОГО ТОНУСУ

*О.С. Шевченко*

*Харківський державний медичний університет*

Багатокомпонентність гуморального забезпечення системи авторегулювання судинного тонузу визначає гетерогенність клініко-патофізіологічних механізмів розвитку ХСН: у хворих II ФК – контрольованою вазоконстрикцією судинного тонузу внаслідок активації гуморальних систем при системоутворюючому впливі ренін-ангіотензинової системи (РААС) і калікреїн-кінінової (ККС); у хворих III ФК на фоні гіперактивації РААС і ККС проявляється системоутворюючий вплив ендотеліну та норадреналіну; у хворих IV ФК має місце блокування калікреїну в тісному взаємозв'язку зі збільшенням ендотеліну та потенціювання калікреїногену в тісному взаємозв'язку зі збільшенням вмісту альдостерону.

*Ключові слова:* гуморальна авторегуляція судинного тонузу, ренін-ангіотензинова система, калікреїн-кінінова система, ендотелін, норадреналін, альдостерон.

Становлення та розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається актуальною проблемою. Вивчення її можливе за умов системного аналізу низки нейрогуморальних, гемодинамічних та імунологічних реакцій, дослідження особливостей яких дозволить розкрити механізми гуморального забезпечення авторегуляції судинного тонузу та скоригувати його у хворих кардіологічного профілю [1–4].

Сучасні уявлення щодо механізмів гуморального забезпечення авторегуляції судинного тонузу базуються переважно на визначальній ролі функції ендотелію [5–8]. Основна роль ендотелію як нейроендокринного органа пов'язана із забезпеченням дилатації судинного русла, що відповідає потребі периферичної мускулатури і внутрішніх органів у адекватному навантаженню кровопостачанні. Основні чинники розвитку ендотеліальної дисфункції при ХСН різноманітні, що визначається головним чином довгостроково існуючим гемодинамічним перенавантаженням провідних артерій, гіперактивацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпатoadреналової системи (САС) та інших нейрогуморальних систем, що виявляється неадекватною дилатаційною реакцією ендотелію на звичайні стимули, а також спотвореною дією брадикінінової

системи і ендотеліального фактора релаксації (ЕФР-NO) [9, 10].

Вперше про самостійну роль судинного ендотелію в регуляції судинного тонузу було заявлено в роботі [11], автори якої встановили здатність ізольованої артерії до самостійної зміни свого м'язового тонузу у відповідь на ацетилхолін без участі центральних (нейрогуморальних) механізмів. Головна заслуга в цьому відводилась ендотеліальним клітинам, які були охарактеризовані авторами як «серцево-судинний ендокринний орган, що здійснює зв'язок у критичних ситуаціях між кров'ю і тканинами» [12]. Система ауторегуляції судинного тонузу забезпечується зокрема ендотеліальними клітинами шляхом регуляції тонузу гладком'язових клітин (ГМК), стінки судин завдяки дилатаційному (закис азоту – NO, простагліцин, ендотелій-залежний гіперполяризуючий фактор) і констрикторному (ендотелін-1 – ET-1, ангіотензин II – АП, тромбоксан) впливу [13].

Одним із факторів ендотеліальної дисфункції є хронічна гіперактивація РААС. Порушення РААС при серцевій недостатності є проявом фізіологічної адаптації токсичного характеру, що сприяє розвитку серцевої недостатності та її ускладнень.

Доведено визначальну роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань

взагалі і ХСН зокрема, оскільки основна частина ангіотензинперетворюючих ферментів (АПФ) розташована на мембрані ендотеліальних клітин. За даними [14], 90 % всього обсягу РААС припадає на органи і тканини (10 % – на плазму), серед яких судинний ендотелій займає перше місце; саме тому гіперактивація РААС може бути одним із проявів прогресування ендотеліальної дисфункції.

Додатковим фактором ендотеліальної дисфункції є рівень ЕТ-1, що характеризується власною вазоконстрикторною і проліферативною дією. ЕТ-1 – найбільш могутній з відомих вазоконстрикторів. Численні дослідження впливу ЕТ-1 на серцево-судинну систему дали можливість детально вивчити його властивості та механізми дії [15–18]. За деякими даними, основним механізмом дії ЕТ є його локальна продукція в судинній стінці, що може приводити до розвитку гіпертонії, незалежно від його рівня в плазмі [19].

Ендотелін може впливати на рівень реніну і передсердного натрійуретичного фактора. При низьких концентраціях він може викликати вазодилатацію, що при збільшенні вмісту пептиду в сироватці крові змінюється скороченням судин [20]. За спостереженнями [21], ендотелін спочатку викликає збільшення скоротності міокарда, потім цей ефект змінюється негативною дією. Ендотелін також зменшує коронарний кровотік на 75 % від вихідного, сприяючи викиду простагліну, і не має безпосереднього впливу на параметри скоротності міокарда і споживання кисню.

Основною метою дослідження було вивчення особливостей гуморального забезпечення локальної авторегуляції судинного тону хворих з ХСН, а також визначення системоутворюючих складових локальної авторегуляції при II–IV ФК.

**Матеріал і методи.** Виконано комплексне обстеження 112 хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруження II–IV ФК, ускладнену ХСН [22]. Серед них 68 чоловіків та 44 жінки, середній вік пацієнтів –  $(62,4 \pm 9,2)$  роки.

Хворі були розподілені на такі групи: 1-ша – з СН II ФК – 52 особи, 2-га – з СН III ФК – 32 особи, 3-тя – з СН IV ФК – 28 осіб. Артеріальна гіпертензія в анамнезі була у 103 хворих, інфаркт міокарда, перенесений більш ніж півроку тому, – у 56 хворих, постійна форма миготливої аритмії – у 64. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Усі хворі знаходились на обстеженні та лікуванні в обласній клінічній та 27-й міській лікарнях м. Харкова.

Діагностику і визначення тяжкості ХСН проводили на підставі типових скарг, даних анамнезу, об'єктивного огляду, оцінки результатів клінічного й інструментального обстеження хворих. Для підтвердження діагнозу ІХС визначали наявність інфаркту міокарда в анамнезі, ішемічних змін на ЕКГ і при Холтеровському моніторингу ЕКГ, ВЕМ, ЕхоКГ.

Концентрацію ЕТ-1 і альдостерону визначали імуноферментним методом реактивами «Cayman Chemical Company» (США); концентрацію АП у плазмі крові – імуноферментним методом за допомогою набору реактивів фірми «Peninsula Laboratories Inc.» (США). Концентрацію норадреналіну в ЕДТА-плазмі крові – імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів «IBL» (Німеччина) згідно з інструкцією. Активність АПФ визначали спектрофотометрично з використанням у якості субстрату для АПФ фурилакритоїл-фенілаланіл-гліцил-гліцин (ФАПГГ) [23]. Активність калікреїну і калікреїногену в сироватці крові визначали спектрофотометрично [24].

Отримані результати статистично обробили з використанням критерію Стьюдента, показників парної кореляції при достовірності різниці 0,95.

**Результати та їх обговорення.** Досліджено механізми гуморального забезпечення локальної авторегуляції судинного тону в залежності від тяжкості серцевої недостатності, що дозволило деталізувати диференційований вплив РААС, САС, ККС (калікреїнокінінової системи) і ендотеліну на формування клінічних варіантів перебігу ХСН, який є визначальним при обґрунтуванні корекції патогенетичних порушень.

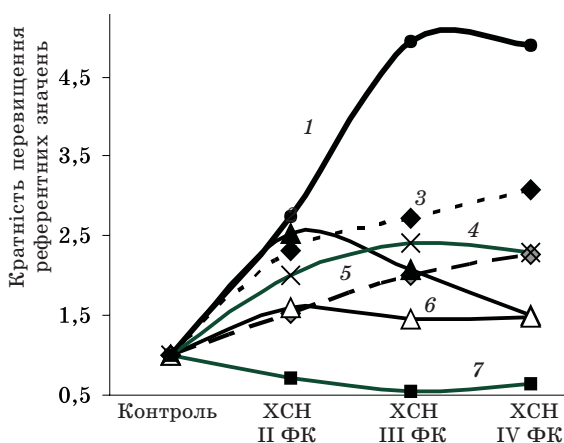
У хворих на ХСН II ФК встановлено наявність виразної активації РААС, САС, ККС і активацію ендотелію (таблиця). Щодо показників РААС, то рівень альдостерону достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий (в 1,5 рази) та становить  $(364,3 \pm 16,4)$  пмоль/л; рівень ангіотензину II також достовірно ( $p < 0,001$ ) вищий і у хворих цієї групи становить  $(67,20 \pm 3,95)$  пмоль/л; активність АПФ є достовірно ( $p < 0,05$ ) вищою, ніж у контрольній групі, та становить  $(35,00 \pm 4,87)$  мкмоль/(хв·л). Активація САС проявляється достовірним ( $p < 0,001$ ) зростанням рівня норадреналіну (у 2,5–2,8 рази), який у хворих на ХСН II ФК складає  $(317,9 \pm 10,6)$  пг/мл. Підсилення вазоконстрикторного впливу ендотелію у хворих на ХСН II ФК проявляється значним зростанням (у 2,2–2,4 рази) вмісту ЕТ-1 – до  $(9,84 \pm 0,20)$  пг/мл. Стан ККС характеризується виразним зростанням калікреїну



## Показники локальної ауторегуляції судинного тону у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН)

Показник	Контрольна група (20)	Хворі на ХСН з класом ФК		
		II (44)	III (36)	IV (32)
Альдостерон, пмоль/л	238,0±10,2	364,3±16,4	476,0±38,3	540,0±28,9
Ангіотензин II, пмоль/л	26,50±4,19	67,20±3,95	55,09±6,17	39,99±2,70
Ендотелін-1, пг/мл	4,27±1,18	9,84±0,20	11,57±0,33	13,16±0,48
Норадреналін, пг/мл	116,0±4,9	317,9±10,6	574,2±19,7	567,5±20,2
АПФ, мкмоль/(мин·л)	35,00±4,87	55,71±3,34	51,21±5,42	51,68±6,01
Калікреїн, МЕ/мл	48,20±4,59	97,19±8,57	115,97±10,92	110,11±16,16
Калікреїноген, МЕ/мл	369,0±23,8	266,6±18,2	206,4±34,6	239,4±36,5

(в 2 рази) при одночасному зниженні калікреїногену з (369,0±23,8) до (266,6±18,2) МЕ/мл (рисунок).



Стандартизована графічна модель відносної динаміки показників гуморального забезпечення судинного тону в залежності від тяжкості ХСН:

1 – норадреналін; 2 – ангіотензин-II; 3 – ендотелін-1; 4 – калікреїн; 5 – альдостерон; 6 – ангіотензинперетворюючий фермент; 7 – калікреїноген

У хворих на ХСН II ФК виявлено достовірний ( $p < 0,05$ ) середньої сили прямий взаємозв'язок ( $r_{xy} = 0,65$ ) між вмістом АПФ і АП та середньої сили зворотний взаємозв'язок між ЕТ-1 і показниками ККС ( $r_{xy} = -0,69$  калікреїну та  $r_{xy} = -0,63$  калікреїногену). У хворих на ХСН II ФК переважає активність вазоконстрикторних механізмів гуморального забезпечення ауторегуляції судинного тону.

У хворих на ХСН III ФК з'ясовано наявність гіперактивації САС і позитивний тренд ЕТ-1 на фоні стабілізації та зменшення впливу РААС, ККС. Гіперактивація САС проявляється достовірним ( $p < 0,001$ ) зростанням (у 4,5–5,2 рази) вмісту норадреналіну, який у хворих на ХСН III ФК складає (574,2±

19,7) пг/мл, а активація вазоконстрикторного впливу ендотелію у хворих на ХСН III ФК проявляється значним зростанням (у 3,5–3,7 рази) вмісту ЕТ-1 – до (11,5±0,33) пг/мл. РААС характеризується помірним ( $p < 0,05$ ) зростанням вмісту альдостерону (в 2 рази) – до (476,0±38,3) пмоль/л; вміст АП також достовірно ( $p < 0,001$ ) вищий і серед цієї групи хворих складає (55,09±6,17) пмоль/л, а вміст АПФ теж достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий, ніж у групі контролю, та становить (51,2±5,4) мкмоль/(хв·л). Стан ККС характеризується помірним зростанням калікреїну (в 2,5 рази) при одночасному зниженні калікреїногену до (206,4±34,6) МЕ/мл.

У хворих на ХСН III ФК посилюється вплив активності АП на систему гуморального забезпечення тону судин, що свідчить про прямий сильний взаємозв'язок між вмістом АП і АПФ ( $r_{xy} = +0,85$ ) і сильний зворотний взаємозв'язок між вмістом АП і калікреїну ( $r_{xy} = -0,72$ ). Додатковою компонентою підсилення вазоконстрикції у хворих на ХСН III ФК є формування середньої сили прямого взаємозв'язку між вмістом ЕТ-1 і норадреналіну ( $r_{xy} = +0,55$ ). Наведені закономірності свідчать про посилення існуючих і включення нових патофізіологічних механізмів адаптації хворих до ХСН.

У хворих на ХСН IV ФК механізми гуморальної регуляції судинного тону характеризуються гетерогенною динамікою показників, що проявляється у подальшому зростанні вмісту ЕТ-1 і альдостерону на фоні стабілізації або зменшення впливу ККС (вазодилатори), САС і РААС.

Зокрема, у хворих на ХСН IV ФК має місце подальше наростання рівня ЕТ-1 до (13,16±0,48) пг/мл, яке відбувається на фоні граничних значень показників стану ККС, АПФ та САС. РААС характеризується подальшою позитивною динамікою: вміст альдостерону збільшується, АП – зменшується.

Клінічним еквівалентом реалізації наведеного механізму перебігу ХСН є формування стабільної артеріальної гіпертензії, переважно внаслідок підвищення загального периферійного опору судин і відносного збільшення об'єму циркулюючої рідини, що у разі патологічного ремоделювання міокарда проявляється набряковим синдромом.

Зважаючи на складність і взаємозв'язаність показників, які характеризують стан механізму гуморального забезпечення судинного тонуусу та їх опосередковану тяжкістю ХСН гетерогенність, наводимо стандартизовану (стандарт – вихідне значення відповідного показника в групі контролю) графічну модель системоутворюючих показників тяжкості ХСН.

Зважаючи на участь у процесі авторегуляції судинного тонуусу різних гуморальних механізмів, дослідили один із найбільш значущих показників САС – рівень норадреналіну: у контрольній групі він становить  $(116,0 \pm 4,9)$  пг/мл та в залежності від тяжкості ХСН достовірно ( $p < 0,001$ ) зростає серед хворих з II та III ФК.

Дослідження стану РААС у взаємозв'язку з тяжкістю ХСН дозволило з'ясувати, що рівень АП значно та достовірно зростає при клінічній маніфестації ХСН у хворих з II ФК та з наростанням тяжкості перебігу ХСН він помірно зменшується. Так, якщо в групі контролю АП становить  $(26,50 \pm 4,19)$  пмоль/л, то при II ФК достовірно ( $p < 0,001$ ) більше –  $(67,20 \pm 3,95)$  пмоль/л і дещо зменшується зі збільшенням тяжкості ХСН, сягаючи достовірного зменшення серед хворих з IV ФК –  $(39,99 \pm 2,70)$  пмоль/л.

Рівень альдостерону серед хворих на ХСН достовірно ( $p < 0,001$ ) вищий, ніж у групі контролю, та зростає в залежності від тяжкості, сягаючи значень  $(540,0 \pm 28,9)$  пмоль/л серед хворих IV ФК. Узагальнюючи системні особливості РААС, слід зазначити можливо найбільш важливу роль (та відповідно діагностичне значення) збільшення вмісту АП при одночасному зростанні вмісту альдостерону, що характерно для початкових етапів формування ХСН, тоді як при декомпенсованому її перебігу зменшується вміст АП на фоні подальшого зростання вмісту альдостерону та стабільно підвищеного вмісту АПФ: у контролі –  $(35,00 \pm 4,87)$  мкмоль/(мін·л); при СН II ФК –  $(55,71 \pm 3,34)$  мкмоль/(мін·л).

### Список літератури

1. *Ольбинская Л.И.* Фармакотерапия сердечной недостаточности. М., 1995. 125 с.
2. *Терещенко С.Н., Демидова И.В., Носиков В.В., Моисеев В.С.* Систолическая и диастолическая функции левого желудочка у больных тяжелой постинфарктной сердечной недостаточностью: связь с генотипом гена АПФ. *Consilium Medicum* 2000; 1, 2: 3–9.

Аналіз показників стану ККС показав, що найбільш значущі зрушення в показниках вмісту калікреїну та калікреїногену відбуваються на стадії формування ХСН, що проявляється достовірним зростанням вмісту калікреїну з  $(48,20 \pm 4,59)$  до  $(97,19 \pm 8,57)$  МЕ/мл і виразним зменшенням вмісту калікреїногену з  $(369,0 \pm 23,8)$  до  $(266,6 \pm 18,2)$  МЕ/мл; вказана тенденція зберігається і на стадії декомпенсації ХСН.

Участь вазоконстрикторного механізму локальної авторегуляції судинного тонуусу вивчено шляхом визначення вмісту ЕТ-1, зростання концентрації якого виявлено на початкових стадіях формування ХСН та при декомпенсації СН: в групі контролю –  $(4,27 \pm 1,18)$  пг/мл, при ХСН – від  $(9,84 \pm 0,20)$  до  $(13,16 \pm 0,48)$  пг/мл.

### Висновки

Багатокомпонентність гуморального забезпечення системи авторегулювання судинного тонуусу визначає гетерогенність клініко-патологічних механізмів розвитку ХСН:

- у хворих з ХСН II ФК механізми авторегуляції характеризуються контрольованою вазоконстрикцією судинного тонуусу внаслідок активації гуморальних систем при системоутворюючому впливі ренін-ангіотензин-альдостеронової і калікреїн-кінінової систем;
- у хворих з ХСН III ФК на фоні гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової і калікреїн-кінінової систем проявляється системоутворюючий вплив ендотеліну та норадреналіну;

- у хворих з ХСН IV ФК має місце блокування калікреїну в тісному взаємозв'язку зі збільшенням вмісту ендотеліну ( $r_{xy} = -0,79$ ) та потенціювання калікреїногену в тісному взаємозв'язку зі збільшенням вмісту альдостерону ( $r_{xy} = +0,95$ ).

Досліджені тенденції та закономірності функціонування механізмів гуморального забезпечення авторегуляції судинного тонуусу слід розглядати із урахуванням процесів ремоделювання міокарда, оскільки клінічні варіанти перебігу ХСН можуть залежати від функціонального стану міокарда.

Врахування особливостей гуморального забезпечення регуляції судинного тонуусу в залежності від ФК ХСН дозволить індивідуалізувати корекцію порушень з метою удосконалення патогенетичного лікування хворих, насамперед на ранніх стадіях процесу.

3. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе. Журнал сердечной недостаточности 2003; 4, 6: 39–41.
4. Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики. Журнал сердечной недостаточности 2000; 1, 4: 121–130.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Алексеева Л.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка: распространенность, этиология. Течение и прогноз. Укр. терапевт. журн. 2001; 3, 1: 28–33.
6. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Consilium Medicum 2001; 3, 2: 61–64.
7. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Ч. 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы. Укр. кардіол. журн. 2001; 3: 79–83.
8. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром. Рос. кардіол. журн. 2001; 2: 76–84.
9. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20, 1: 248–254.
10. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. Тер. архив 1997; 6, 6: 75–78.
11. Emerson G.G., Segal S.S. Electrical activation of endothelium evokes vasodilatation and hyperpolarization along hamster feed arteries. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2001; 280, 1: 160–167.
12. Li J.M., Shah A.M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004; 287, 5: 1014–1030.
13. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
14. Dzaui V.J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. Arch. Intern. Med. 1993; 153, 8: 937–942.
15. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология 2001; 2: 50–58.
16. Дядык А.И., Багрий А.Э. Современные представления о патофизиологии сердечной недостаточности. Ч. I. Интракардиальные нарушения. Укр. терапевт. журн. 2001; 3, 1: 69–74.
17. Clarke J.G., Benjamin N., Larkin S.W. et al. Endothelin is a potent long-lasting vasoconstrictor in men. Am. J. Physiol. 1989; 257, 6 (Pt. 2): 2033–35.
18. Гейченко В.П., Мужиль О.В. Взаємозв'язок між показниками клінічного стану, функції ендотелію та ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу у сполученні з ішемічною хворобою серця. Мед. перспективи 2002; VII, 3: 35–38.
19. Подзолков В.И., Удовиченко А.Е. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертензий. Тер. архив 1996; 5: 81–84.
20. Faraci F.M. Effects of endothelin and vasopressin on cerebral blood vessels. Am. J. Physiol. 1989; 257, 3 (Pt. 2): 799–803.
21. Taylor A.L. Endothelial dysfunction and nitric oxide enhancing therapy: a new approach to the treatment of heart failure. Congest. Heart. Fail. 2004; 10, 5: 237–242.
22. Нетяженко В.З. Класифікації внутрішніх хвороб. К., 2001. 280 с.
23. Голіков Л.П., Николаева Н.Ю. Экспресс-метод определения активности АПФ в сыворотке. Клини. лаб. диагностика 1998; 1: 1113.
24. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях. Вопросы мед. химии 1974; XX, 6: 660663.

### ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ГУМОРАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ АУТОРЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

*О.С. Шевченко*

Многокомпонентность гуморального обеспечения системы ауторегуляции сосудистого тонуса определяет гетерогенность клинико-патофизиологических механизмов развития ХСН: у больных II ФК – контролируемой вазоконстрикцией в результате активации гуморальных систем при системообразующем влиянии ренин-ангиотензиновой (РААС) и калликреин-кининовой (ККС) систем; у больных III ФК на фоне гиперактивации РААС и ККС появляется системообразующее влияние эндотелина и норадреналина; у больных IV ФК наблюдается блокирование вазодилаторной системы (калликреина) в тесной взаимосвязи с увеличением эндотелина, а также потенцирование калликреиногена, тесно связанное с увеличением уровня альдостерона.

**Ключевые слова:** гуморальная ауторегуляция сосудистого тонуса, ренин-ангиотензиновая система, калликреин-кининовая система, эндотелин, норадреналин, альдостерон.

## CHRONIC HEART FAILURE: THE ANALYSIS OF CLINICOPATHOGENETIC MECHANISMS HUMORAL AUTOREGULATION VASCULAR TONUS

*O.S. Shevchenko*

The humoral supply of system autoregulation vascular tonus are multicomponentes and determined the heterogeneity mechanisms of development CHF. Patients with HF II FC had controllable vasoconstriction at the expense of activation renin-angiotensin system (RAS) and system of callicreine-callicreino gene (CCS); patients with HF III FC had occurs systematic forms influence of endothelin-1 and norepinephrine on a background hyper activation RAS and CCS. Patients with HF IV FC had the blocking of vasodilatory system in close interrelation with increase of endothelin-1 is observed, and level of aldosterone.

**Key words:** *humoral autoregulation vascular tonus, renin-angiotensin system, callicreine, callicreino gene, endothelin-1, norepinephrine, aldosterone.*

*Поступила 22.11.04*

## УРОВЕНЬ АКТИВНОСТИ НЕЙРОПЕПТИДА Y И ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

*Р.В. Пащани**Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков*

Проведено изучение уровня нейропептида Y в крови больных гипертонической болезнью в зависимости от особенностей суточного профиля артериального давления и антигипертензивного лечения. Выявлены более высокие уровни нейропептида Y у больных с нарушениями суточного профиля артериального давления, что свидетельствует об участии данного показателя в формировании структуры суточного ритма артериального давления. Проводимая антигипертензивная терапия способствовала нормализации артериального давления и сопровождалась снижением активности нейропептида Y.

**Ключевые слова:** *активность нейропептида Y, суточный профиль артериального давления, гипертоническая болезнь, комбинированная терапия.*

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция роста распространенности гипертонической болезни (ГБ) как в Украине, так и во всем мире [1, 2]. Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что одним из ключевых механизмов развития ГБ является нейрогенный [3–5].

Общеизвестно, что нейропептиды (в том числе нейропептид Y) представляют собой биологически активные вещества центральной нервной системы, состоящие из определенного количества аминокислот и модулирующие интегративные функции мозга. Нейропептиды в организме человека и животных принимают широкое участие в организации регуляции всех известных жизненных функций, в том числе различных видов метаболизма, функционального состояния эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем, как в физиологических, так и в патологических условиях [6, 7]. Нейропептиды играют важную роль как медиаторы и модуляторы синаптической передачи, но они значительно более полифункциональны, чем нейромедиаторы, и активно участвуют в регуляции ряда внесинаптических процессов [6, 8].

Как известно, одним из важнейших звеньев в регуляции артериального давления является симпатическая нервная система. Гиперреактивность ее является основным звеном во взаимодействии факторов риска, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10]. Существует мнение, что с усилением активности симпатической нервной деятельности связаны гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмии, повышенный гематокрит, повышенный уровень тромбоцитов и, возможно, спазм коронарных сосудов, которые также способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений [8–11].

Доказано, что в формирование суточного ритма артериального давления вовлечено несколько нейрогуморальных систем. На уровне центральной нервной системы играет роль суточная периодичность возбуждения и торможения в коре головного мозга и ретикулярной формации. Несмотря на существенную роль барорецепторов сосудов в формировании спонтанной variability артериального давления, главенствующую роль во влияниях на циркадный ритм играют цен-

тральные нервные механизмы [7]. Все это свидетельствует об огромной сложности функционирования центральных механизмов, осуществляющих интегративный контроль кровообращения. Однако на сегодняшний момент, хотя и известно о влиянии различных нейрогуморальных факторов на показатели суточного мониторинга артериального давления, роль нейропептида Y до конца не изучена.

Целью данной работы было проанализировать характер изменения опиоидного пептида – нейропептида Y – у больных ГБ в зависимости от клинического течения, особенностей суточного профиля артериального давления в динамике лечения.

**Материал и методы.** Содержание нейропептида Y в плазме крови определяли у 84 больных ГБ II стадии, из них 44 мужчины (52,4 %) и 40 женщин (47,6 %), средний возраст – (46,1±4,8) лет. Анамнез большинства обследованных больных включал предрасполагающие наследственные факторы, перенесенные значительные нервные перенапряжения или психическую травму; образ жизни характеризовался недостаточной физической активностью. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых доноров.

На 2–3-й день пребывания в стационаре всем больным проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью прибора Meditech АВРМ-02/М (фирмы Meditech, Венгрия), работающего по осциллометрическому принципу. Все больные заполняли дневники самонаблюдений, где отмечали время и длительность периодов физической или умственной активности и отдыха, время отхода ко сну и пробуждения, моменты приема пищи и лекарств, эпизоды курения, появления или прекращения различных симптомов: головной боли, головокружения, боли в области сердца и т. д.

Нейропептид Y в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США). Полученные данные статистически обработали.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе показателей СМАД у больных с различными типами суточных кривых значимое снижение систолического артериального давления САД<sub>сут</sub> и диастолического артериального давления ДАД<sub>сут</sub> наблюдалось у больных с профилем dipper [ $\Delta$ САД<sub>сут</sub> = (-20,3±2,6) мм рт.ст.,  $\Delta$ ДАД<sub>сут</sub> = (-21,4±3,2) мм рт.ст., p<0,01] и non-dipper [ $\Delta$ САД<sub>сут</sub> = (-18,5±4,4) мм рт.ст.,  $\Delta$ ДАД<sub>сут</sub> = (-17,9±3,6) мм рт.ст., p<0,01]. Наименьшее снижение усредненных значений отмечено у больных с

типом over-dipper [ $\Delta$ САД<sub>сут</sub> = (-8,8±4,2) мм рт.ст.,  $\Delta$ ДАД<sub>сут</sub> = (-8,5±3,7) мм рт.ст., p<0,05]. Вариабельность артериального давления, индекс времени (ИВ), САД и ДАД статистически значимо изменялись при всех типах суточных кривых. Наименьшая динамика отмечена у больных с профилем over-dipper [ $\Delta$ ИВ САД<sub>сут</sub> = (-18,1±4,4) %,  $\Delta$ ИВ ДАД<sub>сут</sub> = (-19,8±3,5) %, p<0,05].

При изучении гуморальных показателей у больных с различными типами суточного профиля артериального давления был выявлен следующий уровень нейропептида Y: dipper – (334,32±22,8) пг/мл; non-dipper – (348,64±31,6) пг/мл, p<0,05; over-dipper – (327,51±27,5) пг/мл, p>0,05; night-peaker – (361,81±18,7) пг/мл, p<0,05.

Обнаружено статистически достоверное (p<0,05) повышение активности нейропептида Y у больных ГБ с типами non-dipper и night-peaker по сравнению с типом dipper. Следовательно, более высокое содержание нейропептида Y отмечено у больных с патологическими типами суточных кривых артериального давления, что может свидетельствовать об участии данного нейропептида в формировании структуры суточного ритма артериального давления.

Всем больным ГБ II ст. была проведена комбинированная медикаментозная терапия ирбесартаном (препарат «Апровель», фирма «Sanofi») в сочетании с сульфаниламидным диуретиком индапамидом (препарат «Арифон ретард», фирма «Servier»). Препарат «Апровель» назначали в дозе от 150 до 300 мг в сутки в сочетании с препаратом «Арифон ретард» в дозе 1,5 мг в сутки.

Анализ влияния комбинированной терапии на комплекс исследуемых показателей свидетельствует, что после 4–5 недель лечения стабилизация артериального давления достигнута практически у всех пациентов. На фоне лечения у пациентов отмечено значительное снижение как количества, так и выразительности субъективных проявлений. У 62 % больных наблюдалось исчезновение головных болей, у 64 % – астенонервотических нарушений, у 98 % – улучшение общего самочувствия, субъективное ощущение улучшения качества жизни и трудоспособности.

Комплексная терапия оказывала достаточно значимое (p<0,05) влияние на показатель активности нейропептида Y в плазме крови больных: до лечения – (358,94±58,16) пг/мл, после лечения – (324,64±47,18) пг/мл, в контрольной группе – (302,46±27,64) пг/мл.

Возможное положительное воздействие проведенной терапии обусловлено уменьше-

нием гиперреактивности сосудов в ответ на действие норадреналина, уменьшением сопротивления артериол и периферического кровеносного русла в целом, а также снижением сократительной способности гладких мышечных волокон сосудов и стимуляцией синтеза простагландинов, оказывающих наряду с гипотензивным действием и сосудорасширяющее.

Среднесуточные значения САД и ДАД в динамике проводимой терапии снизились на  $(14,6 \pm 1,5)$  и  $(12,3 \pm 1,3)$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$  (таблица).

*Динамика среднеинтегральных показателей артериального давления на фоне комплексной терапии ( $M \pm t$ )*

Показатель	До лечения	После лечения
САД <sub>сут</sub> , мм рт. ст.	147,7±2,8	133,1±1,5*
ДАД <sub>сут</sub> , мм рт. ст.	93,4±1,7	81,1±2,1*
ЧСС <sub>сут</sub> , уд/мин	70,0±1,6	68,0±1,8
САД <sub>дн</sub> , мм рт. ст.	153,7±2,4	136,8±3,0*
ДАД <sub>дн</sub> , мм рт. ст.	95,8±1,8	85,7±2,8*
ЧСС <sub>дн</sub> , уд/мин	73,7±1,6	70,9±3,1
САД <sub>ноч</sub> , мм рт. ст.	144,7±1,9	124,8±2,1*
ДАД <sub>ноч</sub> , мм рт. ст.	88,0±2,0	77,5±1,2*
ЧСС <sub>ноч</sub> , уд/мин	60,5±2,5	69,2±2,1

\* $p < 0,05$ .

В дневное время применяемая комплексная терапия приводила к достоверному снижению усредненных значений САД и ДАД у больных ГБ II ст. на  $(19,9 \pm 1,4)$  и  $(14,1 \pm 1,8)$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,01$ ). В ночное время у больных отмечено достоверное снижение САД на  $(13,9 \pm 1,9)$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ), ДАД на  $(10,5 \pm 1,2)$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Частота сердечных сокращений (ЧСС) в динамике лечения не имела достоверных изменений. Обращает внимание равномерность действия комплексной терапии на динамику среднесуточного САД и ДАД, а также среднедневные и средненочные показатели.

### Список литературы

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К., 2001. 54 с.
2. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь и вторичные гипертензии. К.: Либідь, 2002. 504 с.
3. Ашмарин И.П., Королева С.В. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции). Вестник РАМН 2002; 6: 40–48.
4. Bouali S.M., Fournier A. In vivo central action of NPY (1–30), an N-terminal fragment of neuropeptide Y. Peptides 1994; 15 (5): 799–802.
5. Chalmers J.P., Arnolde L.F., Llewellyn-Smith I. et al. Central neural control of the cardiovascular system. Zanetti A., Marcia G. Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier, 1997: 524–567.

Степень утреннего подъема САД в процессе лечения уменьшилась с  $(38,4 \pm 2,1)$  до  $(20,7 \pm 1,6)$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ); ДАД – с  $(30,3 \pm 2,7)$  до  $(17,6 \pm 1,9)$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Скорость утреннего подъема САД изменилась с  $(10,5 \pm 1,2)$  до  $(5,6 \pm 1,8)$  мм рт. ст./ч ( $p < 0,05$ ); ДАД – с  $(6,3 \pm 0,9)$  до  $(3,8 \pm 1,1)$  мм рт. ст./ч ( $p < 0,05$ ).

Комплексная терапия способствовала снижению степени и скорости утреннего подъема артериального давления у больных ГБ II ст. Соотношение антигипертензивного эффекта при пике концентрации в крови и через 24 часа после приема препарата составило при суточной дозе ирбесартана 150 мг для САД  $(62,2 \pm 5,5)$  %, для ДАД  $(60,8 \pm 6,7)$  %. Данные результаты подтверждают длительное сбережение активности препарата антигипертензивного профиля действия.

### Выводы

1. Установлена закономерность изменения активности нейропептида Y у больных гипертонической болезнью в зависимости от особенностей клинического течения заболевания и характера суточного профиля артериального давления. Выявлено влияние современной антигипертензивной терапии с использованием антагонистов рецепторов ангиотензина II и диуретиков на активность нейропептида Y и показателей суточного профиля артериального давления.

2. При изучении взаимосвязи показателей суточного мониторинга артериального давления и нейропептида Y обнаружено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение активности нейропептида Y у больных ГБ с типами non-dipper и night-reaker по сравнению с типом dipper.

3. Комбинированная терапия антагонистом рецепторов ангиотензина II ирбесартаном и диуретиком индапамидом приводит к статистически значимому снижению среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей систолического и диастолического артериального давления, вариабельности артериального давления на фоне достоверного уменьшения активности нейропептида Y.

6. *Визир В.А., Березин А.Е.* Патогенетическое значение плазменных депонированных катехоламинов в формировании артериальной гипертензии. Укр. мед. часопис 2001; 1 (21): 14–22.
7. *Abitol G., Reinberg A., Mechkouri M.* Variability in the period of the blood pressure circadian rhythm in human beings. Chronobiol. Int. 1997; 14: 307–317.
8. *Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 426 с.
9. *Гомазков О.А.* Физиологические активные пептиды. М., 1995. 144 с.
10. *Le Wardener H.E.* The hypothalamus and hypertension. Physiol. Rev. 2001; 3: 1599–658.
11. *Michel M.C., Rascher N.* NPY: possible role in hypertension? J. Hypertens. 1995; 4: 385–395.

#### РІВЕНЬ АКТИВНОСТІ НЕЙРОПЕПТИДУ Y ТА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНИТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

**Р.В. Паштіані**

Проведено вивчення рівня нейропептиду Y в крові хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від особливостей добового профілю артеріального тиску та антигіпертензивного лікування. Виявлено більш високі рівні нейропептиду Y у хворих з порушеним добовим профілем артеріального тиску, що свідчить про участь даного показника у формуванні структури добового ритму артеріального тиску. Антигіпертензивна терапія, що проводилась, сприяла нормалізації артеріального тиску та супроводжувалась зниженням активності нейропептиду Y.

**Ключові слова:** активність нейропептиду Y, добовий профіль артеріального тиску, гіпертонічна хвороба, комбінована терапія.

#### LEVEL OF ACTIVITY NEUROPEPTID Y AND PARAMETERS DAILY MONITORING BLOOD OF PRESSURE AT THE PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION IN DYNAMICS OF TREATMENT

**R.V. Pashtiani**

The study of a level neuropeptid Y in blood of the patients with essential hypertension is carried out depending on features of a daily structure blood pressure and carried out combined therapy. Is revealed more high levels neuropeptid Y at the patients with the broken daily structure blood pressure, that testifies to participation of the given parameter in formation of structure of a daily rhythm blood pressure. Spent combined therapy promotes normalization blood pressure that is accompanied by decrease of activity neuropeptid Y.

**Key words:** neuropeptid Y, daily profile of arterial pressure, essential hypertension, combined therapy.

Поступила 22.11.04

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛАПИНИНОМ И СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС

**Ю.А. Капустник, В.Н. Бобырев, В.И. Ляховский, Т.А. Петрова**

*Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава*

Изучалась эффективность купирования пароксизмальных наджелудочковых тахикардий при комбинированной терапии аллапинином и сердечными гликозидами у 49 больных ИБС и монотерапии аллапинином у 45 больных ИБС. Комбинированная терапия оказалась эффективной у 93,7 % больных при купировании аритмий и у 79,6 % при профилактическом лечении, тогда как лечение одним аллапинином – у 62,2 и 55,6 % больных соответственно. Наименьшее число побочных эффектов наблюдалось при комбинированной терапии аллапинином и сердечными гликозидами.

**Ключевые слова:** аллапинин, сердечные гликозиды, пароксизмальные тахикардии, профилактическая терапия.

Антиаритмический препарат I класса по классификации Вильямса «Аллапинин» является эффективным лекарственным средством при терапии как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий сердца [1–3]. Достоинством препарата является отсутст-

вие отрицательного инотропного эффекта при назначении в терапевтических дозах, что позволяет применять его длительный период при выраженной сердечной недостаточности [4]. Кроме того, применение аллапинина не приводит к существенному пониже-

нию артериального давления [3, 4]. Однако препарат недостаточно эффективен при лечении больных ИБС и пароксизмальными тахикардиями на фоне сердечной недостаточности. Даже при купировании пароксизмов наджелудочковых тахикардий наличие сердечной недостаточности создает предпосылки для возникновения повторных приступов. Повысить эффективность лечения позволяет комбинированная терапия аллапинином и другими лекарственными средствами, обладающими антиаритмическим действием. При такой терапии уменьшаются дозы аллапинина, что позволяет уменьшить вероятность развития побочных эффектов.

Целью настоящего исследования являлась разработка способа купирования острых приступов и профилактики (предупреждения) различных форм пароксизмальных тахикардий, в том числе и с проявлениями сердечной недостаточности, с использованием аллапинина и вспомогательных препаратов. В качестве вспомогательных препаратов применяли сердечные гликозиды, оказывающие лечебное действие при пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях. Главным недостатком аллапинина является позднее начало его действия (через 15–20 мин) и позднее наступление максимума действия (через 4–5 ч). Зато аллапинин имеет такое преимущество, как большая продолжительность действия (6–8 ч). С учетом этой особенности фармакокинетики представляется целесообразным применение данного препарата в комбинации с другими лекарственными средствами, в частности с сердечными гликозидами.

**Материал и методы.** В исследование включено 93 больных ИБС с пароксизмальными тахикардиями (68 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 41 до 73 лет. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия диагностирована у 41 больного, пароксизмальная мерцательная аритмия – у 35 и трепетание предсердий – у 17. У всех больных ИБС имелись признаки недостаточности кровообращения I–II ст. Давность приступов пароксизмальных тахикардий составляла от 1 недели до 8 лет. Больные ИБС с пароксизмальными формами наджелудочковых тахикардий проходили обследование для определения вида, характера, частоты и установления причин возникновения тахикардий. Для этого использовали регистрацию ЭКГ в покое и при физической нагрузке на велоэргометре вне приступа, запись ЭКГ на магнитную ленту в течение 24 часов (холтеровское мониторирование) с помощью диагностического комплекса «Лента-МТ» (Россия).

Положительным результатом терапии считалось восстановление правильного синусового ритма, а у больных трепетанием предсердий также перевод трепетания в мерцание предсердий.

Комбинированная терапия аллапинином и сердечными гликозидами проводилась 48 больным ИБС. Среди них у 27 больных диагностирована ИБС, стенокардия напряжения I–III ФК и у 21 – ИБС, атеросклеротический миокардиосклероз. По нарушениям ритма больные распределились следующим образом: у 21 – пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, у 18 – пароксизмальная мерцательная аритмия и у 9 – трепетание предсердий.

Группу сравнения составили 45 больных ИБС. Среди них у 26 больных диагностирована ИБС, стенокардия напряжения I–III ФК и у 19 – ИБС, атеросклеротический миокардиосклероз. У 20 больных регистрировалась пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, у 17 – пароксизмальная мерцательная аритмия и у 8 – трепетание предсердий.

Для определения антиаритмического эффекта при купировании и профилактике пароксизмальных наджелудочковых тахикардий проводили комплексную оценку, при которой использовали следующие клинико-функциональные параметры: интервал времени между внутривенным введением аллапинина и сердечного гликозида до момента подавления аритмии, время купирования приступа тахикардии после введения препаратов, характер и интенсивность проявления побочных действий. В соответствии с предложенным способом лечения больному в момент острого приступа тахикардии в/в вводили 0,5% -ный раствор аллапинина по 6–8 мл (30–40 мг) и через 20–30 мин в/в применяли сердечный гликозид – 1 мл 0,025% -ного раствора строфантина. После купирования приступа в течение 30–90 мин от начала терапии назначали аллапинин перорально в суточной дозе 75 мг и дигоксин 0,25 мг 2 раза в сутки. При наличии положительного эффекта (отсутствии повторных пароксизмов тахикардии в срок, превышающий 1,5–2,0 периода межприступного интервала) больному снижали суточную дозу препарата до 50 мг, сердечного гликозида до минимально эффективной (дигоксин в суточной дозе до 0,25–0,50 мг внутрь в 1 или 2 приема). Длительность такой профилактической терапии составляла 2 месяца.

В группе сравнения купирование приступов наджелудочковых пароксизмальных тахикардий проводили посредством в/в введения 0,5% -ного раствора аллапинина по



10–12 мл (50–60 мг). После купирования пароксизма тахикардии с профилактической целью назначали прием аллапинина внутрь по 25 мг 3–4 раза в день на протяжении двух месяцев.

**Результаты исследований.** Положительный результат комбинированного применения аллапинина и сердечных гликозидов достигнут при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии у 18 из 21 больного, при пароксизмальной мерцательной аритмии у 15 из 18 и при трепетании предсердий у 8 из 9. Разработанная схема оказала положительный эффект на 85,42 % от общего числа больных. В группе сравнения после в/в введения аллапинина купирование приступа пароксизма наблюдалось при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии у 13 из 20 больных, при пароксизмальной мерцательной аритмии у 11 из 17 и при трепетании предсердий у 5 из 8. Монотерапия аллапинином была эффективной у 41,4 % от общего числа больных. В группе больных, где проводилось длительное профилактическое лечение аллапинином и дигоксином, рецидивы пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии возникли у 3 больных, пароксизмальной мерцательной аритмией – у 5 и трепетания предсердий – у 2. При использовании для профилактики повторных приступов пароксизмальных тахикардий одного аллапинина приступы тахикардии повторно возникали у 9 больных, пароксизмальной мерцательной аритмии – у 7 и трепетаний предсердий – у 4. Профилактическое лечение оказалось эффективным при комбинированной терапии у 79,6 % больных, а при монотерапии аллапинином – у 55,6 %.

Результаты эффективности лечения комбинированной терапией в сравнении с монотерапией аллапинином при купировании пароксизмальных наджелудочковых тахикардий представлены в таблице.

При купировании пароксизмальных наджелудочковых тахикардий аллапинином и строфантинном возникали следующие побочные эффекты: головная боль – у 8 больных, диплопия – у 6, уширение комплекса QRS – у 5. В группе больных, где проводилась монотерапия аллапинином, побочные эффекты встречались чаще. Так, головная боль возникла у 13 больных, диплопия – у 10 и уширение комплекса QRS – у 8. При длительном профилактическом лечении аллапинином и дигоксином у части больных также развились побочные эффекты: головная боль – у 5 больных, диплопия – у 3, уширение комплекса QRS не регистрировалось ни у одного из пациентов. В группе сравнения, где профилактическое лечение проводилось одним аллапинином, побочные эффекты развились у большего числа больных: головная боль возникла у 11 больных, диплопия – у 7 и уширение комплекса QRS – у 5.

**Обсуждение результатов.** Комбинированная схема терапии обусловлена учетом фармакокинетики используемых препаратов. Аллапинин, введенный в/в, начинает действовать через 15–20 мин и достигает максимума эффекта спустя 40–90 мин, в то время как эффект сердечных гликозидов проявляется сразу после в/в введения препарата. При этом применение сердечного гликозида усиливает действие аллапинина, что способствует сокращению времени купирования приступа и, следовательно, переводу больного на профилактическое лечение при

*Эффективность комбинированной терапии аллапинином и сердечными гликозидами в сравнении с монотерапией аллапинином при купировании пароксизмальных тахикардий у больных ИБС, %*

Форма пароксизмальных тахикардий	Антиаритмическая эффективность		Осложнения при в/в введении препарата	Побочное действие при курсовом применении препарата
	купирующий эффект	профилактический эффект		
<i>Терапия аллапинином и сердечными гликозидами</i>				
Наджелудочковая тахикардия	85,7	90,5	15,2	7,2
Мерцательная аритмия	83,3	72,3	17,1	6,3
Трепетание предсердий	88,8	77,8	7,6	3,1
<i>Терапия аллапинином</i>				
Наджелудочковая тахикардия	60,0	55,0	29,4	22,1
Мерцательная аритмия	64,7	58,8	27,8	20,2
Трепетание предсердий	62,5	50,0	11,7	8,8

пероральном введении этих препаратов. Применение аллапинина в комбинации с сердечными гликозидами приводит к положительному инотропному эффекту, что является благоприятным у больных ИБС с выраженной сердечной недостаточностью. Монотерапия аллапинином в терапевтических дозах, хотя и не приводит к снижению сократимости миокарда и уровня артериального давления, не уменьшает степень сердечной недостаточности. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии аллапинином и сердечными гликозидами как при купировании пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, так и при их профилактике. Вероятность развития побочных эффектов аллапинина снижается при назначении его в меньших дозах в сочетании с сердечными гликозидами. Большая частота возникновения побочных эффектов при монотерапии аллапинином объясняется тем, что он применялся в/в в большей разовой дозе – 50–60 мг. Веро-

ятность развития побочного действия аллапинина снижается при назначении его в/в в комбинации с сердечными гликозидами в меньшей дозе – 30–60 мг.

#### Выводы

1. Включение в курс лечения пароксизмальных наджелудочковых тахикардий наряду с аллапинином сердечных гликозидов приводит к положительному инотропному эффекту, позволяет в результате оптимизации энергетического обмена в клетках миокарда создать благоприятный фон для купирования пароксизмальных наджелудочковых тахикардий сердца.

2. Эффективность комбинированной терапии при купировании пароксизмальных наджелудочковых тахикардий составляет 93,7 % и на 31,5 % превышает эффективность монотерапии аллапинином.

3. Наименьшее число побочных эффектов возникает при в/в введении аллапинина в разовой дозе 30–40 мг, а при длительном назначении внутрь – в суточной дозе 50 мг.

#### Список литературы

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Гиппократ, 1992. 544 с.
2. Малая Л.Т., Латогуз И.К., Микляев А.Д., Визир А.Д. Ритмы сердца. Харьков: Основа, 1993. 656 с.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Бино; СПб: Невский диалект, 2002: 518.
4. Гасилин В.С., Дорофеева Е.В., Розова Н.К., Пискарева И.Н., Чернышева Г.В. Опыт длительного применения аллапинина в поликлинической практике. М., Кардиология 1990; 9: 30–32.

#### КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ АЛАПІНІНОМ І СЕРЦЕВИМИ ГЛІКОЗИДАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ НАДШЛУНОЧКОВИХ ТАХІАРІТМІЙ У ХВОРИХ НА ІХС

*Ю.О. Капустник, В.М. Бобирьов, В.І. Ляховський, Т.А. Петрова*

Вивчалась ефективність купірування пароксизмальних надшлуночкових тахіаритмій при комбінованій терапії алапініном і серцевими глікозидами у 48 хворих на ІХС і монотерапії алапініном у 45 хворих на ІХС. Комбінована терапія виявилася ефективною у 93,7 % хворих при купіруванні аритмій та у 79,6 % при профілактичному лікуванні, тоді як лікування одним алапініном – у 62,2 і 55,6 % хворих відповідно. Найменше число побічних ефектів спостерігалось при комбінованій терапії алапініном і серцевими глікозидами.

**Ключові слова:** алапінін, серцеві глікозиди, пароксизмальні тахіаритмії, профілактична терапія.

#### COMBINED TREATMENT OF PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA WITH HELP ALLAPININ AND HEART GLYCOSIDES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

*Yu.A. Kapustnik, V.N. Bobirev, V.I. Lyakhovsky, T.A. Petrova*

Efficacy of combined treatment of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia with help allapinin and heart glycosides in 48 patients with ischemic heart disease and monotherapy with help allapinin in 45 patients with ischemic heart disease were investigated. Combined treatment was effective in 93,7 % patients (for interruption of paroxysm) and in 79,6 % patients (for prophylactic therapy setback of tachyarrhythmia). Therapy with help only allapinin was effective apparently in 62,2 % and 55,6 % patients. The smallest numbers of side effects were observed during combined treatment of allapinin and heart glycosides.

**Key words:** allapinin, heart glycosides, paroxysmal tachyarrhythmias, prophylactic therapy.

Поступила 04.06.04

## АНТИОКСИДАНТНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Л.М. Пасиешвили, Е.В. Власенко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Приведены результаты изучения показателей антиоксидантной системы (АОС) у больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ). Доказано, что обострение ХБХ сопровождается угнетением АОС, изменения в которой более выражены при сочетании ХБХ и ГБ, а также при наличии гипертонического типа дискинезии желчного пузыря. Вероятно, угнетение активности ферментативного звена АОС может способствовать длительному течению заболевания и влиять на эффективность лечения.

**Ключевые слова:** хронический бескаменный холецистит, гипертоническая болезнь, патогенез, антиоксидантная система.

Важнейшим патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании заболеваний внутренних органов является окислительный стресс и возникающее при этом повреждение ткани. Причем необходимо отметить, что этиологический фактор заболевания практически не оказывает существенного влияния на окислительный стресс, так как изменения в перекисном окислении липидов (ПОЛ) и системе антиоксидантной защиты (АОЗ) могут быть результатом воздействия различных микробов, а также наблюдаются при облучении и др. [1, 2].

ПОЛ и система АОЗ являются физиологической составляющей обновления клеточной мембраны. Однако формирующиеся заболевания внутренних органов приводят к «сбою» во взаимодействии данной системы, что проявляется развитием «оксидантного взрыва» [3–5].

Эти же закономерности наблюдаются при хроническом бескаменном холецистите (ХБХ). Обострение патологического процесса при ХБХ приводит к резкому повышению концентрации активных форм кислорода и активности ПОЛ, как результата истощения запасов аскорбиновой кислоты в системе АОЗ. Образующиеся свободные радикалы, взаимодействуя с клеточной мембраной, обуславливают повреждение ее липидного слоя и модификацию мембранных белков с образованием дополнительных жестких связей между разными локусами протеиновой нити. Это, в свою очередь, приводит к изменению кинетических способностей белковых молекул [3, 6–8].

Избыточная перекисидация формирует образование «порочного круга» нарушений

ионного гомеостаза и биоэнергетики, которые в случае длительного функционирования ведут клетку к гибели [9]. Активизации и выходу из-под контроля процессов ПОЛ противостоит система АОЗ. Последняя предупреждает образование, обеспечивает связывание и нейтрализацию свободных радикалов, разрушение пероксидов и др. [1, 10].

Система АОЗ содержит антиоксиданты антирадикального, антипероксидного и антикислородного действия. Все антиоксиданты по влиянию на процессы перекисидации разделяются на антиоксиданты прямого и непрямого действия [11, 12]. Изменения в процессах свободнорадикального окисления (СРО) обусловлены срывом системы АОЗ – снижением выработки ее ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КТ) и неферментных составляющих [13].

Существует несколько линий АОЗ. Первая (церулоплазмин, СОД и др.) предупреждает образование свободных радикалов; вторая (витамин Е) способствует детоксикации образовавшихся свободных радикалов; третья препятствует накоплению вторичных радикалов путем образования эстераз и ферментных систем биорегенерации окисленного глутатиона [9, 12].

Гомеостаз организма обеспечивается равновесием системы АОЗ и процессов ПОЛ, однако данное равновесие нарушается при возникновении различных заболеваний. Эти изменения могут усугубляться в случае, когда наблюдается сопутствующая патология, и процессы ПОЛ потенцируются разными механизмами.

Изложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью

которого было изучение состояния системы АОЗ у больных ХБХ с сопутствующей гипертензивной болезнью (ГБ).

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 106 больных в возрасте от 24 до 52 лет, среди которых большинство составили женщины (98). С учетом нозологической формы все больные были разделены на три группы: с ХБХ (15 чел.), ГБ I или II ст. – (27 чел.) и ХБХ на фоне ГБ (54 чел.). Выделенные группы были репрезентативны по возрасту и полу. Контрольная группа была представлена 25 практически здоровыми лицами, при исследовании которых были получены нормативные показатели.

Верификация диагноза при ХБХ достигалась путем комплексной оценки данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных (многомоментное дуоденальное зондирование с биохимическим и бактериологическим исследованием желчи) и инструментальных (УЗИ – всем больным, холецистография – в 14 случаях) методов исследования. Наличие ГБ подтверждалось данными анамнеза, динамического исследования артериального давления и результатами дополнительных методов исследования (ЭКГ, офтальмоскопия, рентгенография органов грудной клетки).

Состояние системы АОЗ оценивали по активности СОД и каталазы в сыворотке крови, определяемых методом С. Чевари с соавт. [14] Активность ферментов крови рассчитывали на 1 г гемоглобина.

Полученные данные статистически обработали.

**Результаты и их обсуждение.** У всех обследованных больных, независимо от нозологической формы, отмечено снижение АОЗ за счет уменьшения активности как СОД, так и каталазы в сравнении с контрольной группой.

Так, у больных ХБХ в период обострения заболевания наблюдалось снижение активности СОД в 1,3 раза по сравнению с контролем; у больных с ГБ данный показатель составил  $(1,96 \pm 0,35)$  ед. активности за 1 мин на 1 г Нб при норме  $(2,21 \pm 0,14)$  ед. Таким образом, в обоих случаях отмечено снижение надежности СОД-защиты (первая линия защиты, представленная в липидном слое клеточных мембран), однако механизмы ее повреждения могут быть различны. Если у больных с ГБ основным фактором повреждения системы АОЗ может быть гипоксия тканей как результат вазоконстрикции, то при обострении ХБХ в большей степени эти нарушения могут быть обусловлены наличием воспаления (таблица).

*Активность ферментов антиоксидантной системы у обследованных больных ( $M \pm m$ )*

Показатель	СОД, ед. активности за 1 мин в 1 г Нб	Каталаза, ед. Нб
Здоровые	$2,21 \pm 0,14$	$322,6 \pm 24,2$
Больные с ХБХ	$1,70 \pm 0,16$	$254,6 \pm 24,8$
Больные с ГБ	$1,96 \pm 0,35$	$276,6 \pm 28,1$
Больные с ХБХ и ГБ	$1,44 \pm 0,10$	$232,5 \pm 21,7$

У 54 больных с сочетанной патологией (ХБХ и ГБ) наблюдалось усиление процессов липопероксидации. При этом отмечено достоверное угнетение активности СОД (более чем в 1,5 раза) по сравнению с контролем, что можно расценить как истощение ферментативного звена АОЗ и ее несостоятельность над процессами ПОЛ.

В то же время необходимо отметить, что изменение активности СОД зависело от выраженности артериальной гипертензии ( $r = +0,61$ ) и типа дискинезии желчного пузыря (наиболее низкие показатели зарегистрированы при гипертензивном типе дискинезии).

Аналогичная направленность изменений определена при изучении активности КТ, снижение величины которой наблюдалось во всех изучаемых группах и в большей степени при сочетанной патологии (таблица).

Такие изменения в показателях АОЗ у больных с сочетанной патологией можно интерпретировать следующим образом. По-видимому, одним из общих патогенетических звеньев в данном сочетании (ХБХ и ГБ) является гипоксический компонент, который является ведущим при ГБ и имеет место при воспалении в желчном пузыре у больных ХБХ. При этом пусковым механизмом в запуске каскада процессов ПОЛ при ХБХ можно рассматривать инфекционный агент, а при артериальной гипертензии – образование и длительное воздействие прессорных аминов на органы и ткани и, как результат, снижение их кровенаполнения.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что наличие двух и более заболеваний внутренних органов, несмотря на различные патогенетические механизмы развития, потенцирует изменения в перекисном гомеостазе, что, в итоге, может быть фактором, поддерживающим патологический процесс или приводящим к его прогрессированию. При этом определить ведущий патогенетический механизм или ведущую нозологическую форму в образующем

са тандеме, по даним АОЗ, не представляється можливим.

#### Висновки

Обострення хронічного безкам'яного холецистита і декомпенсація гемодинаміки при гіпертонічній хворобі супроводжуються змінами в системі антиоксидантної захисти, активність якої прогресивно знижується при поєднанні даних захворювань.

Подавлення активності ферментативної системи антиоксидантної захисти має

прямо пропорційну залежність від величини гіпертензії і типу дискінезії жовчного пузьря.

Наличчя взаємоотягощаючого впливу хронічного безкам'яного холецистита і гіпертонічній хворобі, яке проявляється в дисбалансі систем перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної захисти, може призводити до удлиненню періоду обострення захворювання і неефективності проводимої терапії.

#### Список літератури

1. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисне окислення ліпідів мембран і природні антиоксиданти. Біоантиоксидант: Тез. докл. науч. конф. Черноголовка, 1986. Т. 1: 40.
2. Nagata H., Takekoshi S., Takagi T. et al. Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase J. Exp. Clin. Med. 1999; 24, 1: 1–11.
3. Липков Б.Г., Ткачук Е.Н. Тканева гіпоксія: клініко-біохімічні аспекти. Вопр. мед. хімії 1995; 2: 2–7.
4. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. The superoxide radical is an agent of oxygen toxicity: superoxide dismutase an important defence. Science 1978; 201, 4359: 875–880.
5. Zielinska M., Kostrzewa A., Ignatowicz E. Antioxidative activity of flavonoids in stimulated human neutrophils. Folia Histochem. Cytobiol. 2000; 38, 1: 25–30.
6. Бурлакова Е.Б., Сторожок Н.М., Храпова Н.Г. Изучение адаптивного антиокислительного действия суммы природных антиоксидантов липидов. Вопросы мед. химии 1990; 36, 4: 72–74.
7. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
8. Deby C., Goutier R. New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases. Biochem. Pharmacol. 1990; 39, 3: 339–405.
9. Владимиров Ю.А. Физико-химические механизмы нарушения барьерной функции липидного слоя биологических мембран. Биологические мембраны и мембранные соединения. Ташкент, 1985: 14–38.
10. Yla-Herttuala S. Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis. DrugsToday 1994; 30: 507–514.
11. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. 368 с.
12. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопр. мед. химии 1995; 1: 24–26.
13. Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология: Сб. ст. Полт. мед. стомат. ин-та. Под ред. О.Н. Воскресенского. Полтава, 1987. 154 с.
14. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и методы определения ее в биологических материалах. Лаб. дело 1985; 11: 678–681.

#### АНТИОКСИДАНТНА ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ З СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Л.М. Пасієшвілі, О.В. Власенко

Наведено результати вивчення показників антиоксидантної системи (АОС) у хворих на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ). Показано, що загострення ХБХ супроводжується пригніченням активності АОС, зміни в якій були більш вірогідними при сполученні її з ГХ та наявності гіпертонічного типу дискінезії жовчного міхура. Ймовірно, пригнічення активності ферментативної ланки АОС може сприяти тривалому перебігу основного захворювання та впливати на ефективність лікування.

**Ключові слова:** хронічний безкам'яний холецистит, гіпертонічна хвороба, патогенез, антиоксидантна система.

#### CHANGES OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L.M. Pasiashvili, O.V. Vlasenko

The authors report the results of the study of antioxidant system (AOS) indices in patients with chronic acalculous cholecystitis (CAC) against a background of hypertension diseases (HD). Exacerbation of CAC was shown to be accompanied by inhibition of AOS-processes, there changes depending on the species of bacterial flora in the bile and presence of arterial hypertension. The inhibition in AOS-system in patients with combined pathology (CAC and HD) can influence the effectiveness of treatment and duration of chronic cholecystitis course.

**Key words:** chronic acalculous cholecystitis, hypertension disease, pathogenesis, antioxidant system.

Поступила 19.01.04

## АНТИСТРЕССОВАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ

*Э.В. Карнаух*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Освещены вопросы фармакологической защиты сердца от повреждающего действия эмоционально-стрессовых факторов и предотвращения развития миокардиодистрофий стрессового генеза с помощью стресс-протекторов, кардиопротекция под влиянием которых достигается благодаря ограничению реакций стресс-реализующей и усилению проявлений собственной стресс-лимитирующей систем организма, что подтверждается положительной динамикой электрофизиологических, гемодинамических и метаболических показателей функционального состояния миокарда в условиях стресса.

**Ключевые слова:** стресс, стресс-протекторы, состояние миокарда, фармакологическая защита сердца.

В последние годы в структуре фармакологических средств появилась группа антистрессовых препаратов, или стресс-протекторов. Они определяются как лекарственные препараты, предупреждающие или ослабляющие типичные проявления стресса – инволюцию тимуса, гипертрофию надпочечников, эозинопению, кровоизлияния и язвы слизистой желудка, развитие миокардиодистрофий и артериальной гипертензии. Стресс-протекторы представлены средствами, повышающими неспецифическую сопротивляемость организма (дибазол, цианокобаламин), адаптогенами (женьшень, элеутерококк и др.), витаминами (пиридоксин, токоферол, аскорбиновая кислота), транквилизаторами (бензодиазепиновой и другой структуры), ноотропами (пирацетам), нейротропными аминокислотами и их метаболитами (триптофан, никотинамид, аллопуринол, таурин), нейропептидами (тиролиберин, мелатонин), иммуномодуляторами (тималин, интерферон).

Сердечно-сосудистая система отличается высокой реактивностью и участвует в адаптационных перестройках функциональных систем организма. Поскольку она наиболее чувствительна к воздействию токсических, инфекционных, гормонально-метаболических, функционально-дистрофических и эмоционально-стрессовых факторов, то показатели ее состояния служат объективными критериями течения, тяжести и прогноза стрессовой реакции [1–3].

Клинический опыт показывает, что если в комплексную терапию больных с сопутствующими стрессовыми факторами вовремя не включить рациональную антистрессовую терапию, то соматические последствия эмоционального стресса проявляются клинически именно со стороны сердечно-сосудистой

системы, что определяется общностью патогенетических механизмов развития миокардиодистрофий стрессового генеза и основных заболеваний сердечно-сосудистой системы – ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, гипертонической болезни и атеросклероза (рис. 1) [3–5].

Особую настороженность вызывает тот факт, что на 1990 г. смертность от заболеваний сердца составляла 29 % от общей смертности населения, а к 2020 г., по оценкам экспертов ВОЗ, в Украине и России этот показатель возрастет до 36 %. По статистике до 23 % кардиоваскулярной патологии остается недиагностированной и, соответственно, нелеченной.

Таким образом, патологию сердца стрессового генеза следует рассматривать как глобальную социальную проблему современной медицины. Вот почему вопрос эффективной фармакологической защиты сердца от повреждающего действия стрессовых факторов, сочетающей в себе и антистрессовое, и кардиопротекторное воздействие, является одним из самых актуальных.

Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы рассматриваются как интегральный ответ целостного организма на стрессовые воздействия, отражающий состояние эмоционально-коркового и вегетативно-метаболического уровней саморегуляции. Нарушения нейрогуморальной регуляции рассматриваются как закономерное звено патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, особенно миокардиодистрофий стрессового генеза [3–5]. Это связано с тем, что в основе нарушений сердечной деятельности и кровообращения при стрессе лежит разобщение взаимодействия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма.

Стресс-реализующая система (рис. 1) представлена центральным и периферическим компонентами, из которых первый в виде высших центров регуляции нервной деятельности человека (фронтальная кора, лимбическая система, ретикулярная формация) и сосудодвигательного центра (СДЦ), при пе-

ревозбуждении в условиях стресса приводит к дезорганизации высшей нервной деятельности и перегрузке сердечно-сосудистой системы. Второй, в виде стресс-индуцированной гиперфункции симпатико-адреналовой системы (САС), запускает ряд взаимосвязанных патологических процессов, которые опосре-



Рис. 1. Схема патогенеза миокардиодистрофий стрессового генеза

дуют повреждающее действие стрессорных факторов на миокард, результатом чего и являются миокардиодистрофии стрессового генеза. Клинически они проявляются гемодинамическими нарушениями по типу артериальной гипертензии, коронарораспазмом и расстройством микроциркуляции миокарда, тахикардией и изменением показателей ЭКГ в виде депрессии и инверсии зубца Т, ишемическим смещением сегмента S-T относительно изоэлектрической линии, изменением конфигурации и вольтажа других зубцов и интервалов, характеризующих нарушения ритма и проводимости сердца. Эти изменения обусловлены расстройством всех видов обмена веществ в миокарде – катехоламинового, электролитного, липидного, углеводного, энергетического, и особая роль принадлежит стресс-индуцированному усилению реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Стресс-лимитирующая система организма (рис. 2) ограничивает повреждающее действие стрессорных факторов на ткани и органы. Ее центральная часть представлена холино-, дофамин-, ГАМК-, серотонинергическими и опиатными системами и их эндогенными лигандами, которые структурно тоже имеют отношение к корковым анализаторам, лимбической системе и ретикулярной формации. Активизируясь, эти системы защищают центральные уровни регуляции сердечной деятельности от функционального перенапряжения в ответ на действие стрессовых факторов. Периферическим звеном стресс-лимитирующей системы служат такие естественные регуляторы метаболизма, как антиоксиданты, антигипоксанты, протекторные простагландины классов E и I<sub>2</sub>, система адениловых нуклеотидов (аденозин, АТФ, цАМФ), кортикостероиды, регуляторы ионных каналов, ингибиторы протеолиза и аутолиза. В совокупности центральное и периферическое звенья стресс-лимитирующей системы организма формируют симптомокомплекс, который Ф.З. Меерсон определил как феномен адаптационной стабилизации структур миокарда [4]. Его развитие приводит к стабилизации мембран, ограничению ферментемии и поддержанию ионного гомеостаза и внутриклеточной рН. Вместе с тем повышается активность ферментов дыхательной цепи митохондрий, нормализуются процессы свободнорадикального ПОЛ клеточных мембран, восстанавливаются энергетический потенциал миокарда и все виды его метаболизма. Это, в свою очередь, обеспечивает восстановление белковых структур актомиозинового комплекса кардиомиоцитов,

реологических свойств крови, повышает резистентность миокарда к токсическим концентрациям катехоламинов, ионов Ca<sup>2+</sup> и реперфузии, что в целом реализует мембрано- и цитопротекторный эффекты. В результате сохраняется сократительная и насосная функции сердца, восстанавливаются трофика и все виды нарушенного стрессом метаболизма миокарда, улучшаются показатели интра- и экстракардиальной гемодинамики, выравнивается ритм сердечной деятельности (рис. 2).

В случае неадекватного реагирования процессов стресс-лимитирующей системы или их функциональной и/или органической недостаточности организм оказывается неспособным защищаться и сдерживать своими силами развитие патологической стресс-реакции. Это приводит к повреждению в первую очередь наиболее уязвимых систем и органов, каким является сердце.

Разрешение проблемы антистрессовой кардиопротекции должно способствовать повышению эффективности терапии, сокращению сроков лечения и достижению благоприятных исходов заболеваний сердца, что в целом окажет положительное влияние на структуру общей заболеваемости и смертности от сердечной патологии.

Перспективным в отношении метаболической защиты и предупреждения стрессовых повреждений сердца является использование таких природных метаболитов, как ГАМК, эндогенные нейропептиды, антиоксиданты, антигипоксанты, мембраностабилизаторы, ингибиторы липаз, фосфолипаз и протеиназ, простагландины E и I<sub>2</sub>, активаторы синтеза АТФ, аденозина и гликогена, блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов, которые способны ограничивать проявления стресс-реализующей системы и усиливать механизмы стресс-лимитирующей.

Поиск новых препаратов антистрессового действия в настоящее время активно продолжается. Перспективным считается механизм стресс-протекторного действия, основанный на стимуляции естественных физиологических механизмов в виде нормализации функций саморегуляции, мобилизации вегетативных защитных реакций, что приводит гормонально-метаболические и биоэнергетические процессы в соответствие с функциональной потребностью жизненно важных органов при стрессе [2, 3]. Такие препараты выгодно отличаются широким спектром как центральных, так и периферических защитных механизмов в условиях стресса для ЦНС и исполнительных органов, особенно сердца. При этом они являются средствами этиотропной антистрессовой и





Рис. 2. Основные механизмы защиты сердца в условиях эмоционального стресса

патогенетической терапии стрессогенных сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с ними традиционные препараты, применяемые в кардиологической практике, часто служат средствами преимущественно симптоматической терапии, имеют серьезные побочные эффекты, характеризуются непродолжительным и нестойким эффектом и нередко снижают «качество жизни» [3].

Большим преимуществом антистрессовых препаратов является наличие у них выраженного антиоксидантного эффекта, который ограничивает стресс-индуцированное усиление реакций свободнорадикального ПОЛ клеточных мембран в отношении миокарда и других стресс-уязвимых органов, что предотвращает деструкцию кардиомиоцитов, сохраняет параметры пластического и энергетического метаболизма, повышает резистентность сердца к аритмогенным и ишемизирующим факторам [1–3].

Имеются обширные клинические и экспериментальные данные о положительном влиянии стресс-протекторов на сердечную деятельность в условиях стресса и сердечно-сосудистой патологии. Наиболее широко такие данные отражают действие растительных адаптогенов – галеновых препаратов из корня женьшеня, плодов лимонника, элеутерококка, левзеи, аралии, стеркулии, заманихи, родиолы розовой и других растений с женьшенеподобным действием. Все они, благодаря присутствию в них разнообразных классов природных соединений, обладают широким спектром терапевтической активности. Адаптогены регулируют обмен катехоламинов в ЦНС и миокарде, проявляют выраженный антиоксидантный эффект, активируют биосинтез нуклеиновых кислот и макроэргов в миокарде, повышают устойчивость клеток к гипоксии, стабилизируют субклеточные структуры, мембраны кардиомиоцитов и проводящую систему

сердца, улучшают трофику миокарда, стимулируют противосвертывающую систему крови. Такой спектр действия растительных адаптогенов обусловлен сходством их состава с витаминами, ферментами и другими биологически активными метаболитами организма, которые, мобилизуя обменные процессы, опосредуют центральную регуляцию функций сердца и оказывают прямое цито- и мембранопротекторное действие на кардиомиоциты. Известно, что элеутерококк при экспериментальном инфаркте миокарда уменьшает выраженность повреждений ультраструктур в зоне острой ишемии и вокруг нее, усиливает их внутриклеточную компенсаторную гиперплазию, обеспечивает пластический и энергетический потенциал миокарда во все периоды развития инфаркта, вызывает раннюю регенерацию, предотвращая развитие сердечной недостаточности. При эмоциональном стрессе элеутерококк способствует утилизации в кардиомиоцитах липидов, активации синтеза гликогена, что приводит к повышению резистентности миокарда к гипоксии. Меньшая степень повреждения миокарда проявляется и положительной динамикой ЭКГ-нарушений [2, 3]. В другой работе на фоне иммобилизационного стресса элеутерококк нормализует вольтаж зубца Т и существенно ускоряет восстановление артериального давления после окончания гипоккинезии [1].

Определенное воздействие на сердечно-сосудистую систему оказывают стресс-защитные средства из группы транквилизаторов, которые взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами в лимбических структурах и ретикулярной формации, что снимает психоэмоциональное напряжение, чувство тревоги и беспокойства [6]. Вместе с тем препараты этой группы (феназепам и др.) после окончания эмоционального и иммобилизационного стресса нормализуют ЧСС, улучшают мозговое кровообращение, вызывают артериальную гипотензию, коронарную дилатацию, обладают антиаритмическими эффектами, что свидетельствует о целесообразности их использования в кардиологической клинике [1–3]. Включение транквилизаторов в комплексную терапию стенокардии напряжения, особенно в сочетании ее с тревогой и страхом, повышенной раздражительностью и эмоциональной лабильностью, дает наибольший терапевтический эффект.

Известно, что бензодиазепиновые рецепторы, через которые реализуют центральные эффекты транквилизаторов, тесно связаны с ГАМК-ергическими структурами, в связи с чем препараты с ГАМК-миметической активностью – ноотропы – также относятся к

стресс-протекторам. Являясь средствами метаболической терапии, препараты этой группы, к числу которых относятся пирацетам, ноотропил, фенибут, пантогам, пиридитол и др., в первую очередь защищают высшую нервную деятельность (улучшают память, обучение, внимание, умственную и физическую работоспособность), на основе антигипоксического и антиоксидантного действия проявляют стресс-защитный эффект и повышают «качество жизни» [7–10]. Церебропротекторный и психоэнергетический эффекты ноотропов обеспечивают их положительное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы, способствуя оптимальному уровню функционирования центрального звена регуляции сердечной деятельности. В условиях эмоционального стресса увеличение уровня ГАМК в мозге приводит к снижению АД, уменьшению ЧСС, повышению УОК и МОК, оказывает антиаритмический эффект [3]. Кардиоваскулярные эффекты ноотропов также обусловлены угнетением центральных адренергических структур на уровне паравентрикулярных ядер гипоталамуса и вазопрессорной зоны продолговатого мозга через ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы [9].

Клинические наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности пирацетама при ишемической болезни сердца, у больных инфарктом миокарда, гипертонической болезнью, атеросклерозом [11, 12]. Сочетание указанных центральных и кардиоваскулярных эффектов пирацетама и других ноотропов служит основанием для возможного применения их в качестве кардиопротекторов в комплексной терапии патологии сердца стрессового генеза.

В последнее время большое внимание уделяется роли серотонинергической системы в регуляции стрессорной реакции. В этом плане интерес представляет никотинамид – конечный метаболит обмена триптофана по серотониновому пути превращения. Являясь компонентом ферментов-переносчиков ионов H<sup>+</sup> для НАД и НАДФ, которые входят в состав огромного числа различных дегидрогеназ, никотинамид таким образом обеспечивает почти все метаболические и окислительно-восстановительные процессы. Кроме того, обнаружено сродство никотинамида к центральным бензодиазепиновым рецепторам, опосредующим эффекты ГАМК, ноотропов и транквилизаторов [13]. Это определяет роль никотинамида как стресс-протектора и метаболического корректора последствий повреждающего действия стресса на организм.

Как активная часть коферментов никотинамид улучшает биоэнергетику миокарда

путем восстановления транспорта электронов через НАД-зависимый участок дыхательной цепи в митохондриях, стимулирует преимущественно аэробную фазу обмена в миокарде и тем самым повышает устойчивость кардиомиоцитов к действию различного рода стрессоров и к гипоксии. Установлено, что при некоронарогенных (стрессовых) заболеваниях миокарда морфологические сдвиги сопровождаются нарушением окислительно-восстановительных и энергетических процессов в сердечной мышце [14], при этом широко известно защитное влияние на миокард никотиамида. Оно связано с гипогликемическими, гиполипидемическими, антиоксидантными, седативными, мембранопротекторными и модулирующими токсичность сердечных гликозидов свойствами никотиамида [12]. В условиях эмоционального стресса никотиамид препятствует повышению АД, стабилизирует на уровне контроля ЧСС и амплитуду зубца Т на ЭКГ [3].

В настоящее время кардиопротекторные свойства выявлены у небелковой серосодержащей β-аминокислоты таурина, обладающего раз-

нообразными протекторными эффектами в деятельности сердца. Являясь внутрикardiомиоцитарным регулятором, таурин обеспечивает взаимодействие сократительных белков, увеличивает силу сердечных сокращений, стабилизирует ритм сердца, предупреждает развитие сердечной недостаточности, увеличивает коронарный кровоток, повышает толерантность сердца к гликозидной интоксикации, проявляет антигипоксическое и антиоксидантное действие. Таурин признан перспективным средством для лечения стенокардии, острой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сердечных аритмий и гипертонической болезни [15].

Таким образом, приведенные данные о возможностях фармакологической защиты сердца в условиях эмоционального стресса служат патогенетическим обоснованием для целенаправленного применения препаратов с антистрессовым действием при патологии сердца стрессового генеза в качестве кардиопротекторов. Дальнейшее изучение указанной проблемы послужит ее теоретическому и практическому разрешению.

### Список литературы

1. *Киричек Л.Т.* Экспериментальное обоснование применения нейротропных средств при иммобилизации: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1989. 37 с.
2. *Киричек Л.Т., Щербакова Н.Р., Ганзій Т.В. та ін.* Шляхи фармакологічної корекції несприятливих наслідків емоційного стресу. Фармакологія: історія, розвиток, досягнення: Зб. наук. праць. Харків, 1995: 21–33.
3. *Карнаух Э.В.* Кардиопротекторні властивості препаратів, які володіють антистрессовою дією: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 16 с.
4. *Меерсон Ф.З.* Защита сердца от стресса и ишемии. М.: Медицина, 1991. 200 с.
5. *Федоров Б.М.* Стресс и система кровообращения. М.: Медицина, 1991. 319 с.
6. *Воронина Т.А., Меерсон Ф.З., Мдзинаршвили А.Л. и др.* Сравнительная оценка противосудорожного и антиаритмических эффектов агониста бензодиазепиновых рецепторов феназепам. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1990; 109, 2: 158–161.
7. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум паблшинг, 1997. 530 с.
8. *Ковалев Г.В.* Ноотропные средства. Волгоград, 1990. 368 с.
9. *Сергеев П.В., Валеева Л.А., Шимановский Н.Л.* ГАМК-рецепторы и сердечно-сосудистая система. Эксперим. и клин. фармакол. 1998; 61, 3: 81–85.
10. *Самвелян В.М., Малакян М.Г., Баджиян С.А.* Некоторые аспекты антиаритмического действия пирацетама. Фармакол. и токсикол. 1990; 53, 6: 22–23.
11. *Пименов Л.Т., Чуришин А.Д., Ежов А.В.* Клиническая эффективность и гормонально-метаболические реакции у пожилых больных со стенокардией при лечении пирацетамом. Кардиология 1995; 35, 11: 30–34.
12. *Лещинский Л.А., Пименов Л.Т., Федоров В.С.* Лечебное применение пирацетама у больных инфарктом миокарда. Кардиология 1987; 27, 2: 46–50.
13. *Фоменко А.И., Халмурадов А.Г., Пожарун С.В., Степаненков С.П.* Взаимодействие никотиамида с бензодиазепиновыми рецепторами синаптических мембран. Нейрохимия 1988; 7, 1: 26–32.
14. *Кратенко Г.С.* Фармакологічна корекція емоційного стресу шляхом впливу на обмін триптофану: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1995. 29 с.
15. *Торкунов П.А., Сапронов Н.С.* Кардиопротекторное действие таурина. Эксперим. и клин. фармакол. 1997; 15: 72–78.

### АНТИСТРЕСОВА КАРДИОПРОТЕКЦІЯ

*Е.В. Карнаух*

Розглянуто питання фармакологічного захисту серця від ушкоджуючої дії емоційно-стресових факторів і запобігання розвитку міокардіодистрофій стрессового генезу за допомогою стрес-протекторів, кардіопротекція під впливом яких досягається через обмеження реакцій стрес-реалізуючої та поси-

лення проявів власної стрес-лімітуючої систем організму, що підтверджується позитивною динамікою електрофізіологічних, гемодинамічних і метаболічних показників функціонального стану міокарда в умовах стресу.

**Ключові слова:** стрес, стрес-протектори, стан міокарда, фармакологічний захист серця.

#### ANTI-STRESS CARDIOPROTECTION

*E.V. Karnaukh*

About problems of pharmacological protection of heart from damaging operating of an emotional stress and avoidance of development of myocardial dystrophies of a stressful genesis with the help of anti-stress drugs, that cardioprotection with the help anti-stress drugs realising with help intensifying of developments an own stress-limiting systems of an organism and limitation by them of reactions of stress-realising systems. It confirms by positive dynamics electrophysiological, haemodynamic and metabolic parameters of a functional condition of myocardium in stress.

**Key words:** stress, anti-stress drugs, condition of myocardium, pharmacological protection of heart.

Поступила 03.02.04

## КАНАЛЬЦЕВЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Е.А. Красовская*

*Харьковский государственный медицинский университет*

У 90 больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов выявлены канальцевые дисфункции, которые выражались увеличением уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в моче и крови, увеличением уровня ферментов в моче. Обнаружено понижение  $E_{т.к}$  у больных СД 1-го типа, у части больных отмечено снижение аммионогенеза. Тяжесть тубулярных дисфункций при диабетической нефропатии прямо коррелировала с возрастом больных и длительностью СД и не зависела от типа СД.

**Ключевые слова:**  $\beta_2$ -микроглобулин крови и мочи, ферменты мочи, микроальбуминурия, проксимальные канальцы, экскреция титруемых кислот, аммионогенез, экскреторная реносцинтиография, хроническая почечная недостаточность.

В последние годы среди факторов прогрессирования диабетической нефропатии (ДН) особое внимание уделяется поражению тубулоинтерстициальной ткани почек [1–3]. Клинические признаки диабетической нефропатии проявляются в случае гибели 50–70 % клубочков при длительности сахарного диабета (СД) более 10–15 лет. Однако гиперфльтрация, гиперперфузия почек отмечаются уже в дебюте СД, а структурные изменения в клубочках – при длительности СД менее 5 лет [4].

На сегодня известно, что наиболее надежным доклиническим критерием начинающейся диабетической нефропатии является микроальбуминурия. Что касается тубулярных нарушений, то в литературе имеются разноречивые мнения. Есть данные о том, что гипертрофия и гиперфункция клубочков могут быть вторичными и вызываться повышенной осмолярной нагрузкой на тубулярные клетки при гипергликемии по механизму тубулогломерулярной обратной связи [5]. В украинской литературе нет данных о ран-

них нарушениях функции канальцев при диабетической нефропатии. Предполагается, что при СД именно тубулоинтерстициальные повреждения являются ведущим фактором прогрессирования поражения почек. В связи с этим изучение тубулярных дисфункций у больных СД является важнейшим звеном в диагностике диабетической нефропатии, а также развития хронической почечной недостаточности (ХПН).

Целью данного исследования было совершенствование диагностики ранних стадий диабетической нефропатии и разработка прогностических критериев ее течения, выявление патогенетических механизмов развития ХПН при данном заболевании.

**Материал и методы.** Обследовано 90 больных СД, осложненным диабетической нефропатией (48 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 16 до 75 лет. Из них у 47 чел. был СД 1-го типа, у 43 чел. – СД 2-го типа. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц. У всех пациентов функция почек была достаточной. Длительность заболевания СД колебалась в

широких пределах – от 1 до 39 лет, в среднем составляла 14,5 лет. Больных с повышенным по сравнению с контрольной группой уровнем альбумина мочи (30–200 мкг/мл) отнесли ко 2-й группе. В 1-ю группу вошли больные без микроальбуминурии (МАУ), уровень альбумина в их моче варьировал от 2 до 25 мкг/мл, в 3-ю – больные с протеинурией (МАУ > 250 мкг/мл).

Диагноз устанавливали на основании общеклинических методов исследования. Содержание  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ) в крови и моче, микроальбуминурию исследовали методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Ферменты в моче (N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазу (НАГ) и  $\beta$ -глюкуронидазу ( $\beta$ -ГЛ), щелочную фосфатазу (ЩФ), лактат дегидрогеназы (ЛДГ),  $\gamma$ -глутамил (ГГТ) исследовали фотометрическим методом. Кроме того, исследовали кислотовыделительную функцию почек (экскреция титруемых кислот –  $E_{т.к}$ , аммонигенез –  $ЕНН_4^+$ ). Раздельную и суммарную выделительную функцию почек, уродинамику, анатомические особенности и топографию почек исследовали методом динамической экскреторной реносцинтиграфии.

**Результаты.** Результаты исследования микроальбуминурии,  $\beta_2$ -МГ крови и мочи, ферментов мочи приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, уровень ферментов повышен во всех группах при обоих типах СД по сравнению с показателями контрольной группы, что свидетельствует о повреждении канальцевых структур, начинающихся уже на ранних стадиях диабетической нефропатии. Значения ферментов мочи (в частности НАГ) прямо коррелируют с клубочковой фильтрацией на стадии микроальбуминурии ( $r=+0,42$ ;  $p<0,001$ ) и обратно коррелируют на протеинурической стадии ( $r=-0,66$ ;  $p<0,05$ ). Повышение значений  $\beta_2$ -МГ в моче отмечается уже в 1-й группе, что свидетельствует о нарушении его реабсорбции в канальцах, а значит о ранних тубулярных дисфункциях, когда еще нет признаков гломерулярной недостаточности. Отмечено также повышение на ранних стадиях  $\beta_2$ -МГ в крови. Согласно данным [6], повышение экскреции  $\beta_2$ -МГ при одновременном повышении его содержания в крови является признаком сочетанных тубулогломерулярных нарушений.

О нарушениях функции канальцев судили и по способности почек к экскреции ионов водорода, титруемых кислот и ионов аммония. Согласно [7] снижение кислотовыделительной функции почек относится к весьма чувствительным показателям канальцевой

дисфункции. Результаты наших исследований подтверждают эти данные. Так, при СД 1-го типа самые низкие показатели  $E_{т.к}$  [(22,50 $\pm$ 3,54) ммоль/сут,  $p<0,05$ ] по сравнению с контрольной группой [(35,20 $\pm$ 2,68) ммоль/сут] отмечены у лиц 1-й группы, то есть при нормоальбуминурии, а при СД 2-го типа снижение  $E_{т.к}$ , достоверно выраженное и весьма значительное, выявлено у лиц 3-й группы с протеинурией [(9,47 $\pm$ 2,70) ммоль/сут,  $p<0,05$ ]. Такие различия показателей в зависимости от типа диабета выявлены только в отношении  $E_{т.к}$ .

Что касается секреции аммония с мочой, то в отличие от  $E_{т.к}$  эта функция канальцев является наиболее устойчивой при СД обоих типов:  $ЕНН_4^+$  остается нормальной в 1-й [(35,91 $\pm$ 4,61) ммоль/сут] и 2-й [(39,61 $\pm$ 4,26) ммоль/сут] группах при СД 1-го типа по сравнению с контролем [(34,3 $\pm$ 2,7) ммоль/сут] и резко падает у больных 3-й группы [(19,8 $\pm$ 3,68) ммоль/сут]. При СД 2-го типа в 1-й и 2-й группах  $ЕНН_4^+$  даже повышается [(40,8 $\pm$ 4,7) ммоль/сут] и значительно снижается у больных 3-й группы с протеинурией [(16,7 $\pm$ 0,8) ммоль/сут]. Таким образом,  $E_{т.к}$  может быть использована в качестве маркера начальной стадии диабетического поражения почек, а  $ЕНН_4^+$  свидетельствует о тяжелом поражении канальцевого повреждения и потому является прогностически неблагоприятным признаком. У части больных СД 1-го типа (40 %) отмечается снижение аммонигенеза на начальных стадиях диабетической нефропатии в 1-й и 2-й группах.

В динамике клубочковых и канальцевых дисфункций определенное значение имеет динамическая экскреторная внутривенная реносцинтиграфия (табл. 2).

На основании данных, полученных при проведении экскреторной реносцинтиграфии (показателей  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ), можно судить о снижении секреторной функции почек у больных СД 1-го и 2-го типов во 2-й и 3-й группах.

**Обсуждение результатов.** Повреждение эпителия проксимальных канальцев развивается уже на ранних стадиях диабетической нефропатии (I и II), о чем свидетельствует повышение экскреции НАГ и  $\beta$ -ГЛ, ЩФ, ЛДГ, ГГТ. Повышение содержания в крови  $\beta_2$ -МГ, отмечающееся уже на ранних стадиях диабетической нефропатии, свидетельствует о сочетанном тубулогломерулярном поражении. Отмечаются нарушения функции проксимальных канальцев (повышение экскреции  $\beta_2$ -МГ) в связи со снижением его реабсорбции, обнаруженные при отсутствии микроальбуминурии и нарастающие по мере прогрессирования диабетической нефропатии.

Таблица 1. Значения показателей микроальбуминурии,  $\beta_2$ -микроглобулина и ферментов

Показатель	СД 1-го типа, группы		
	1-я (n=21)	2-я (n=21)	3-я (n=5)
МАУ, мкг/мл	10,4±1,4*	89,5±13,1*	311,0±25,9*
$\beta_2$ -МГ крови, мкг/мл	2,1±0,2	2,2±0,2	4,3±1,9*
$\beta_2$ -МГ мочи, мкг/мл	0,22±0,05	0,26±0,07	0,29±0,23*
НАГ, нмоль/(с·л)	28,16±2,91 <sup>#</sup>	21,44±1,77*	35,26±5,31*
$\beta$ -ГЛ, МЕ Sigma/ml	99,5±9,7 <sup>#</sup>	66,0±10,8*	93,6±18,2*
ГГТ, нмоль/(с·л)	592,5±62,1*	811,6±107,7*	458,8±111,7*
ЩФ, нмоль/(с·л)	189,8±43,9	229,1±50,2	161,0±43,2*
ЛДГ, нмоль/(с·л)	592,5±62,1	811,6±107,7	458,8±111,7

\* $p < 0,05$  и <sup>#</sup> $p < 0,001$ ; в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2. Показатели динамической реносцинтиографии

Показатель	Левая почка больных групп		
	1-й	2-й*	3-й
			<i>СД 1-го типа</i>
$T_{max}$ , мин	3,33±0	3,55±0,40	6,83±4,11
$T_{1/2}$ , мин,	13,66±0,66	12,34±1,75	17,41±2,95
ЭПП, мл/мин	544,0±96,0	587,16±68,74	554,5±43,8
			<i>СД 2-го типа</i>
$T_{max}$ , мин	4,38±1,23	2,0±1,0	9,66±4,80
$T_{1/2}$ , мин	13,07±1,77	18,33±3,76	21,0±2,0
ЭПП, мл/мин	521,4±93,4	361,0±34,9	437,66±74,16

Примечание. \*n=6, в остальных группах n=5.

В плане объяснения механизма тубулоинтерстициального повреждения недооценивается роль гипергликемии, которая приводит к повреждению тканей и органов: повышение внутриклеточного содержания глюкозы сопровождается стойкими сдвигами внутриклеточного уровня важнейших метаболитов, изменением нормальных функций клеток, что приводит к формированию генерализованной эндотелиальной дисфункции, одним из признаков которой может быть микроальбуминурия. Кроме того, повышение содержания в клетках глюкозы приводит к повышению содержания коллагена 4-го типа, фибронектина и др., к качественному изменению гликопротеинов и протеогликанов базальной мембраны, эпителиальных клеток, а следовательно, к развитию тубулоинтерстициальных повреждений и канальцевых дисфункций еще до появления микроальбуминурии. Гликозилированный гемоглобин обладает повышенным сродством к кислороду, способствует снижению парциального

давления кислорода в крови, ишемии органов и тканей. Рецепторы к конечным продуктам неферментативного гликозилирования белков найдены на мембранах разных клеток, в том числе и моноцитов, макрофагов эндотелия, мезангиума. Активация этих рецепторов способствует повышению продукции цитокинов, факторов роста, прежде всего тромбоцитарного (PDGF), трансформирующего (TGF), фибробластов (FGF) [8, 9] Роль гипергликемии как пускового фактора диабетической нефропатии подтверждается также отсутствием патогенетического влияния различных типов СД на развитие диабетической нефропатии и корреляционной положительной зависимостью между длительностью СД и показателями тубулярной дисфункции ( $r=+0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

Полученные данные еще раз подтверждают необходимость контроля гликемии и стабилизации ее в пределах оптимального уровня как основного фактора, предупреждающего развитие диабетической нефропатии.

в группах у больных сахарным диабетом и здоровых лиц ( $M \pm t$ )

СД 2-го типа, группы			Контроль (n=10)
1-я (n=23)	2-я (n=15)	3-я (n=5)	
11,1±1,5*	69,0±13,8*	340,0±25,7*	10,6±3,0
2,5±0,2	3,3±0,7	2,7±0,2*	1,43±0,06
0,26±0,06	0,29±0,10 <sup>#</sup>	0,50±0,27*	0,07±0,02
25,08±1,86 <sup>#</sup>	34,48±3,90 <sup>#</sup>	33,04±3,60*	11,20±0,55
111,6±10,7 <sup>#</sup>	140,4±17,4 <sup>#</sup>	96,0±21,5*	37,50±3,41
612,3±75,6	899,9±142,4*	782,0±149,5*	237,47±31,70
316,4±64,9*	161,9±18,7*	176,4±30,8*	90,14±6,80
431,8±87,0*	482,7±122,7	532,4±207,8	280,3±28,60

у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов ( $M \pm t$ )

Правая почка больных групп			Норма
1-й	2-й	3-й	
3,67±0	4,04±0,63	5,90±2,57	4–6
20,5±0,5	13,23±1,86	18,33±4,24	12–15
415,5±19,5	598,00±92,04	637,00±142,82	500–1000
3,72±0,72	6,67±3,00	6,77±2,20	4–6
12,13±3,0	16,72±2,56	18,89±2,62	12–15
550,00±104,38	355,00±42,45	466,66±72,38	500–1000

### Выводы

1. У больных СД 1-го и 2-го типов обнаружено повышение содержания  $\beta_2$ -микроглобулина в моче и в крови, повышение содержания в моче N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы,  $\beta$ -глюкуронидазы,  $\gamma$ -глутамил трансферазы, щелочной фосфатазы, лактат дегидрогеназы на домикрoальбинурической стадии диабетической нефропатии.

2. Признаком канальцевых дисфункций на ранних этапах диабетической нефропатии является нарушение кислотовыделительной функции почек. Так, у всех больных СД 1-го типа на домикрoальбинурической стадии обнаружено понижение  $E_{T,K}$ , у 50 % больных на стадии микроальбинурии – повышение  $E_{T,K}$ . У 60 % больных СД 2-го типа на стадии микроальбинурии и у 73,3 % больных на протеинурической стадии отмечено повышение  $E_{T,K}$ . На начальных стадиях диабетической нефропатии у 40 % больных СД 1-го типа отмечается снижение аммониегенеза. При СД 2-го типа на этой же стадии отмечено повышение  $ENH_4^+$ .

3. При экскреторной реносцинтиграфии обнаружено снижение секреторной функции почек у больных СД 1-го и 2-го типов на стадии микроальбинурии; во 2-й группе  $T_{1/2}$  составил (18,33±3,76) мин и в 3-й группе – (21,0±2,0) мин.

4. Тяжесть тубулярных дисфункций, которая определялась по уровню  $\beta_2$ -микроглобулина мочи, ферментов мочи,  $E_{T,K}$ , при диабетической нефропатии не зависит от типа СД, прямо коррелирует с возрастом больных и длительностью заболевания. Значения ферментов мочи (НАГ) прямо коррелируют с клубочковой фильтрацией на стадии микроальбинурии и обратно коррелируют на протеинурической стадии.

5. Появление ферментурии и увеличение  $\beta_2$ -микроглобулина в моче являются наиболее значимыми ранними прогностически неблагоприятными маркерами, свидетельствующими о повреждении тубулоинтерстициальных структур почек, а следовательно, более быстром прогрессировании хронической почечной недостаточности у данных больных.

**Список литературы**

1. Шамансурова З.М., Нормухамедова Н.Ф., Акбаров З.С. Некоторые показатели функционального состояния канальцевого аппарата почек при сахарном диабете. Вестник врача общей практики 2001; 1: 7–9.
2. Eddy A.A. Proteinuria and interstitial injury. Nephrol. Dial. Transplant. 2004; 19: 277–281.
3. Tang S., Leung J.C., Abe K. et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and vivo. J. Clin. Invest. 2003; 111: 515–527.
4. Locatelli F., Canaud B., Kai-Uve E., Stenvinkel P. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18: 1716–1725.
5. Шулушко Б.И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб.: Ренкор, 2002. 780 с.
6. Мамаева Г.Г., Френкель В.Х., Семенова М.М. Динамика показателей функционального состояния почек у больных сахарным диабетом на фоне автоматической коррекции уровня гликемии. Тер. архив 1983; 6: 103–106.
7. Ратнер М.Я., Бродский М.А., Зубкин М.Л. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита: клинико-функциональная диагностика. Тер. архив 1991; 63, 6: 12–15.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум пубблишинг, 2000. 240 с.
9. Ziyadeh F. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. Kidney Int. 1996; 49 (Suppl. 54): S10–S13.

**КАНАЛЬЦЕВІ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ НЕФРОПАТІЇ****К.О. Красовська**

У 90 хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го та 2-го типів були виявлені канальцеві дисфункції, які виражались у підвищенні рівня  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сечі та крові, підвищенням рівня ферментів у сечі. Виявлено зниження  $E_{т.к}$  у хворих на ЦД 1-го типу, у частини хворих відмічалось зниження амоніогенезу. Важкість тубулярних дисфункцій при ДН прямо корелювала з віком хворих і тривалістю ЦД і не залежала від типу ЦД.

**Ключові слова:**  $\beta_2$ -мікроглобулін крові та сечі, ферменти сечі, мікроальбумінурія, проксимальні канальці, екскреція кислот, що титрують, амоніогенез, екскреторна реносцинтиографія, хронічна ниркова недостатність.

**CANALICULAR DYSFUNCTIONS IN DIABETIC NEPHROPATHY****E.A. Krasovskaya**

It was observed that 90 patients of 1-st and 2-nd types have tubular dysfunctions, which result in  $\beta_2$ -microglobulin in urine and blood and ferments level increasing in urine. Decreasing of titered acids has been found in case of patients DM of type 1, some of patients had decreasing of ammoniogenesis. Weight of tubular dysfunctions in case of diabetic nephropathy was in direct correlation with patients ages and duration of DM and was not in dependency of DM type.

Key words:  $\beta_2$ -microglobulin of blood and urine, ferments of urine, MAU, excretion of titered acids, ammoniogenesis, excretional renoscintigraphy, cronical renal insufficiency.

*Поступила 15.12.04*



## ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

*И.И. Топчий, Г.А. Кордеро, Н.Л. Шабалтас,  
А.Н. Кириенко, Г.Ю. Панченко*

*Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков*

Агрегация тромбоцитов и адгезия нейтрофилов были достоверно повышенными у больных с диабетической нефропатией, хронической почечной недостаточностью I–II стадии, достоверно снижался средний уровень общего холестерина, атерогенных фракций липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности, достоверно повышалась фибринолитическая активность плазмы. Установлено положительное влияние озонотерапии на липидный обмен, фибринолитическую активность плазмы, а также уменьшение на фоне проведенного лечения адгезивных свойств нейтрофилов и агрегационных свойств тромбоцитов.

**Ключевые слова:** *диабетическая нефропатия, озонотерапия, адгезия нейтрофилов, агрегация тромбоцитов.*

Поражение почек является частым и весьма тяжелым осложнением сахарного диабета. Диабетическая нефропатия является ведущей причиной смертности больных сахарным диабетом [1], частота ее развития колеблется от 40 до 50 % у больных инсулинозависимым сахарным диабетом и от 15 до 30 % у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Это грозное осложнение приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), заканчивающейся уремией и гибелью больных. По данным мировой статистики, только 50 % больных с диабетической нефропатией доживают до 50 лет, остальные погибают преимущественно от терминальной почечной недостаточности в возрасте 20–45 лет [2–4].

Тканевая гипоксия является пусковым фактором развития воспалительного процесса и фиброза в интерстициальной ткани почек [5]. Данные патологические изменения опосредованы межклеточным взаимодействием клеток эндотелия и форменных элементов крови (лейкоцитов, тромбоцитов) [1, 6–8]. Особое место в лечении диабетической нефропатии занимает озонотерапия. Известно, что озон обладает детоксикационным, антимикробным, противовоспалительным действием, улучшает микроциркуляцию и оксигенацию тканей, нормализует обменные процессы. Описаны разнообразные методики озонотерапии: внутрисосудистое введение озонированных жидкостей и озон-кислородной газовой смеси, местное применение озонированных растворов и масел, аэрация озон-кислородной газовой смесью [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния озонотерапии на фоне применения гипотензивных и сахароснижающих препаратов на агрегационные свойства тромбоцитов, адгезивные свойства нейтрофилов.

**Материал и методы.** В исследование включены 47 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (24 женщины и 23 мужчины) с длительностью заболевания от 3 до 12 месяцев (в подгруппе впервые выявленных больных) и от 10 до 22 лет (в остальных подгруппах) с протеинурической (14 чел.) стадией, начальными проявлениями ХПН (8 чел.) и симптоматической артериальной гипертензией (25 чел.). Контрольная группа состояла из 10 здоровых добровольцев (4 женщины и 6 мужчин). Средний возраст обследованных 27,5 года.

Из исследований исключали лиц с другими аутоиммунными заболеваниями, воспалительными очагами любой локализации, болезнями печени, злокачественными заболеваниями, заболеваниями системы крови.

Все больные принимали в качестве гипотензивной терапии антагонисты рецепторов ангиотензина II – «Лосакап» (Zydus Cadila) в дозе 50 мг в сутки однократно в течение трех недель и «Амарил», дозировку которого подбирали индивидуально с учетом уровня гликемии.

Курс озонотерапии проводили путем внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора по 200 мл один раз в сутки в количестве 10 процедур на курс лечения. Концентрация растворенного озона составила 3–4 мг/мл.

Стадію діабетическої нефропатії визначали за величиною екскреції альбуміну в сечі (ЕАМ > 300 мг/сут). ЕАМ визначали тричі впродовж одного місяця. За істинну величину ЕАМ приймали середнє значення з трьох вимірювань. Суточну альбумінурію визначали нефелометричним методом.

Лабораторне дослідження включало визначення загального холестерину, тригліцеридів, фібриногену.

АДФ-індуцируему агрегацію тромбоцитів визначали турбометричним методом. Для оцінки інтенсивності процесів пероксидації та антиоксидантної захисту

системи крові визначали кількість SH-груп, активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази, малонного діальдегіду. Спонтанну адгезію нейтрофілів визначали спектрофотометричним методом.

Отримані результати обробляли за допомогою параметричних методів аналізу та непараметричних методів (критерії знаків та критерії Вилкоксона). Для оцінки достовірності різниці між контрольною пробой та пробой з додаванням використовували непараметричний критерій Ван-дер-Вардена Х.

Таблиця 1. Показателі активності тромбоцитарного гемостазу та адгезивних властивостей нейтрофілів у хворих з діабетическою нефропатією (ДН)

Показатель	Контроль (n=10)	ГБ II ст. (n=15)	ДН без ХПН (n=14)	ДН с ХПН I-II ст. (n=8)
Спонтанна агрегація, %	–	10,6	9,4	12,6
Швидкість агрегації, Ед/мін	16,4±2,3	19,4±2,3*	20,3±2,6*	23,4±2,8*
Швидкість дезагрегації, Ед/мін	52,4±4,3	42,2±0,3*	28,4±5,3*	24,8±4,3*
Степінь дезагрегації, %	45,4±5,3	58,4±2,3*	52,4±4,3*	62,4±1,3*
Індекс агрегації тромбоцитів, %	35,4±1,3	42,1±2,4*	44,1±1,8*	52,0±2,1
Спонтанна адгезія нейтрофілів, %	38	48	62	75

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 \* p<0,05 по сравнению с группой контроля.

Таблиця 2. Динаміка показателів адгезії нейтрофілів та спонтанної агрегації тромбоцитів

Показатель	Контроль (n=10)	ГБ II ст. (n=25)	
		до лікування	після лікування
Індуцирована агрегація тромбоцитів	37,1±3,5	39,2±1,6	36,2±1,6
Спонтанна адгезія нейтрофілів	55,6±2,3	65,7±2,6	58,9±1,8

Таблиця 3. Динаміка плазменно-коагуляційного ланцюга гомеостазу під впливом лікування

Показатель	Контроль	ГБ (n=15)	
		до лікування	після лікування
Час рекальцифікації з каолином, с	75,60±1,25	73,8±0,6	76,5±0,6
Активоване частинкове тромбіновіє час, с	41,2±0,4	38,7±1,8*	40,7±1,6
Фібриноген, г/л	3,3±0,3	3,64±0,4	3,39±0,10
Протромбіновий індекс, %	93,5±3,3*	95,5±3,1*	93,2±3,5
Фібринолітична активність плазми, мин	12,3±0,3	15,4±0,1	12,9±0,3

Таблиця 4. Динаміка змін показателів ліпідного спектру крові під впливом лікування

Показатель	Контроль	ГБ (n=15)	
		до лікування	після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	4,5±0,5	5,5±0,6	5,5±0,6
Тригліцериди, ммоль/л	1,2±0,4	0,9±0,1*	5,5±0,6
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,3	0,5±0,4	0,5±0,1*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,3*	3,5±0,1	3,25±0,10
Коефіцієнт атерогенності, усл. ед.	3,25±0,10	3,4±0,1	3,29±0,20

**Результаты и их обсуждение.** В клинической симптоматике обследованных больных преобладали жалобы на парестезии нижних конечностей, нарушение температурной и тактильной чувствительности, головные боли, головокружения, бессонницу. Во время осмотра больных отмечалось повышение артериального давления у 15 чел. (190/100 мм рт. ст.).

Под влиянием применения озонотерапии на фоне приема Лосакара в дозе 50 мг в сутки все 47 пациентов отметили улучшение общего самочувствия, уменьшение явлений парестезий нижних конечностей, уменьшение интенсивности головных болей, головокружения, улучшения качества сна. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей при применении озонотерапии на фоне приема Лосакара (табл. 1).

Анализ полученных результатов показал, что наиболее выраженные изменения активности тромбоцитарной системы и адгезивных свойств нейтрофилов наблюдались у больных с диабетической нефропатией, особенно эти изменения были выражены при развитии ХПН. Так, спонтанная агрегация тромбоцитов и адгезия нейтрофилов были наиболее высокими у больных с диабетической нефропатией и ХПН I–II стадии. Также развитие ХПН

отрицательно сказалось на активности дезагрегации и интегральном показателе агрегации ( $p < 0,05$ ). В группе больных ГБ наблюдались менее выраженные отклонения показателей, однако они были выше показателей контрольной группы (табл. 2).

Проведенная терапия привела к снижению агрегации тромбоцитов на 23 % ( $p < 0,05$ ) у больных ГБ, на 18 % у больных с диабетической нефропатией без ХПН. В группе больных диабетической нефропатией с ХПН наблюдали снижение агрегации тромбоцитов на 13 %. Адгезивные свойства нейтрофилов под влиянием проводимой терапии достоверно снизились на 13 % у больных ГБ, на 16 % у больных диабетической нефропатией без ХПН. В группе больных диабетической нефропатией с ХПН наблюдали снижение адгезии нейтрофилов на 18 % ( $p < 0,05$ ).

Для выявления возможной взаимосвязи между нарушениями липидного обмена и развитием диабетической нефропатии, а также роли дислипидемии в прогрессировании диабетического гломерулосклероза и эффекта комплексного лечения диабетической нефропатии с применением озонотерапии проанализировали изменения липидного спектра крови.

*цитов под влиянием озонотерапии на фоне базовой терапии Лосакармом, ( $M \pm t$ ) %*

ДН без ХПН (n=14)		ДН с ХПН I–II ст. (n=8)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
40,8±1,2*	38,8±2,3*	44,3±2,1*	41,2±2,3
71,4±1,5	66,8±1,4*	78,2±2,3*	66,3±2,1*

*озонотерапии на фоне базовой терапии Лосакармом ( $M \pm t$ )*

ДН без ХПН (n=14)		ДН с ХПН I–II ст. (n=8)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
72,5±0,6	75,8±0,2	71,5±0,5	75,9±0,2
37,6±1,4	41,3±1,5*	36,9±1,2	41,2±1,5*
3,7±0,4	3,41±0,30*	3,79±0,50	3,5±0,3*
96,8±0,2*	94,4±3,2	97,9±3,4	94,4±0,1
16,3±0,2	13,4±0,2*	16,9±0,1	13,6±0,1

*озонотерапии на фоне базовой терапии Лосакармом ( $M \pm t$ )*

ДН без ХПН (n=14)		ДН с ХПН I–II ст. (n=8)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
6,5±0,6	5,8±0,2	7,5±0,5	6,8±0,2
2,6±0,9	1,9±0,5*	3,2±0,2	2,9±0,5*
1,5±0,4	1,0±0,3*	1,8±0,2	1,2±0,3*
3,8±0,2*	3,39±0,20	4,12±0,20	3,40±0,14
3,83±0,20	3,45±0,20	4,17±0,10	3,60±0,16

При анализе показателей гомеостаза пациентов с диабетической нефропатией под влиянием озонотерапии на фоне базовой терапии Лосакаром имело место достоверное снижение количества фибриногена, тромбинового времени, достоверное увеличение активированного частичного тромбинового времени, времени рекальцификации с каолином ( $p < 0,05$ ), что отражало оптимизацию в пределах границ нормы показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза (табл. 3). В результате лечения озоном наметилась тенденция к снижению протромбинового индекса. Одновременно происходило статистически достоверное снижение показателей спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствовало о положительном влиянии озонотерапии на сосудистотромбоцитарное звено гемостаза. Статистически достоверное повышение фибринолитической активности плазмы ( $p < 0,05$ ) подтверждало воздействие озонотерапии на фибринолитическое звено гемостаза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии озонотерапии на все звенья гомеостаза с гипokoагуляционным эффектом, что улучшает реологические свойства крови и имеет важное значение для больных с диабетической нефропатией.

#### Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 239 с.
2. Brenner B.M., Anderson S. The interrelationship among fibrinogen surface area, pressure and chronic renal disease. *Cardiovasc. Pharm.* 2002; 19 (Suppl. 6): S1–S7.
3. Breyer J.A., Bain R.P. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent and overt diabetic nephropathy. *Kidney. Int.* 2002; 52 (Suppl. 63): 1651–1658.
4. Brown S.A., Walton C.L. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int.* 1999; 43: 1210–1218.
5. Abboud H. Growth factors and diabetic nephropathy: an overview. *Kidney. Int.* 1997; 52 (Suppl. 60): S3–S6.
6. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диabetологию. М.: Берг, 1998. 200 с.
7. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1998. 288 с.
8. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
9. Контрощиков И.Н. Перекисное окисление липидов при коррекции гипоксических нарушений физико-химическими факторами: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. СПб., 1992. 36 с.
10. Павловская Е.Е. Озонотерапия сахарного диабета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 1998. 48 с.

#### ОЗОНОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

*І.І. Топчій, Г.А. Кордеро, Н.Л. Шабалтас, О.М. Кірієнко, Г.Ю. Панченко*

Агрегація тромбоцитів і адгезія нейтрофілів були вірогідно підвищеними у хворих з діабетичною нефропатією, хронічною нирковою недостатністю I–II стадії, вірогідно знижувався середній рівень холестерину, атерогенних фракцій ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, тригліцеридів, коефіцієнта атерогенності, вірогідно підвищувалася фібринолітична активність плазми. Отримані дані свідчать про позитивний вплив озонотерапії на ліпідний обмін, фібринолітичну активність плазми, а також зменшення на фоні проведеного лікування адгезивних властивостей нейтрофілів і агрегаційних властивостей тромбоцитів.

**Ключеві слова:** діабетична нефропатія, озонотерапія, адгезія нейтрофілів, агрегація тромбоцитів.

Для выявления возможной взаимосвязи между нарушениями липидного обмена и развитием диабетической нефропатии, а также роли дислипидемии в прогрессировании диабетического гломерулосклероза и эффекта комплексного лечения диабетической нефропатии с применением озонотерапии также проанализировали изменения липидного спектра крови (табл. 4).

При анализе липидограммы у пациентов в ходе проведенной терапии достоверно снижался средний уровень общего холестерина, атерогенных фракций липопротеидов: липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, коэффициента атерогенности ( $p < 0,05$ ).

#### Выводы

Озонотерапия является методом, воздействующим на ведущие звенья патогенеза сахарного диабета и способствующим достоверному уменьшению содержания атерогенных фракций липидов, улучшению реологических свойств, снижению адгезивных свойств нейтрофилов и агрегационных свойств тромбоцитов с умеренной направленностью к гипokoагуляции крови, уменьшению проявления гипоксии тканей, что позволяет рекомендовать данный метод лечения в клинической практике.

## OZONOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

*I.I. Topchiy, G.A. Cordero, N.L. Shabaltas, A.N. Kiriyyenko, G.Yu. Panchenko*

An aggregation of thrombocytes and adhesion of neutrophils were increased significantly in patients with a diabetic nephropathy, the average level of total cholesterol, atherogenous fractions of lipoproteins were significantly decreased, the fibrinolytic activity of plasma was significantly increased. The findings suggest to positive influencing ozonotherapy on lipide exchange of lipid metabolism, fibrinolytic activity of plasma, and also show a decreasing adhesive properties of neutrophils and aggregational properties of thrombocytes.

**Key words:** *diabetic nephropathy, ozonotherapy, adhesion neutrophils, aggregation thrombocytes.*

*Поступила 27.01.04*

## КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ЕКЗЕМУ В КОНТЕКСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ

*А.М. Біловол*

*Харківський державний медичний університет*

Досліджено особливості Т-, В- та фагоцитарного ланцюгів імунітету 89 хворих на екзему та 20 осіб контрольної групи. Доведено існування порушень імунологічного профілю, пов'язаних з тривалістю перебігу екземи; визначені характерні імунологічні зрушення, досліджено їх структурно-функціональні взаємозв'язки та запропоновано шляхи їх диференційованої корекції у таких хворих.

**Ключові слова:** *екзема, імунологічна гетерогенність, рання діагностика, удосконалення лікування.*

Багатофакторність патогенетичних механізмів формування передумов клінічної маніфестації, хронізації та особливостей клінічного перебігу екземи спонукає до подальшого вивчення патогенезу цього захворювання, зокрема ролі контактних захисних систем, однією з яких є імунна система. Екзема – хронічне захворювання шкіри, патоморфологічною основою якого є запалення переважно сосочкового прошарку дерми та локальний спонгіоз шипуватого прошарку епідермісу; характеризується рецидивуючим перебігом і наявністю гострих, підгострих і хронічних форм [1].

Роль імунних механізмів у патогенезі екземи не можна вважати досконало вивченою, хоча з'ясовано, що стан клітинного та гуморального ланцюгів імунного захисту характеризується різноспрямованими порушеннями [2]. Оскільки загальний стан імунологічного захисту визначається багатофакторними внутрішньосистемними взаємозв'язками між окремими показниками та ланками імунологічного захисту, досить актуальним є визначення частоти, характеру та спрямованості порушень імунної системи у хворих на екзему. Важливим є визначення особливостей імунної системи у взаємозв'язку з тривалістю перебігу захворювання, тому що навіть за умов відсутності загострень екземи у хворих клінічно маніфестується патологія

інших органів і систем, що, у свою чергу, призводить до прогресування екземи.

Метою роботи було вивчення клініко-імунологічних особливостей хворих на екзему в залежності від давності її клінічної маніфестації з визначенням стану Т-, В- та фагоцитарного ланцюга.

**Матеріал і методи.** Вивчали стан Т- та В-системи, фагоцитарного ланцюга імунітету, фізико-хімічні властивості мембран імуннокомпетентних клітин (ІКК) у 89 хворих на екзему і 20 осіб контрольної групи. Кров для імунологічних досліджень забирали із ліктьової вени вранці натще. Кількісний вміст Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>), їх субпопуляцій (CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup>) і В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) визначали методом непрямой мембранної імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва). Чисельність Т-активної субпопуляції лімфоцитів визначали в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана [3]. Про порушення експресії рецепторів на імуннокомпетентні клітини (ІКК) робили висновок на підставі наявності підвищення питомої ваги Е-РОК та CD3<sup>+</sup>-клітин у суспензії лімфоцитів після їх інкубації з РНКазою Ві (концентрація 10–4) [3].

Функціональну активність ІКК оцінювали за рівнем спонтанної проліферації лімфоцитів і по показнику інтенсивності проліфе-

рації під впливом фітогемаглютиніну (ФГА). Блокуючу активність аутосіропатки оцінювали по величині пригнічення реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з ФГА (без і в присутності аутосіропатки); індекс пригнічення (ІП) аутосіропаткою (АС) розраховували по формулі

$$\text{ІП РБТЛ} = (W_0 - G_0) / (W_1 - G_1),$$

де  $W_0$  та  $W_1$  – індукована БТЛ без АС, імп/хв;  $G_0$  та  $G_1$  – спонтанна БТЛ без АС, імп/хв.

Вміст сироваткових імуноглобулінів (ІgG, ІgA, ІgM) і секреторного імуноглобуліну (sІgA) у слинні визначали спектрофотометричним методом з 7,0 % ПЕГ, застосовуючи моноспецифічні сироватки проти імуноглобулінів людини. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їх розміри (ЦІК<sub>const</sub>) визначали методом селективної преципітації з ПЕГ-6000. Гемолітичну активність комплементу (ГАК) визначали за методом Chudomel у модифікації Кондрашової.

Фагоцитарний ланцюг імунітету оцінювали по фагоцитарній та метаболічній активності нейтрофілів крові [4]. У якості об'єкта фагоцитозу використовували інактивовану добову культуру стафілокока (штам 209); визначали фагоцитарне число (ФЧ – кількість клітин, які фагоцитували) та фагоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів (через середню кількість мікробних тіл). Метаболічну активність клітин, які фагоцитували, оцінювали по спонтанному та індукованому НСТ-тесту; у якості стимулятора цього тесту використовували інактивовану добову культуру стафілокока (штам 209). Індекс стимуляції (ІС) НСТ розраховували як співвідношення показників індукованого та спонтанного тесту.

Результати оброблені статистично, в процесі їх аналізу застосовано принципи та методи варіаційної статистики [5], кореляційний [6] та поліномінальний аналіз [7].

**Результати та їх обговорення.** В залежності від давності клінічної маніфестації екземи хворі розподілились на дві групи: у кожній з груп була різна частота осіб з імунними порушеннями та різна виразність цих порушень. Дослідження показали, що у (68,0±3,3) % хворих з тривалістю захворювання понад 10 років ( $n_2=46$ ) мають місце порушення на різних рівнях імунологічного захисту; більш ніж у половини з них [(53,5±3,5) %] ці зміни зареєстровано на рівні Т-системи імунітету, у третини – на рівні В-системи [(35,0±3,4) %] та макрофагального ланцюга [(31,5±3,3) %].

В групі хворих на екзему з тривалістю захворювання до 10 років ( $n_1=43$ ) зміни у показниках імунологічного статусу зареєстро-

вано в два рази рідше – у (32,0±4,6) % хворих ( $p<0,05$ ); серед хворих цієї групи частіше реєструвались порушення на рівні фагоцитарного ланцюга – у (25,0±4,3) %, тоді як порушення у В- та Т-системах виявлені з однаковою частотою – у (16,5±2,7) % хворих.

При детальному компонентному аналізі імунограм хворих цих двох груп виявлені наступні порушення.

В Т-системі імунітету хворих з тривалістю перебігу захворювання понад 15 років зареєстровано достовірне зменшення (у порівнянні з контролем) питомої ваги Т-активних лімфоцитів ( $p<0,001$ ), абсолютної кількості та питомої ваги CD3<sup>+</sup>-клітин ( $p<0,05$ ), а також зменшення абсолютної кількості та питомої ваги CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p<0,05$ ). Ці зміни супроводжуються порушенням нормального співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ( $p<0,05$ ), табл. 1.

Функціональна активність Т-клітин характеризувалась достовірним зменшенням індексу бласттрансформації лімфоцитів у РБТЛ з ФГА ( $p<0,05$ ) та підвищенням рівня спонтанної проліферації лімфоцитів ( $p<0,05$ ).

Підсилення процесу спонтанної проліферації лімфоцитів серед хворих 2-ї групи, у порівнянні з контролем, можна пояснити додатковою сенсibiliзацією лімфоцитів в умовах більш тривалого контакту з антигенним подразнювачем. Слід зазначити, що у 90,0 % хворих на екзему цієї групи мають місце вогнища хронічної інфекції, або хворі є носіями патогенної мікрофлори. Слід також зазначити, що у хворих цієї групи при бактеріологічному дослідженні була встановлена асоціація двох-трьох різновидів мікроорганізмів. Крім того, у 49,5 % хворих цієї групи зареєстровано наявність в анамнезі алергічних реакцій різного походження. Отже, однією з причин зниження мітогеніндукованої бласттрансформації лімфоцитів у хворих цієї групи є порушення вільнорадикальних процесів у лімфоїдних клітинах, які істотно дисрегульовані та, як відомо із досліджень інших авторів, здатні пригнічувати передачу мітогенного сигналу до ядра клітини [8].

При аналізі Т-ланцюга імунітету хворих на екзему з тривалістю захворювання до 10 років з'ясовано достовірне зменшення (у порівнянні з контролем) питомої ваги Т-активних лімфоцитів ( $p<0,05$ ), CD3<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p<0,05$ ). Показники абсолютної кількості Т-активних лімфоцитів, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> у хворих та осіб контрольної групи статистично не різнились ( $p>0,05$ ).

Функціональна активність Т-клітин, досліджена в реакції бласттрансформації, у хворих з давністю клінічної маніфестації до

Таблиця 1. Показники Т-ланцюга імунної системи у хворих на екзему в залежності від давності клінічної маніфестації захворювання та у осіб контрольної групи ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі на екзему з давністю клінічної маніфестації, років		Контрольна група ( $n_0=30$ )
	>10 ( $n_2=46$ )	<10 ( $n_1=43$ )	
Лейкоцити, $10^9$ /л	6,31±0,52	6,75±0,75	6,35±0,43
Лімфоцити:			
%	31,24±0,98	30,95±1,12	30,86±1,01
$10^9$ /л	1,97±0,09	2,09±0,12	1,96±0,13
Т-активні лімфоцити:			
%	33,56±0,54* <sup>#</sup>	38,75±0,74*	45,63±1,60
$10^9$ /л	0,66±0,07*	0,81±0,06	0,88±0,09
CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити:			
%	50,51±0,65* <sup>#</sup>	55,24±0,84*	61,83±1,12
$10^9$ /л	1,00±0,061	1,15±0,09	1,21±0,09
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити:			
%	34,72±0,92* <sup>#</sup>	37,59±0,85*	45,37±1,55
$10^9$ /л	0,68±0,061	0,79±0,08	0,88±0,09
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити:			
%	15,79±0,99	15,65±1,05	16,22±0,75
$10^9$ /л	0,31±0,02	0,33±0,03	0,32±0,03
Індекс CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,13±0,11*	2,40±0,19	2,80±0,28
СПЛ, імп/хв	1897,0±208,0* <sup>#</sup>	1234,0±143,0	1211,0±157,0
ІПЛ ФГА, імп/хв	26773,0±2785,0*	30624,0±3384,0	35670,0±3765,0
Індекс стимуляції РБТЛ	14,11±1,13* <sup>#</sup>	24,82±1,54	29,46±1,97

Примітки: 1. СПЛ – спонтанна проліферація лімфоцитів, ІПЛ – індукована.

2.  $p < 0,05$ ; \* у порівнянні з контрольною групою, <sup>#</sup> у порівнянні між групами.

10 років, достовірно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ) від такої в контрольній групі. Спонтанна проліферація лімфоцитів у хворих також була в межах референтних значень ( $p > 0,05$ ).

Порівняльний аналіз показників імунного статусу хворих двох груп дозволив з'ясувати, що зменшення питомої ваги Т-активних, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також показників індукованої проліферації лімфоцитів та індексу стимуляції РБТЛ з ФГА у хворих з давністю клінічної маніфестації понад 10 років було статистично достовірним не тільки по відношенню до референтних значень, але і до відповідних показників хворих з давністю клінічної маніфестації до 10 років. Так, питома вага Т-активних лімфоцитів серед хворих 2-ї групи була на 15,5 % меншою, ніж серед хворих 1-ї групи; CD3<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-клітин – на 9,4 та 8,3 % відповідно. Індекс стимуляції РБТЛ з ФГА у хворих 2-ї групи був на 75,9 % нижчим, ніж у хворих 1-ї групи, і, навпаки, спонтанна бласттрансформація лімфоцитів підсиленою на 65,1 %.

Узагальнюючи результати поглибленого вивчення стану Т-ланцюга імунітету хворих на екзему, слід зазначити, що загальна тенденція характеризується як депресія Т-ланцюга імунітету, однак у хворих 2-ї групи виявлені зміни у Т-ланцюзі носять більш глибокий характер, ніж у хворих 1-ї групи. Отже, для Т-ланцюга імунітету хворих на екзему характерним є зменшення питомої ваги Т-активних лімфоцитів, CD3<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на фоні зменшення їх функціональної активності. Впродовж перебігу захворювання, у період після 10 років з моменту клінічної маніфестації екземи, порушення Т-ланцюга імунітету ускладнюється достовірним зменшенням абсолютної кількості Т-активних лімфоцитів, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і достовірним підсиленням їх спонтанної бласттрансформації.

Аналіз В-ланцюга імунної системи у хворих 2-ї групи показав, що серед них має місце підвищення абсолютної кількості та питомої ваги CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), зменшен-

ня рівня сироваткових IgA та IgM ( $p < 0,05$ ), а також секреторного IgA ( $p < 0,05$ ), табл. 2. Серед 9 хворих 2-ї групи було діагностовано гіпогаммаглобулінемію (загальний вміст усіх класів сироваткових імуноглобулінів був нижче 6,0 г/л).

ного числа та фагоцитарного індексу клітин – [(44,32±1,32) % та 4,78±0,15 проти (62,03±1,90) % та 7,00±0,30 у контролі].

Зміни метаболічної активності клітин, які фагоцитують, серед хворих з давністю клінічної маніфестації 10 років проявляли-

Таблиця 2. Показники В-ланцюга імунної системи у хворих на екзему в залежності від давності клінічної маніфестації захворювання та у осіб контрольної групи ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі на екзему з давністю клінічної маніфестації, років		Контрольна група ( $n_0=30$ )
	>10 ( $n_2=46$ )	<10 років ( $n_1=43$ )	
CD19 <sup>+</sup> -лімфоцити			
%	24,12±0,75* <sup>#</sup>	19,77±1,67	18,07±1,25
10 <sup>9</sup> /л	0,48±0,03* <sup>#</sup>	0,39±0,04	0,35±0,04
IgG, г/л	11,23±0,34	13,02±1,03	12,64±1,22
IgA, г/л	1,46±0,06*	1,73±0,17	1,85±0,23
sIgA, г/л	0,17±0,02* <sup>#</sup>	0,25±0,03	0,27±0,02
IgM, г/л	1,16±0,05* <sup>#</sup>	1,71±0,18	1,86±0,14

Примітки: 1. sIgA – секреторний IgA, інші – сироваткові.

2.  $p < 0,05$ ; \* у порівнянні з контрольною групою, <sup>#</sup> у порівнянні між групами хворих.

У хворих 1-ї групи В-ланцюг імунної системи характеризувався лише тенденцією до збільшення абсолютної кількості та питомої ваги CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p > 0,05$ ) і зменшення рівня сироваткових IgA, IgM і секреторного IgA, однак ця тенденція була статистично не достовірною ( $p > 0,05$ ).

Порівняльний аналіз стану В-ланцюга імунітету хворих двох груп показав, що збільшення CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів на фоні зменшення рівнів сироваткового IgM і секреторного IgA серед хворих 2-ї групи було статистично значущим не тільки по відношенню до осіб контрольної групи, але й до хворих 1-ї групи. Серед хворих 2-ї групи абсолютне та відносне збільшення вмісту CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів було підвищеним на 33,5 та на 37,1 % у порівнянні з хворими 1-ї групи. Рівень сироваткового IgM серед хворих 2-ї групи нижче на 21,08 %, а секреторного IgA – на 37,0 % у порівнянні з їх рівнем у хворих 1-ї групи.

Таким чином, характерним для В-ланцюга імунної системи хворих на екзему з давністю клінічної маніфестації понад 10 років є збільшення абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів на тлі зменшення вмісту сироваткових IgA, IgM та секреторного IgA. Слід також зазначити, що структурно-функціональні порушення В-ланцюга імунітету в два рази частіше реєструвались серед хворих цієї групи.

Фагоцитарний ланцюг імунітету хворих на екзему 2-ї групи (табл. 3) характеризується достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням фагоцитар-

ся достовірним ( $p < 0,05$ ) збільшенням спонтанного НСТ-тесту (тесту відновлення нітросинього тетразолію) на фоні практично незмінного показника індукованого НСТ-тесту, що супроводжувалося зменшенням на 27,7 % індексу стимуляції НСТ (табл. 3).

Серед хворих з давністю клінічної маніфестації до 10 років зміни на рівні фагоцитарного ланцюга імунітету проявлялись достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу клітин на фоні достовірного ( $p < 0,05$ ) зменшення рівня спонтанного НСТ-тесту і тенденції зменшення індукованого НСТ-тесту у порівнянні з контролем ( $p > 0,05$ ).

Порівняльний аналіз показників фагоцитарного ланцюга хворих 2-ї та 1-ї груп показав, що зниження фагоцитарного числа клітин зустрічається однаково часто серед хворих обох груп (у 11,0 та 10,0 % хворих відповідно). Водночас і зменшення фагоцитарного індексу серед хворих обох груп реєструвалось з однаковою частотою (20,0 та 18,0 % відповідно), однак глибина цих порушень була більш виразною серед хворих 2-ї групи (табл. 3). Так, середнє значення фагоцитарного числа у хворих 2-ї групи було знижено на 14,3 %, а фагоцитарний індекс – на 6,1 % відносно показників хворих 1-ї групи. Слід також зазначити, що зниження середнього показника фагоцитарного числа у хворих 2-ї групи було достовірним як у відношенні до контрольної групи, так і до хворих 1-ї групи.



Таблиця 3. Показники фагоцитарного ланцюга імунної системи у хворих на екзему в залежності від давності клінічної маніфестації захворювання та у осіб контрольної групи ( $M \pm t$ )

Показник	Хворі на екзему з давністю клінічної маніфестації, років		Контрольна група ( $n_0=30$ )
	>10 ( $n_2=46$ )	<10 ( $n_1=43$ )	
НСТ-тест спонтанний, %	21,21±0,49* <sup>#</sup>	12,42±1,35*	17,71±1,40
НСТ-тест індукований, %	25,10±0,62	20,22±0,89	25,32±1,27
Індекс стимуляції (НСТ)	1,12±0,04* <sup>#</sup>	1,63±0,07	1,43±0,11
Фагоцитарне число, %	44,32±1,32* <sup>#</sup>	50,65±1,52*	62,03±1,90
Фагоцитарний індекс	4,78±0,15*	5,07±0,21*	7,00±0,30

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* у порівнянні з контрольною групою, <sup>#</sup> у порівнянні між групами хворих.

При дослідженні рівнів киснезалежної метаболічної активності лейкоцитів з'ясовано, що зміни цього показника визначаються тривалістю перебігу екземи (виявлені у 32,0 % хворих 2-ї групи, тоді як серед хворих 1-ї – у 18,0 %). Важливим є те, що зміни метаболічної активності лейкоцитів серед хворих двох порівнюваних груп мали різноспрямований характер.

І якщо для хворих 2-ї групи збільшення показника спонтанного НСТ-тесту відбувалося на фоні нормальних значень індукованого НСТ-тесту при одночасному зменшенні індексу стимуляції НСТ-тесту, то метаболічна активність лейкоцитів хворих 1-ї групи, навпаки, характеризувалась зниженням показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту на фоні референтних значень індексу стимуляції НСТ-тесту.

Отже, фагоцитарний ланцюг імунітету хворих на екзему 2-ї групи характеризується зниженням фагоцитарної активності клітин на фоні активації їх киснезалежного метаболізму. Серед хворих 1-ї групи зниження фагоцитарної активності лейкоцитів було менш виразним і супроводжувалося зниженням їхньої метаболічної активності.

Серед хворих з давністю клінічної маніфестації екземи понад 10 років практично в три рази частіше реєструється наявність іму-

нодефіцитних станів, ніж у ранньому періоді, виразність цих порушень також достовірно більша.

### Висновки

1. Характерним для хворих з тривалим перебігом екземи є депресія Т-ланцюга імунної системи, яка супроводжується зниженням рівня сироваткових IgA, IgM та секреторного IgA.

2. Удосконалення діагностики імунних розладів і оцінки тяжкості перебігу екземи може базуватися на застосуванні імунорегуляторного індексу в якості узагальненого показника з урахуванням клінічних проявів захворювання; результати щодо співвідношення рівнів показників стану імунної системи в залежності від давності клінічної маніфестації можуть бути прогностичною базою для розробки алгоритмів клініко-імунологічної діагностики перебігу екземи.

3. Принципи удосконалення лікування хворих на екзему повинні ґрунтуватися на спрямованому впливі та застосуванні ендогенних індукторів інтерферону.

4. Оцінку клінічної ефективності комплексного лікування необхідно виконувати з урахуванням інформативних показників функціонального стану Т-, В- та фагоцитарного ланцюгів імунної системи хворих на екзему.

### Список літератури

1. Дацук А.М., Питенько Н.Н. Псориаз как коллагеновая болезнь. Харьков: Основа, 1993. 168 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Л. Йегера. М.: Медицина, 1990. 528 с.
3. Чердеев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В-систем иммунитета. Общие вопросы. Сер. Иммунология 1976; 74: 26–28.
4. Кэтли Д., Райкундалиа Ч. Иммуноферментный анализ: Антитела. Методы. М.: Мир, 1991. Кн. 2: 152–238.
5. Петрович М.Л., Данилович М.И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики. М.: Наука, 1988. 410 с.
6. Шкляр С.П. Принципы и опыт информационного моделирования этиопатогенетических звеньев хронических заболеваний: Подготовка специалистов к работе в условиях открытых и компьютерных интегрированных технологий. Харьков: Изд. ХГАКУ, 1996: 169–176.

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ В КОНТЕКСТЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ****А.Н. Беловол**

Изучены особенности Т-, В- и фагоцитарного звеньев иммунитета 89 больных экземой и 20 лиц контрольной группы. Доказано существование нарушений иммунологического профиля, связанных с давностью клинической манифестации экземы; определены характерные иммунологические нарушения, исследованы их структурно-функциональные взаимосвязи и предложены пути их дифференцированной коррекции.

**Ключевые слова:** экзема, иммунологическая гетерогенность, ранняя диагностика, усовершенствование лечения.

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH ECZEMA: PERFECTION OF EARLY DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL CORRECTION****А.М. Belovol**

Peculiarities of T-, B- and phagocytic links of immunity of 89 patients with eczema and 20 people of the control group have been investigated. Presence of disturbances of immune profile, connected with remoteness of eczema clinical manifestation has been proven; specific immune disturbances have been determined, their structural and functional correlations have been studied and ways of differential correction in patients with eczema have been introduced.

**Key words:** eczema, immune heterogeneity, early diagnostics, perfection of treatment.

Поступила 14.01.05

## ПЕДІАТРІЯ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
НЕКОТОРЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ АНТИГЕНОВ  
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ*В.Г. Чернуский**Харьковский государственный медицинский университет*

Липополисахаридные антигены из межклеточной соединительной ткани бронхолегочных структур, полученные от случайно погибших детей, обладают более высокой специфичностью по сравнению с белковыми антигенами и позволяют идентифицировать морфологические изменения в бронхолегочной системе, степень тяжести течения и осуществлять контроль эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, липополисахаридные антигены, белковые антигены, аутоантитела, аутоиммунный процесс.*

Согласно Международному консенсусу по бронхиальной астме данное заболевание у детей представляет собой хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе, основную роль в котором отводят аутоиммунным процессам [1, 2]. В последнее время интенсивно ведутся исследования по разработке и использованию при бронхиальной астме (БА) у детей диагностикомов, полученных из различных клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы [3, 4].

На первом этапе выполнялись испытания на антигенную и аллергенную активность гомогенатов тканей бронхолегочных структур, показавшие, что в связи с многокомпонентностью гомогенаты способны отражать весь спектр аутоиммунных нарушений при БА у детей. В то же время именно многокомпонентность гомогенатов не позволяет четко идентифицировать характер морфологических изменений при БА у детей. Использование с диагностической целью комплексного антигена, по-видимому, строго ограничено альтернативной стадией воспалительного процесса, так как БА у детей в своем морфологическом развитии не сопровождается прогрессивными деструктивными изменениями бронхолегочных структур. Использование гомогенатов оказалось ниже пороговых диагностических значений.

Следующим этапом в развитии рассматриваемого направления иммунодиагностики БА у детей явилось получение антигенов белковой природы из бронхолегочных структур. Избирательное изучение белков как препа-

ратов, позволяющих объективно диагностировать БА и проводить дифференциальную диагностику степени тяжести течения заболевания, обосновывается тем, что в силу особенностей химико-биологических свойств белки способны выступать в иммунологических реакциях в качестве высокоспецифичных антигенов и аллергенов [3, 4].

Одним из перспективных направлений совершенствовании иммунодиагностики БА в последнее время признано создание тканевых антигенов из структур бронхолегочной системы и их использование в диагностических тестах с целью выявления тонких нарушений в структуре бронхолегочной системы при развитии данного заболевания.

Каждая ткань организма обладает исключительно широким набором белков, характеризующих ее видовую, органную и индивидуальную специфичность. Из этого следует, что удовлетворительные диагностические результаты могут быть получены лишь при условии выделения индивидуальных белков, характерных для поражения определенных компонентов бронхолегочных структур.

В исследованиях на диагностическую состоятельность были испытаны белковые антигены, экстрагированные из бронхолегочных структур водно-солевым методом. Общеизвестным недостатком этого метода является неспособность выделять из биологического субстрата индивидуальные белки. В сферу его экстрагирующего действия попадают разнообразные белки с определенными

ми физико-химическими свойствами. Испытание водно-солевых экстрактов белков из бронхолегочных структур показало их низкую активность и отрицательную способность выявлять широкий спектр иммунных преципитинов, антигенно адекватных различным клеточно-тканевым элементам бронхолегочных структур.

В дальнейших исследованиях был принят принцип фракционного выделения белковых антигенов из клеток слизистой бронхов. При этом на диагностическую состоятельность испытаны микросомы, ядра, митохондрии и супернатант клеток слизистой бронхов [3].

Данные результатов испытаний белковых антигенов из структур клеток слизистой бронхов при анализе в иммунологических тестах оказались малоинформативными и диагностически значимыми при БА у детей.

Анализ литературных данных показал, что БА у детей преимущественно характеризуется продуктивным типом вялотекущего, рецидивирующего воспаления, то есть не сопровождается выраженной альтерацией клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. Отсутствие иммунологически значимой деструкции клеточных элементов бронхолегочной системы предопределяет сниженную диагностическую ценность аллергенов, полученных из различных клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. В то же время следует учитывать, что патогенез БА у детей патоморфологически выражается прогрессирующей заместительной реакцией воспалительно-измененных элементов соединительной ткани бронхолегочной системы [2].

Если принять правомерность такого подхода, то можно прийти к предположению о том, что объективная диагностика БА у детей может осуществляться с использованием тканевых аллергенов, изготовленных не из структуры клеток слизистой бронхов, а из элементов соединительной ткани бронхолегочной системы. В обоснование такого подхода можно привести общеизвестные данные о том, что любая пролиферация в организме, характеризующаяся в мультипликации дисфункциональными параметрами, закономерно попадает под иммунологический контроль организма. Это означает, что диагностикумы, полученные из соединительной стромы бронхолегочных структур, должны объективно открывать аутоиммунные реакции организма, направленные на купирование продуктивного воспаления в бронхолегочной системе.

С учетом изложенного можно считать перспективным проведение исследований по совершенствованию диагностики БА у детей

с использованием липополисахаридных комплексов, извлеченных из структуры межклеточной соединительной ткани бронхолегочной системы.

Целью настоящей работы явилось изучение диагностической эффективности белковых и липополисахаридных антигенов из клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы у детей, больных БА.

**Материал и методы.** Проведены клинико-иммунологические исследования у 117 детей, больных БА, в возрасте от 3 до 14 лет. Из них с неатопической формой БА – 35 детей, со смешанной – 30, с атопической – 32, с острым обструктивным бронхитом (ООБ) – 20. Контрольную группу составили 15 здоровых детей.

Для выяснения роли аутоиммунного процесса в развитии и прогрессировании БА у детей использован метод количественного определения аутоантител к белковым и специфическим липополисахаридным антигенам из клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы в фотометрической реакции иммунных агрегатов В.В. Квирикадзе с соавт. [4].

Антигенным материалом для исследования служили секционные образцы бронхолегочной системы от случайно погибших детей. В качестве тканевых антигенов использовали супернатанты, микросомы, ядра, митохондрии, полученные из водно-солевых экстрактов клеток слизистой бронхов. Антигенную активность тканевых антигенов устанавливали по количественному определению белка.

Показателем аутоиммунного статуса у детей, больных БА, является наличие сывороточных аутоантител, титр которых пропорционален выраженности патологических изменений в данной системе. Поэтому в первой серии исследований для выявления бронхолегочных аутоантител был использован метод преципитации в геле по Оухтерлони. Однако низкая чувствительность данного метода не позволила каким-либо образом охарактеризовать преципитогенные свойства испытуемых диагностикумов. В этой связи в следующей серии исследований нами был применен один из наиболее высокочувствительных иммунологических методов – реакция пассивной гемагглютинации.

**Результаты и их обсуждение.** Несмотря на многоплановое диагностическое применение тканевых антигенов при оценке клинических форм и степеней тяжести течения БА, надо полагать, что они способны прежде всего открывать аутоиммунные реакции, сопутствующие или определяющие патогенез заболевания.

Результаты проведенных исследований с использованием сыворотки крови детей, больных БА и острым обструктивным бронхитом (ООБ), показали, что полученные диагностикумы характеризуются слабовыраженными преципитогенными свойствами, вследствие чего принципиально не могут быть использованы в реакции пассивной гемагглютинации для диагностических целей (табл. 1). Об этом прежде всего свидетельствует низкий процент положительно реагирующих среди детей, больных как ООБ, так и БА (29,7–58,1 %). Установлено, что для двух из четырех испытуемых диагностикумов (антигенов ядерной субстанции и митохондрий) клеток слизистой бронхов частота положительных результатов с сывороткой крови здоровых детей (контрольная группа) была значительно выше, чем у детей, больных БА (табл. 1).

Щегой собой супернатанты и митохондрии клеток слизистой бронхов, все остальные антигены отличались и в реакции пассивной гемагглютинации крайне низкой антигенной активностью, обеспечивая положительный результат (1 : 0,87–1 : 1,38), что полностью исключает их диагностическую значимость. Установлено, что диагностикумы данной группы, химически представленные белковыми компонентами, по антигенной активности существенно не различаются между собой у детей, больных БА и ООБ (табл. 1). Это также отрицательно сказывается на возможности их целевого использования. На антигены супернатанта и митохондрий клеток слизистой бронхов в реакции пассивной гемагглютинации с сыворотками крови детей, больных БА и ООБ, определялись аутоантитела в следующих титрах: супернатанты – 1 : 68,7–1 : 101,2; митохондрии – 1 : 58,9–

Таблица 1. Уровень специфической активности антигенов клеток слизистой бронхов при бронхиальной астме у детей

Бронхолегочные антигены	Контрольная группа (n=15)	Клинические формы БА			
		неатопическая (n=35)	смешанная (n=30)	атопическая (n=32)	острый обструктивный бронхит (n=20)
Супернатанты:					
%	–	54,6	50,2	56,8	29,7
(M±m)	0	1:101,2±17,5*	1:84,2±20,3*	1:75,3±19,7*	1:68,7±38,4 <sup>#</sup>
Микросомы:					
%	23,7	32,5	37,9	35,6	28,4
(M±m)	1:0,96±0,89	1:1,24±0,19*	1:1,08±0,21*	1:0,96±0,18*	1:0,87±0,47 <sup>#</sup>
Ядра:					
%	63	45,2	43,7	46,3	40,7
(M±m)	1:3,74±1,98	1:1,68±0,41*	1:1,94±0,52*	1:1,57±0,43*	1:1,38±0,67 <sup>#</sup>
Митохондрии:					
%	100	57,4	56,2	58,1	54,6
(M±m)	1:122,3±63,2	1:68,7±20,0*	1:82,4±19,6*	1:69,5±17,2*	1:58,9±36,4 <sup>#</sup>

Примечания: 1. Контрольную группу составили здоровые дети, обследованные в организованном коллективе.

2. \* p<0,05, # p>0,05.

Сопоставление данных клинико-лабораторного обследования детей (клинический анализ крови, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, иммунограммы), позволившее исключить наличие БА у детей контрольной группы, дает основание заключить, что изучаемые антигены из клеток слизистой бронхов не обладают способностью в серологических реакциях открывать аутоиммунные нарушения у детей, больных как БА, так и ООБ. Следует подчеркнуть, что за исключением диагностикума, представляю-

щего собой супернатанты и митохондрии клеток слизистой бронхов, все остальные антигены отличались и в реакции пассивной гемагглютинации крайне низкой антигенной активностью, обеспечивая положительный результат (1 : 0,87–1 : 1,38), что полностью исключает их диагностическую значимость. Установлено, что диагностикумы данной группы, химически представленные белковыми компонентами, по антигенной активности существенно не различаются между собой у детей, больных БА и ООБ (табл. 1). Это также отрицательно сказывается на возможности их целевого использования. На антигены супернатанта и митохондрий клеток слизистой бронхов в реакции пассивной гемагглютинации с сыворотками крови детей, больных БА и ООБ, определялись аутоантитела в следующих титрах: супернатанты – 1 : 68,7–1 : 101,2; митохондрии – 1 : 58,9–

Наличие положительных результатов у клинически здоровых детей при постановке реакции пассивной гемагглютинации с тканевыми антигенами, очевидно, нуждается в объяснении. Можно думать, что аутоантитела, выявляемые с использованием тканевых антигенов, относятся к группе так называемых нормальных (физиологических) аутоантител, регулирующих основные проявления морфофункции бронхиального дерева в условиях физиологической нормы. Тогда снижение титров этих аутоантител при БА и ООБ у детей, по-видимому, можно расценить как индикацию снижения общей иммунологической реактивности организма и развития вторичного иммунодефицитного состояния. Низкая диагностическая способность испытанных антигенов из клеток слизистой бронхов в реакции пассивной гемагглютинации, очевидно, связана с тем, что БА у детей представляет собой хронический неспецифический воспалительный процесс, который формируется на основе первоначальных изменений в межзачаточной строме бронхолегочной системы.

Клеточные элементы соединительной ткани ответственны за развитие воспалительного процесса, являющегося неспецифической реакцией организма, направленной на локализацию и элиминацию повреждающего фактора. От адекватности реактивного ответа элементов межзачаточной соединительной ткани и ее рыхлых структур (микро-, макрофаги, эозинофилы, лимфоциты)

принципиально зависит и характер формирующихся иммунологических сдвигов, то есть они могут выражаться иммунологически целесообразно или формировать вторичные иммунопатологические состояния, в основе которых находится регулирующее влияние иммунологической системы на избыточную пролиферацию активированных клеток соединительнотканых элементов бронхолегочной системы.

Особенности развития БА у детей можно иммунологически выявить посредством использования в соответствующих тестах тканевых антигенов, полученных из межзачаточной соединительнотканной стромы бронхолегочной системы. Согласно данным [3] элементы межзачаточной стромы человека отличаются строгой антигенной и химической специфичностью.

Были испытаны антигены трахеи, бронхов и легочной ткани, полученные из межзачаточной соединительной ткани данных структур бронхолегочной системы. Антигены были представлены липополисахаридами. Белки в составе антигенных препаратов отсутствовали, пептиды определялись лишь в виде следов. Этот диагностикум использовали в реакции количественного определения иммунных агрегатов в сыворотке крови детей, больных БА.

Иммунологическое обследование показало, что липополисахаридные антигены трахеи, бронхов и легких, в отличие от белковых антигенов клеточных структур слизи-

Таблица 2. Активность бронхолегочных антигенов в реакциях количественного определения аутоантител в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в период обострения ( $M \pm m$ )

Бронхолегочные антигены	Контрольная группа (n=15)	Клинические формы БА			
		неатопическая (n=35)	смешанная (n=30)	атопическая (n=32)	острый обструктивный бронхит (n=20)
Белковые антигены					
Супернатанты	0,032±0,006	0,067±0,026	0,092±0,023	0,069±0,019	0,054±0,012
Микросомы	0,025±0,004	0,032±0,007	0,028±0,008	0,032±0,007	0,034±0,009
Ядра	0,027±0,002	0,033±0,010	0,030±0,005	0,031±0,009	0,034±0,010
Митохондрии	0,048±0,009	0,059±0,014	0,061±0,010	0,067±0,018	0,052±0,006
Липополисахаридные антигены					
Трахеи	0,030±0,007	0,110±0,021	0,233±0,036	0,096±0,012	0,098±0,013
Бронхов	0,028±0,003	0,271±0,038	0,303±0,047	0,197±0,016	0,107±0,015
Легких	0,043±0,006	0,306±0,042	0,280±0,039	0,305±0,043	0,072±0,008

Примечания: 1.  $Q_0 = 0,0004 - 0,1016$  – отрицательная реакция;  $Q_0 = 0,1634 - 0,6411$  – положительная;  $Q_0 = 0,1017 - 0,1633$  – слабо положительная;  $Q_0 = 0,6412 - 1,4248$  – резко положительная.

2.  $p < 0,05$ .

стой бронхов, обладали высокой антигенной активностью и способностью выявлять дифференциально-диагностические различия клинических форм БА у детей (табл. 2).

Таким образом, все клинические формы БА у детей характеризуются как иммунопатологический процесс, сформированный на основе первоначальных воспалительных изменений в бронхолегочной системе, индуктивно предопределенных различными, в том числе инфекционно-аллергическими факторами.

Патогенетическую характеристику БА определяет продуктивный тип рецидивирующей воспалительной реакции, проявляющийся активацией и нерегулируемой пролиферацией элементов межуточной соединительной стромы бронхолегочных структур. Поэтому основной спектр иммунологических и иммунопатологических реакций при БА у детей имеет четкую антигенную зависимость от воспалительно активированной межуточной стромы бронхолегочной системы. Изменения со стороны клеточных структур слизистой бронхов не отличаются антигенной специфичностью. Поэтому бронхолегочные антигены белковой природы, полученные из различных структур клеток слизистой бронхов, как правило, не способны объективно определять степень присутствующих иммунопатологических нарушений при БА у детей.

#### Список литературы

1. Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Национальный институт кардиологии, пульмонологии и гематологии. Национальный институт здравоохранения. Бетесда. Мериленд 20892, публ. № 92–3091, март 1992. Пульмонология. Приложение, 1996. 166 с.
2. Беклемешев Н.Д. Иммунология и иммунорегуляция. М.: Медицина, 1986. 256 с.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 271 с.
4. Количественное определение антител в крови: Метод. рекомендации. Сост.: В.В. Квирикадзе, Ю.Л. Захарин, Т.В. Калададзе и др. МЗ СССР, ГНССК им. Тарасевича. М., 1984: 1–9.

#### ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ АНТИГЕНІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

*В.Г. Чернуський*

Ліпополісахаридні антигени з міжуточної сполучної тканини бронхолегеневих структур, отримані від випадково загинувших дітей, мають більш високу специфічність у порівнянні з білковими антигенами, що дозволяє ідентифікувати морфологічні зрушення в бронхолегеневій системі, ступінь тяжкості течії та проводити контроль ефективності терапії.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ліпополісахаридні антигени, аутоантитіла, аутоімунний процес.

#### DIAGNOSTIC EFFICACY OF SOME BRONCHOPULMONARY ANTIGENS IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

*V.G. Chernusky*

Lipopolysaccharide antigens from the intercellular connective tissue of bronchopulmonary structures of the children who died occasionally have a higher specificity, if compared with protein antigens, and make it possible to identify morphological changes in the bronchopulmonary system, a degree of severity of the course and exercise control over efficacy of the therapy given.

**Key words:** bronchial asthma, lipopolysaccharide antigens, protein antigens, autoantibodies, autoimmune process.

Поступила 13.04.04

## ВОПРОСЫ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ КРУПОВ У ДЕТЕЙ

*С.В. Кузнецов, Т.Г. Вовк, А.Н. Татаркина, А.А. Мешков\*,  
Л.Я. Манжела\*, Е.Н. Шевченко\*, Н.Л. Хамхидько\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\*Харьковская областная детская инфекционная клиническая больница*

Приведены результаты клинико-иммунологического обследования детей, больных вирусными крупами. Установлено, что включение препарата «Лисобакт» в комплексную терапию обеспечивает скорейшее клинико-лабораторное выздоровление больных и сокращение сроков их пребывания в стационаре, что обусловлено активацией иммунобиологических сил детского организма.

**Ключевые слова:** дети, вирусные крупы, иммунитет, лечение.

Круп – широко распространенное патологическое состояние, наиболее часто развивающееся на фоне респираторных вирусных заболеваний [1–3]. В доступной литературе достаточно ярко освещены вопросы этиологии, классификации, семиотики крупа у детей [4, 5]. Однако вопросы патогенеза требуют дальнейшего изучения.

Известно, что пусковым механизмом вирусного крупа чаще являются вирусы парагриппа, запускающие каскад воспалительных и иммунопатологических реакций, обуславливающих дальнейшую манифестацию и поддержание патологического процесса в гортани [2, 4]. В реализации иммунопатологических реакций немаловажную роль играет бактериальная флора, населяющая верхние дыхательные пути макроорганизма [2, 5]. В этой связи, по-видимому, включение в комплексную терапию вирусных крупов фармакологических средств иммуноотропного и дезинфицирующего действия является теоретически обоснованным. Вместе с тем исследований в данном направлении явно недостаточно, а результаты их весьма противоречивы.

В последние годы на фармакопейном рынке Украины появилось много отечественных и зарубежных фармацевтических средств, обладающих одновременно противовоспалительным, иммуноотропным и репаративным эффектом. Одним из таких препаратов является «Лисобакт». Однако сведений о его терапевтической ценности при вирусных крупах у детей в доступной литературе нами не найдено.

Целью исследования было определение эффективности использования препарата «Лисобакт» в комплексной терапии вирус-

ных крупов у детей на основе анализа клинико-иммунологических параметров больных.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 43 ребенка в возрасте одного–трех лет, больных острыми респираторными инфекциями с синдромом крупа II степени. Диагноз ставился на основе результатов анализа клинико-anamnestических, эпидемиологических данных больных, результатов бактериологического и вирусологического исследования смывов из носо- и ротоглотки, а также параклинического лабораторного исследования.

У всех детей в динамике заболевания (острый период и период ранней реконвалесценции) определялись уровень иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) сыворотки крови и количественное содержание секреторного IgA в трахеобронхиальном секрете методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. (1965).

Больные были разделены на две группы: 1-я (19 детей) получала традиционное лечение, включавшее аэро-, физиопроцедуры, использование седативных, спазмолитических, муколитических средств, витамины; 2-я (24 ребенка) – кроме традиционного лечения, Лисобакт в возрастной дозировке. Антибиотики наблюдавшимся больным не назначали. Группы были сопоставимы по возрасту, преморбидному фону, этиологии и тяжести заболевания, клинической форме крупа, слагаемым лечения.

**Результаты и их обсуждение.** У всех детей заболевание начиналось внезапно с повышения температуры тела до субфебрильных цифр (37,3–37,8 °С), появления «лающего» кашля, инспираторной одышки с по-



степенным вовлечением в акт дыхания вспомогательной мускулатуры, беспокойства. При поступлении детей в стационар указанные симптомы прослеживались достаточно отчетливо. Аускультативно удавалось выявить жесткое дыхание над всей поверхностью легких больных без наличия признаков пневмонии. Определялись тахикардия, приглушенность сердечных тонов. В периферической крови заболевших отмечались нормоцитоз, увеличение СОЭ. У 9 детей при исследовании смывов из носо-, ротоглотки выявлены антиген аденовируса, у 16 – его сочетание с антигеном парагриппа, у 18 – парагриппозный антиген. Вместе с тем бактериологический анализ того же материала показал наличие в нем у 6 больных стафилококка, у 11 – стрептококка, у 8 – их сочетания, у 3 – клебсиеллы. Количественное содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови детей, секреторного иммуноглобулина А в трахеобронхиальном секрете в остром периоде заболевания не имело существенных отличий от общепринятой возрастной нормы ( $p > 0,05$ ).

В динамике практически у всех больных состояние улучшилось, температура тела снизилась до физиологической на 2-е сутки патологического процесса. Кашель купирован с помощью традиционной терапии к  $(6,11 \pm 0,38)$  дню, при включении в комплексное лечение Лисобакта – к  $(4,26 \pm 0,31)$  дню ( $p < 0,05$ ). Одышка исчезла на  $(5,02 \pm 0,33)$  и  $(3,63 \pm 0,40)$  дни соответственно ( $p < 0,05$ ). Общее состояние, сон, аппетит, поведение детей сравниваемых групп нормализовались в различные сроки: 1-й – на  $(4,92 \pm 0,43)$  сут, 2-й – на  $(3,88 \pm 0,67)$  сут от момента манифестации клинических симптомов болезни. Поэтому длительность пребывания больных в стационаре была различной: детей с традиционно используемой в клинике терапией –  $(7,84 \pm 0,67)$  дней, больных, в лечении которых использовали Лисобакт, –  $(5,36 \pm 0,57)$  дней ( $p < 0,05$ ).

Достоверных различий в показателях гемограммы периферической крови детей сопоставляемых групп не было, отмечено лишь сохранение незначительного увеличе-

ния СОЭ в периоде ранней реконвалесценции у небольшого числа больных.

Вирусологическое и бактериологическое исследование носо-, ротоглоточных смывов показало отсутствие антигенов вирусов и наличие у трех больных 1-й группы стафилококка. Отсутствие у детей 2-й группы ранее выявленных у них бактерий свидетельствовало о позитивном санирующем эффекте Лисобакта.

По мере выздоровления больных в сыворотке их крови нарастал уровень иммуноглобулинов всех классов, с достоверной разницей показателей содержания IgM и IgA острого периода и периода ранней реконвалесценции ( $p < 0,05$ ). Однако увеличение уровней IgM и IgA было более существенным у детей, получавших дополнительно к терапии препарат «Лисобакт» ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика и различие в показателях отмечены у больных и в количественном содержании IgA в трахеобронхиальном секрете ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, использование препарата «Лисобакт» в комплексной терапии детей, больных вирусным крупом, способствует скорейшему купированию клинических симптомов заболевания, по-видимому, за счет санирующего эффекта фармакологического средства и повышения им уровня активности иммунных механизмов макроорганизма.

#### Выводы

1. Включение препарата «Лисобакт» в комплексную терапию детей, больных вирусными крупами, способствует скорейшему достижению клинко-лабораторного их выздоровления и сокращению сроков пребывания в стационаре.

2. Использование Лисобакта в лечении вирусных крупов обеспечивает более высокий уровень иммуноглобулинового ответа организма детей.

3. Доступность, простота применения, отсутствие побочных реакций и выраженная терапевтическая эффективность Лисобакта при вирусных крупах у детей позволяют рекомендовать его к широкому использованию в практическом здравоохранении.

#### Список литературы

1. Комаровский Е.О. Вирусный круп у детей. Харьков: Фолио, 1993. 397 с.
2. Митин Ю.В., Балмасов И.П., Кравец Л.А. и др. Роль вирусов и бактерий в формировании клинко-острого ларинготрахеита. Вестник оториноларинголог. 1996; 5: 40–44.
3. Benjamin B. Anaesthesia by laryngoscopy. Ann. Otol. 1997; 93, 4: 338–342.
4. Митин Ю.В. Острый ларинготрахеит у детей. М.: Медицина, 1986. 206 с.
5. Korreh C., Frand M., Barzilay et al. Corticosteroid treatment of laryngotracheitis spasmodic croup in children. Amer. J. Dis. Child. 1993; 187, 10: 941–944.

## ПИТАННЯ ІМУНОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ КРУПІВ У ДІТЕЙ

*С.В. Кузнецов, Т.Г. Вовк, А.М. Татаркіна, О.А. Мешков, Л.Я. Манжела, Е.М. Шевченко, Н.Л. Хамхідько*

Наведено результати клініко-імунологічного дослідження дітей, хворих на вірусні крупи. Встановлено, що включення препарату «Лісобакт» до комплексної терапії веде до скорочення строків клініко-лабораторного одужання хворих і перебування їх у стаціонарі внаслідок активації імунобіологічних сил дитячого організму.

**Ключові слова:** діти, вірусний круп, імунітет, лікування.

## PROBLEMS OF IMMUNOTROPIC THERAPY OF VIRAL CROUPS AT CHILDREN

*S.V. Kuznetsov, T.G. Vovk, A.N. Tatarkina, A.A. Meschkov, L.Ya. Manzela, E.N. Shevchenko, N.L. Khamhidko*

Results of clinic-immunological inspections of children sick of virus croup are conducted. It is established, that inclusion of preparation Lisobact in complex therapy provides the prompt clinical and laboratory recovery of patients and reduction of terms of their stay in a hospital that is caused by activation of immunobiological forces of a children's organism.

**Key words:** children, viral croup, immunity, treatment.

Поступила 20.11.03

## ІМУНОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСУДАТИВНОЇ ФОРМИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

*В.А. Клименко, І.В. Сорокіна*

*Харківський державний медичний університет*

Розроблена й описана методика малотравматичної обережної пункційної біопсії шкіри у дітей. Надана імуноморфологічна характеристика ексудативної форми atopічного дерматиту. Визначена кількість головних клонів імунних клітин (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE та C-3 фракції комплементу) в лімфомакрофагальних інфільтратах шкіри при ексудативній формі atopічного дерматиту.

**Ключові слова:** діти, atopічний дерматит, шкіра, біопсія, імуноморфологія.

Проблема atopічного дерматиту є актуальною проблемою педіатрії на сучасному етапі у зв'язку з великою розповсюдженістю захворювання, складністю та неоднозначністю патогенетичних механізмів, недостатньою ефективністю загальноприйнятої терапії [1, 2]. В типових випадках діагностика atopічного дерматиту не викликає труднощів. У практиці використовуються критерії, запропоновані авторами [3]. Але у ряді випадків – при нетиповому перебігу хвороби, наявності ускладнень, самолікуванні, тривалому застосуванні фармакологічних засобів – єдиним методом встановлення вірного діагнозу є біопсія шкіри. Крім того, біопсія дозволяє встановити ранні морфологічні зміни в шкірі, коли клінічні прояви ще відсутні, через спроможність компенсаторних процесів. Біопсія дозволяє об'єктивувати важкість хвороби, що має значення для призначення терапії та прогнозу. Згідно з наказом № 454/471/516 від 8.11.2001 р. «Затвердження медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 16 років»

(розділ VIII, п. 1.3) при тяжкому невинно рецидивуючому перебігу atopічного дерматиту для встановлення інвалідності біопсія є обов'язковим методом дослідження. Сьогодні в більшості клінік України і Росії біопсія проводиться операційним (інцизійним) методом за допомогою циркулярного ножа [4–6]. Але даний метод мало припустимий при дослідженні дитини, хворої на atopічний дерматит, бо потребує проведення анестезії, що підвищує ризик алергійних ускладнень, залишає велику ушкоджену поверхню, що небажано при алергійному ураженні шкіри, коли є зниженими місцеві репараційні, протизапальні та захисні властивості. Тому метою дослідження була розробка методики малотравматичної обережної пункційної біопсії шкіри у дітей, апробація методів імуноморфологічного дослідження на мікробіоптатах шкіри і встановлення імуноморфологічних властивостей ексудативної форми atopічного дерматиту у дітей.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходилось 12 хворих на ексудативну форму atopічного дерматиту у стадії загострен-

ня, віком від 1,5 до 5 років, що перебували на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ № 1 м. Харкова. При верифікації діагнозу застосовували діагностичні критерії J. Hanifin, G. Rajka [3] та класифікацію, створену на основі рекомендацій О.І. Ласиці та Російського консенсусу з atopічного дерматиту (2000). Біоптати шкіри отримано з вогнищ ураження шляхом обережної пункційної біопсії. Контрольне дослідження проведено на двох біоптатах шкіри дітей без клінічних прояв atopії. Шматочки шкіри фіксували в 10% -вому нейтральному формаліні, заливали в целоїдин-парафін, після спиртової проводки виготовляли зрізи товщиною 5–6 мкм. Зрізи досліджували гістологічними методами: фарбували гематоксиліном і еозин, пікрофуксином по ван Гізон, по Малорі; гістохімічними – мукополісахариди ідентифікували PAS-реакцією з контролем амілазою, плазматичне просочування виявляли реакцією Реґо, РНП визначали реакцією Браше (контроль кристалічною рибонуклеазою), а ДНП – реакцією Фельгена–Россенбека (контроль – гідроз з HCl) [7, 8]. Імуноморфологічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм непрямим методом Кунса за методикою Brosman [9]. Імунні клітини диференціювали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до різних типів клітин фірми Novocastra Laboratories Ltd. (Великобританія). Використовували антитіла CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE та C-3 фракції комплементу. В якості люмінесцентної мітки використовували F(ab)-2 – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. При трактуванні результатів дослідження з моноклональними антитілами користувалися рекомендаціями 6-ї Міжнародної конференції по диференційованим антигенам лейкоцитів людини (Кобе, Японія, 1996). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 з використанням світлофільтрів ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

**Результати та їх обговорення.** При проведенні біопсії шкіри застосовували голки UNICUT фірми C.R. BARD, INK (США). Згідно з інструкцією голки призначені для черезшкірної біопсії внутрішніх органів. Голка складається з зовнішньої канюлі і стилета з розташованою на кінці зазубиною для взяття зразка тканини. На кафедрі дитячих хвороб спільно з кафедрою патанатомії ХДМУ розроблена методика застосування даних голок для отримання біоптатів шкіри у дітей. Для одержання біоптата необхідно стилет цілком висунути з канюлі, перевер-

нути його на 180 градусів і знову вставити в канюлю. Край стилета зіставляють з краями канюлі і обмежником ходу стилета виставляють необхідну глибину забору тканини. Шкіру на місці взяття біопсії обробляють 70% -вим спиртом і, узявши шкіру в складку, роблять укол голкою до відчуття упору. Голку витягують зі шкіри, край її поміщають у пробірку з 10% -вим формаліном і, пересуваючи стилет, переміщують мікробіоптат з канюлі в пробірку з формаліном. У такому виді біопсійний матеріал може зберігатися кілька днів і бути доставлений на гістологічне дослідження. Проведення біопсій голками різного діаметра (1,2; 1,4; 1,6; 2,1 мм) на анатомічних препаратах шкіри людини дозволило встановити, що для отримання інформаційних препаратів шкіри оптимальним є розмір 1,6 мм, він дозволяє одержати біопсійний матеріал розміром 1,0÷1,2x5÷10 мм, у якому представлені всі шари шкіри і можливе вивчення їхньої архітекtonіки. З іншого боку, такий розмір викликає мінімальне ушкодження тканини. Рекомендуємо довжину голки, що зручна для маніпуляції, – 75 мм.

Проведено імуноморфологічне дослідження 14 біоптатів шкіри: 12 отримані від хворих на ексудативну форму atopічного дерматиту; 2 – контрольні. Для ексудативної форми atopічного дерматиту характерна наявність в епідермісі нерівномірно вираженого гіперкератозу, очагово – паракератозу. При цьому відзначається потовщення рогового і часткове зменшення зернистого шару епідермісу. Клітини рогового шару епідермісу мають паличкоподібні ядра, що містять велику кількість ДНП і ущільнену цитоплазму, у якій виявляється яскрава ШИК-реакція і піронінофілія. Очагово відзначається акантоз – потовщення епідермісу шкіри з подовженням міжсосочкових відростків унаслідок посиленої проліферації базальних і шипоподібних клітин епідермісу. В ядрі цих клітин виявляється помірний вміст ДНП (реакція Фельгена–Россенбека помірно позитивна), а в цитоплазмі відзначається помірно позитивна реакція Браше на РНП. Зернистий шар переривчастий, відсутній у зонах паракератозу. На іншому протязі зернистий шар представлений 2–4 рядами витягнутих по довжині і здавлених по вертикалі клітин овальної форми з дрібними глибокими кератогіаліну. Остеоподібний шар нерівномірно стовщений. Цитоплазма кліток злегка базофільна, піронінофільна, зерниста, вакуолізована. Ядра округлі або довгасті, місцями з явищами пікнозу. Базальний шар представлений кубічними клітинами з явищами мітозів і надміром РНП (реакція Браше яскраво/помірко-

вано позитивна). Крім описаних клітин у епідермісі відзначаються великі неправильної форми відростчасті клітини Лангерганса. Імуногістохімічним методом виявлена експресія С-3 фракції комплементу, IgE, HLA-Dr антигену. Експресія HLA-Dr антигену в шкірі хворого на ексудативну форму atopічного дерматиту наведена на рис. 1. Серед епітеліоцитів також відзначаються одиничні

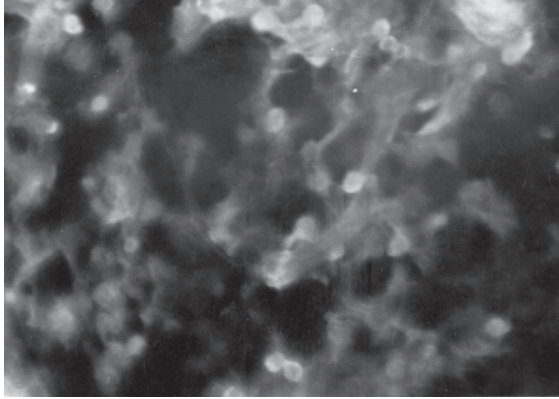


Рис. 1. Експресія HLA-Dr антигену в шкірі хворого на ексудативну форму atopічного дерматиту. Непрямий метод Кунса з МКА к HLA-Dr, х 400

CD4-лімфоцити, тоді як CD8 не виявлялися. Базальна мембрана епідермісу хвилеподібна, нерівномірної товщини – місцями потоншена і навіть відсутня, місцями стовщена. У місцях стовщення виявляється яскрава Шик-позитивна реакція. Судини, розташовані в зоні епідермодермальної лінії, розширені, ендотелій набряклий. Базальна мембрана стовщена внаслідок відкладення на ній імунних комплексів, що містять IgE і С-3 фракцію комплементу. Відкладення імунних комплексів на базальній мембрані наведено на рис. 2. У дермі відзначалися ко-

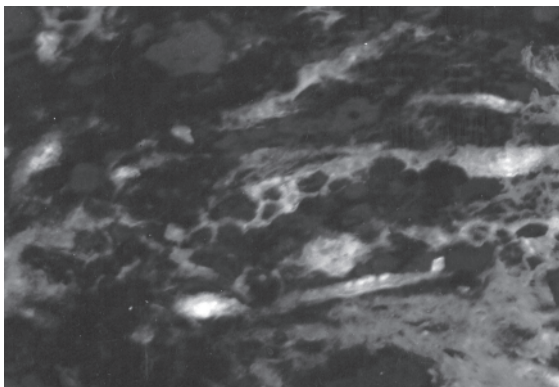


Рис. 2. Відкладення імунних комплексів, що містять IgE, на базальній мембрані в шкірі хворого на ексудативну форму atopічного дерматиту. Непрямий метод Кунса з МКА к IgE, х 200

лагенові волокна, що інтенсивно фарбуються в синій колір при фарбуванні по Малорі та в червоний колір при фарбуванні по ван Гізон. Еластичні волокна місцями стоншені, місцями нерівномірно стовщені. У верхніх відділах дерми, переважно периваскулярно, визначалася незначна лімфоплазмодитарно-макрофагальна інфільтрація з перевагою CD4 і домішкою еозинофілів. Переважна кількість CD4-лімфоцитів серед клітин запальної інфільтрації в дермі наведена на рис. 3. У складі

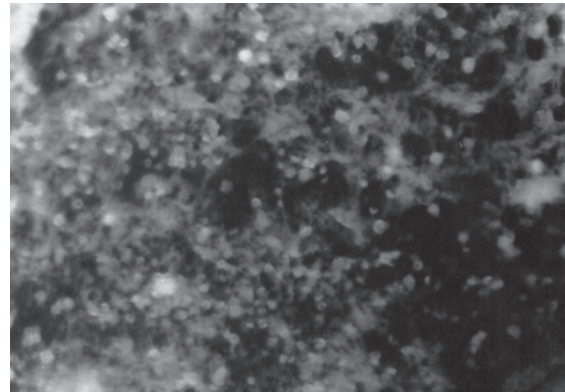


Рис. 3. Переважна кількість CD4-лімфоцитів серед клітин запальної інфільтрації в дермі. Непрямий метод Кунса з МКА к CD4, х 400

інфільтрації відзначалися як Т-, так і В-лімфоцити, а саме CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, а також одиничні клітини з HLA-Dr антигеном. Серед плазмодитарів виявлялися клітини-продуценти IgE. Було визначено відносну кількість основних клонів імунних клітин у лімфомакрофагальних інфільтратах шкіри хворих (у перерахуванні на 100 клітин): CD4=46,0±6,0; CD8=23,0±4,0; CD4:CD8=2,0±0,4; CD16=8,0±0,5; HLA-DR=0,5±0,05; плазматичні клітини Ig=0,2±0,02; С-3 фракція комплементу=0,3±0,04.

#### Висновки

1. Розроблено методику обережної пункційної біопсії шкіри у дітей голками UNICUT. Метод зручний і простий у застосуванні, може виконуватись лікарем загального профілю в соматичному відділенні, мало травматичний, естетичний – не залишає шрамів.

2. Визначено оптимальний розмір мікробіоптата шкіри для отримання інформаційних результатів при atopічному дерматиті – 1,6 мм та апробована методика імуноморфологічного дослідження мікробіоптатів.

3. Надано імуноморфологічну характеристику ексудативної форми atopічного дерматиту у дітей, яка рекомендована для внесення у стандарти діагностики.

**Список літератури**

1. Ласиця О.І. Основні положення щодо діагностики і лікування atopічного дерматиту: Мат. до консенсусу «Діагностика і лікування atopічного дерматиту». К., 2000. 10 с.
2. Солошенко Э.Н. Состояние проблемы аллергических заболеваний кожи в Украине. Журнал дерматологии и венерологии 2000; 1(9): 49–53.
3. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol. Venerol. 1980; 92, 1: 44–47.
4. Цветкова Г.М., Калантаевская К.А., Сыч Л.И. Справочник по гистологической диагностике кожных заболеваний. К.: Здоров'я, 1981: 5.
5. Кожевников В.А., Осипов А.А. Клинико-морфологическая оценка эффективности лазеротерапии келоидных рубцов кожи у детей. Хирургия 1999; 1: 59–60.
6. Вавилов А.М., Самсонов В.А., Димант Л.Е., Завалишина Л.Э. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом. Вестник дерматологии 2000; 4: 4–5.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969. 645 с.
8. Виноградов В.В., Фукс Б.Б. Дифференциальное чисто химическое выявление мукополисахаридов. Архив патол. 1961; 23, 2: 74–78.
9. Brosnan M. Imunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinovego materialu. Ās. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**

**В.А. Клименко, И.В. Сорокина**

Разработана и описана методика малотравматической, щадящей пункционной биопсии кожи у детей. Представлена иммуноморфологическая характеристика экссудативной формы atopического дерматита. Определено количество основных клонов иммунных клеток (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE и C-3 фракции комплемента) в лимфомакрофагальных инфильтратах кожи при экссудативной форме atopического дерматита.

**Ключевые слова:** дети, atopический дерматит, кожа, биопсия, иммуноморфология.

**IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF EXUDATIVE FORM OF ATOPIC DERMATITIS AT CHILDREN**

**V.A. Klimenko, I.V. Sorokina**

The technique of sparing puncture biopsy of a skin is developed and described. It is carried out immunomorphological researches 12 skin's biopsies of the children suffering from exudative form of atopic dermatitis. The quantity of the basic clones of immune cells (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE and C-3 fraction of complement system) is determined in the sites of infiltration of the skin.

**Key words:** children, atopic dermatitis, skin, biopsy, immunomorphology.

Поступила 23.06.04

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

### КЛИНИКО-ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

*Н.А. Некрасова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты проведения нового диагностического метода функциональной доплерографии у больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы. Новый метод позволяет определить состояние цереброваскулярной реактивности у данной категории больных.

**Ключевые слова:** закрытая черепно-мозговая травма, функциональная доплерография, цереброваскулярная реактивность.

Продолжающаяся «эпидемия» черепно-мозгового травматизма определяет его место среди приоритетных направлений современной клинической неврологии [1–6]. По данным Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (г. Москва), частота распространения среди населения острой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в странах СНГ и Балтии составляет 4 на 1000, или около 1 млн 200 тыс. новых случаев в год. Примерно 100 тыс. человек погибают, а более 100 тыс. официально становятся инвалидами [7].

Не менее актуальное исследование болезненных состояний, развивающихся в разные сроки у лиц, перенесших травму мозга, травматической энцефалопатии, которая лидирует в общей структуре травматизма (38–40 %) и, как правило, протекает с частыми состояниями декомпенсации, временной нетрудоспособностью, нередко с последующей инвалидизацией [8].

Черепно-мозговая травма любой степени тяжести может рассматриваться как фактор риска при нарушениях мозгового кровообращения [2, 4, 8, 9].

Нестабильность гемодинамики и сосудистого тонуса вследствие нарушений ауторегуляции мозгового кровотока при травме имеет существенное значение в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Многими исследователями подчеркивается особая патогенетическая значимость механизма ауторегуляции мозгового кровообращения [10, 11]. Этот механизм обеспечивает поддержание постоянства объемного моз-

гового кровотока при изменениях системного артериального давления [11].

В последнее время в неврологической практике широко применяется транскраниальная доплерография (ТКДГ). ТКДГ является адекватным неинвазивным методом, позволяющим давать краткосрочный и долгосрочный прогноз при цереброваскулярных заболеваниях. Преимущества ТКДГ перед РЭГ и радионуклидными методами состоят в том, что он позволяет с высокой степенью точности лоцировать сосуды основания мозга и определять их скоростные параметры кровотока, а также благодаря неинвазивности и безвредности дает возможность проводить многократные исследования в динамике [11–13].

Однако по мере накопления данных о церебральном кровообращении, полученных с помощью ТКДГ, было установлено, что абсолютные показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) в интракраниальных артериях часто оказываются недостаточно информативными без учета относительных показателей (индексов, характеризующих асимметрию показателей циркуляции в парных артериях). В дальнейшем для получения информации о состоянии ауторегуляции мозгового кровообращения, цереброваскулярной реактивности и для определения состояния цереброваскулярного резерва мозгового кровообращения стали применять ТКДГ-методику с предъявлением разнообразных физиологических нагрузочных тестов (проб) [10], то есть «функциональную ТКДГ» [10].

Проведение нагрузочных проб позволяет выявить у больных с ангионеврологической патологией снижение реактивности церебральных сосудов и недостаточность компенсаторных возможностей системы ауторегуляции мозгового кровотока, а также уточнить их патофизиологические механизмы [2, 6, 12]. Наибольшее распространение среди них получили гиперкапническая и гипервентиляционная пробы [6, 12, 13]. Данные пробы отражают реактивность мозговых сосудов в ответ на активацию метаболического контура регуляции или функциональный резерв мозговой гемодинамики [1, 12].

Физиологические нагрузки (гиперкапния и гипервентиляция), вызывая противоположно направленные действия, позволяют определять пределы вазоконстрикции и вазодилатации мозговых сосудов. Гиперкапния и гипервентиляция посредством в основном метаболического контура регуляции дают возможность выявить ряд существенных моментов, а именно наличие скрытой декомпенсации, а также положение регуляторных механизмов в пределах гомеостатического диапазона. Кроме того, сопоставление выраженности вазодилататорных и вазоконстрикторных реакций в ответ на противоположно направленные физиологические нагрузки позволяет ориентироваться в степени функциональной обратимости изменений, наступающих в сосудистой стенке [10, 13].

Целью данной работы было изучение состояния и функционального резерва мозговой гемодинамики в связи с клиническими проявлениями у больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ).

**Материал и методы.** Обследовано 57 больных (в возрасте от 17 до 40 лет), находящихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ОКБ г. Харькова, которые перенесли легкую ЗЧМТ более одного года назад. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц идентичной возрастной группы (20–40 лет).

Для оценки мозгового кровообращения в посттравматическом периоде была проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) на аппарате «Сономед 325/М» фирмы «Спектромед» (Россия) с использованием транскраниального датчика с несущей частотой 2 МГц. Лоцировались средняя мозговая артерия (СМА) и основная артерия (ОА). Кровоток в артериях оценивался по качественным (форма доплерограммы, распределение частот в спектре, направление кровотока, звуковые характеристики) и количественным характеристикам ЛСК, коэффициент межполушарной асимметрии ЛСК и индекс пульсации

(IP) – как наиболее чувствительный показатель в отношении изменения уровня периферического сопротивления в пияльных артериях. Для оценки реактивности церебральных сосудов проводили гиперкапническую и гипервентиляционную пробы с последующим расчетом коэффициентов реактивности – Кр+ и Кр- соответственно. Рассчитывали индекс цереброваскулярной реактивности (ИЦВР), представляющий собой отношение разности между ЛСК при задержке дыхания и ЛСК при гипервентиляции к ЛСК в покое, выраженное в процентах.

**Результаты и их обсуждение.** По данным транскраниальной доплерографии, у больных в отдаленном периоде ЗЧМТ можно выделить два варианта состояния кровотока: симметричный – у 40 (70,2 %) больных; с умеренной асимметрией линейной скорости (разница в ЛСК слева и справа менее 30 %) – у 17 (29,8 %) больных. Гемодинамически значимой асимметрии скоростных показателей кровотока по артериям не отмечалось.

При изучении индекса пульсации его увеличение отмечалось у 19 чел. (33,3 %), что можно расценивать как увеличение уровня периферического сопротивления в пияльных артериях. Клинически у данной категории обследуемых отмечались головные боли распирающего характера, с давлением на глаза, тошноты и нередко рвоты на высоте головных болей, что свидетельствовало о наличии повышенного внутричерепного давления.

Было выделено четыре варианта гемодинамического ответа на физиологические нагрузки: гиперконстрикторный, гипердилататорный, смешанный и гипореактивный.

Гиперконстрикторный вариант гемодинамического ответа отмечен у трех больных (5,3 %). Специфическим для этого варианта был тест с гипервентиляцией (таблица). Отмечено увеличение Кр- на 8,3 %, что свидетельствует о сдвиге порога ауторегуляции в сторону гиперконстрикторных реакций и формировании гиперконстрикторного вазореактивного ответа. В повседневной жизни констрикторные реакции мозговых сосудов чаще возникают при эмоциональном напряжении, гипервентиляции [14]. У здоровых лиц при хороших адаптационных возможностях мозговой гемодинамики констрикторные реакции имеют адекватный характер и исчезают после прекращения действия провоцирующих факторов. При нарушении адаптационных возможностей они избыточны и носят торпидный характер. Формируется неоптимальный гиперконстрикторный тип реактивности на неспецифический стресс, который в дальнейшем при критически низком уровне кро-

*Распределение больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы по типу гемодинамического ответа на физиологические тест-нагрузки ( $M \pm m$ )*

Аутоответ	n	Kp+	Kp-	ИЦВР
Гиперконстрикторный	3	1,3±0,7	0,5±0,1	69,4±9,8
Гипердилататорный	11	1,41±0,10	0,47±0,06	93,2±6,7
Смешанный	6	1,32±0,50	0,50±0,07	83,1±8,2
Гипореактивный	37	1,14±0,07*	0,32±0,06*	48,3±7,6*
Контроль	20	1,31±0,06	0,48±0,09	82,1±8,6

\*  $p \leq 0,05$ ; по сравнению с контролем.

вотока может приводить к ишемическому повреждению мозга [14, 15].

Гипердилататорный вариант отмечался у 11 обследованных (19,2 %). В клинической картине преобладали головные боли, обычно пульсирующего характера, обусловленные избыточным пульсовым растяжением сосудов. Боль усиливалась от факторов, приводящих к повышению артериального давления и дальнейшему усилению гипердилатации артерий (гипоксия, гиперкапния), когда возникает несоответствие пульсового растяжения и тонического напряжения сосудов [14]. Специфичной для этой группы больных была проба с задержкой дыхания. Допплерографически отмечалось смещение порогов ауторегуляции в сторону вазодилатации – увеличение Kp+ на 7,6 % (таблица).

Смешанный (гиперконстрикторно-гипердилататорный) вариант гемодинамического ответа отмечался у 6 чел. (10,5 %). Для него были характерны как гиперконстрикторные, так и гипердилататорные реакции сосудов мозга, отмечалось увеличение как Kp+ (на 0,8 %), так и Kp- (на 4,1 %). Данный вариант ответа отражает расширение диапазона реактивности метаболического контура регуляции, возможно, поиск системой ауторегуляции мозгового кровообращения оптимальных параметров кровотока [14, 15].

Гипореактивный вариант гемодинамического ответа встречался у 37 пациентов (64,9 %). При данном варианте отмечались диффузные ГБ с ощущением тяжести и распириания. Они усиливались под влиянием психоэмоциональной нагрузки, гипоксии и, как правило, не проходили самостоятельно. В клинической картине данной категории лиц отмечалась «триада» наиболее часто встречавшихся жалоб: головная боль, головокружение, синкопальные состояния, дополнявшиеся астеническими и мнестическими нарушениями. Показатели ауторегуляции в данной группе больных оказались сниженными: Kp+ на 12,98 %, Kp- на 33,4 %, ИЦВР на 58,8 %, что может свидетельство-

вать о снижении функции ауторегуляции мозгового кровообращения в отдаленном периоде ЗЧМТ, срыве ауторегуляторных механизмов мозгового кровообращения, которые адаптируют сопротивление мозговых сосудов к меняющемуся перфузионному давлению. То есть у данной категории пациентов, несмотря на отсутствие гемодинамически значимых поражений магистральных артерий головы, было выявлено ограничение возможностей к адекватной реакции на нагрузочные пробы. Вероятно, это связано с наличием исходного нарушения сосудистого тонуса [14], что приводит к снижению цереброваскулярного резерва и адаптационных возможностей мозгового кровообращения.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что пусковым механизмом развития сосудистой патологии у данной категории больных является дисфункция вегетативных вазомоторных центров, приводящая к нарушению тонуса и реактивности мозговых сосудов, а также изменению концентрации вазоактивных веществ. Данный факт влечет за собой перестройку метаболического контура ауторегуляции, проявляющуюся в сужении гомеостатического диапазона. Применение функциональной ТКДГ в отдаленном периоде ЗЧМТ позволяет определить состояние церебральной гемодинамики и получить дополнительную информацию о состоянии цереброваскулярного резерва посредством количественной оценки вазомоторной реактивности и ауторегуляции мозгового кровообращения. Изменения показателей цереброваскулярной реактивности имеют важное прогностическое значение для оценки состояния цереброваскулярного резерва у данной категории пациентов и выработки оптимальной тактики их медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

#### Выводы

1. Применение физиологических тест-нагрузок позволяет объективизировать функциональный характер возникающих гемоди-



намических расстройств и количественно оценить резервные возможности процессов ауторегуляции мозгового кровообращения.

2. Начальным механизмом развития сосудистой патологии является дисфункция вегетативных вазомоторных центров, приводящая к нарушению тонуса и реактивности мозговых сосудов.

3. Нарушение реактивности мозговых сосудов влечет за собой перестройку метаболи-

ческого контура ауторегуляции, проявляющуюся в сужении гомеостатического диапазона.

4. Лечебные мероприятия в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы должны быть направлены на восстановление ауторегуляторных механизмов мозгового кровообращения как одного из ключевых звеньев формирования травматической болезни головного мозга.

### Список литературы

1. Бицадзе А.Н. Клинико-патогенетическое обоснование и терапевтические аспекты отдаленных последствий черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1990. 24 с.
2. Волошин П.В., Шогам И.И., Тайцлин В.И., Азарьянц М.К. Диагностика, лечение и профилактика отдаленных последствий закрытых черепно-мозговых травм: реабилитация больных: Метод. рекомендации. Харьков, 1990: 21.
3. Григорова И.А., Борисов А.Л., Шевчук В.А. Дисметаболизм и его лечение при острой тяжелой черепно-мозговой травме. Неотложн. мед. помощь: Сб. статей ГКБ скор. неотл. помощи. Харьков, 1999; 2: 103–106.
4. Деменко В.Д. Нарушения церебральной гемодинамики при острой черепно-мозговой травме по данным реоэнцефалографии. Неврол. и психиатр. 1990; 19: 19.
5. Перцев Г.Д. Суточная периодика реактивности симпатoadреналовой системы у больных в остром и отдаленном периодах ЗЧМТ. Укр. вісник психоневрол. Харків, 1996; 4, 3 (10): 2.
6. Тайцлин В.И. Организация помощи больным с последствиями закрытых черепно-мозговых травм. Укр. вестник психоневрол. Харьков, 1993; 1: 4–7.
7. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Кравчук А.Д. Классификация последствий черепно-мозговой травмы. Неврол. журн. 1998; 3: 12–14.
8. Иванова Н.Е., Касумов Р.Д. Роль «недавней» черепно-мозговой травмы в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Боль и ее лечение 2003; 11: 57–58.
9. Суркин К.М. Изменения церебральной гемодинамики у больных с травматической энцефалопатией. Med. Rehabil. 1993; 74, 1: 61–64.
10. Гайдар Б.В. Принципы оптимизации церебральной гемодинамики при патологии головного мозга: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1990. 46 с.
11. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерографическая диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. М., 1998: 64–114.
12. Дубенко А.Е., Калашников В.И. Допплерографические показатели мозговой гемодинамики у больных эпилепсией. Эксперим. и клин. медицина 1999; 1: 57–58.
13. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения (Транскраниальная доплерография). М., 1996: 129–191.
14. Громова О.А., Андреева А.В., Буцев Е.М. Применение кавинтона при лечении ранних форм цереброваскулярной патологии у молодых. Науч.-информ. мед. журнал 2000; 4: .
15. Смяловский В.Э., Багирь В.Н., Семенова Е.Н., Новицкий Н.А. Прогностическое значение функциональной транскраниальной доплерографии в остром периоде полушарного ишемического инсульта: Мат. ежегодн. научн.-практ. конф.; Под ред. А.Ю. Савченко. Омск, 2000: 136.

### КЛІНІКО-ДОПЛЕРОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

*Н.О. Некрасова*

Наведено результати проведення нового діагностичного методу функціональної доплерографії у хворих у віддаленому періоді закритої черепно-мозкової травми. Новий метод дозволяє визначити стан цереброваскулярної реактивності у цієї категорії хворих.

**Ключові слова:** *закрита черепно-мозкова травма, функціональна доплерографія, цереброваскулярна реактивність.*

### CLINICAL-DOPPLEROGRAPHY COMPARISONS IN PATIENTS IN REMOTE PERIOD OF CLOSED BRAIN INJURY

*N.A. Nekrasova*

The results of new diagnostic method of functional dopplerography in patients in remote period of closed brain injury are presented. The conclusion has been done that dopplerography could be used for estimation of state of cerebrovascular reactivity.

**Key words:** *closed brain injury, functional dopplerography, cerebrovascular reactivity.*

*Поступила 28.01.04*

## ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ, СТАНУ ПЛАЗМОВИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РОЗТАШУВАННЯ УШКОДЖЕНЬ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ГОЛОВИ У ХВОРИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

*С.С. Дубівська*

*Харківський державний медичний університет*

Проведено дослідження 67 хворих з ішемічним інсультом у динаміці захворювання на 1-шу та 7-му добу, у 46 хворих ішемічний інсульт був у басейні каротидних артерій, у 21 хворого – у вертебробазилярному басейні. У хворих в гострому періоді ішемічного інсульту виявлено стійке порушення плазмових показників ліпідного обміну, яке залежить від клінічного стану хворого та басейну ураження. Найбільш суттєві зміни відбулись у хворих ішемічним інсультом у правому каротидному басейні.

**Ключові слова:** інсульт, клінічний стан, ліпідний обмін, басейн ураження.

Судинні захворювання нервової системи є однією з найважливіших проблем клінічної неврології [1]. В Україні показники смертності від мозкових інсультів у 2,5 рази перевищують відповідні показники європейських країн [2]. Великого значення набуває дослідження різноманітних ланцюгів обміну речовин при судинній патології, яка виникає на фоні атеросклерозу. У каскаді нейрометаболических порушень зміни метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів, що є основним біологічним компонентом розвитку атеросклеротичного процесу, викликають інтерес з точки зору його зв'язку із судинною патологією головного мозку. Але порушення ліпідного обміну вивчалися без урахування кореляції з об'ємом і локалізацією мозкової ішемії [3–6]. Необхідно відмітити, що наслідки гострої фокальної церебральної ішемії, ступінь її пошкоджуючої дії вимірюються перш за все тяжкістю та тривалістю зниження мозкового кровотоку. Експериментальним шляхом доведено, що зниження рівня кровотоку до 70–80 % (менш ніж 50–55 мл/100 г тканини мозку за 1 хв – перший критичний рівень) викликає гальмування білкового синтезу. Подальше зниження кровотоку до 50 % від нормального рівня (до 35 мл/100 г за 1 хв – другий критичний рівень) супроводжується активацією анаеробного гліколізу, збільшенням концентрації лактату, подальшим розвитком лактат-ацидозу та тканинного цитотоксичного набряку. Подальша ішемія (зниження кровотоку до 20 мл/100 г за 1 хв – третій критичний рівень) веде до дестабілізації клітинних мембран і збільшеного викиду нейротрансмітерів [7–11]. Коли мозко-

вий кровотік досягає 20 % від нормального рівня (10–15 мл/1 хв), розвивається аноксична деполяризація мембран, котра вважається головним чинником незворотного пошкодження клітин [12–14]. Ці зони неоднорідні, зона найбільшого зниження кровотоку – «ядерна» зона ішемії, а довкола неї – зона «ішемічної напівтіні», або пенумбри [15–17].

Порушення мозкового кровообігу можна оцінити як патологічний стан, який характеризується порушенням оксигенації нервової тканини з розвитком каскаду патобіохімічних і патофізіологічних змін. У нейрометаболических порушеннях, які приводять до атеросклерозу, основне місце займає порушення ліпідного обміну [18].

Метою даної роботи було вивчення стану плазмових показників ліпідного обміну в залежності від розташування пошкоджень магистральних артерій голови у хворих в гострому періоді церебрального ішемічного інсульту.

**Матеріал і методи.** Обстежено 67 хворих з ішемічним інсультом, які знаходились на лікуванні в неврологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова, у динаміці захворювання на 1-шу та 7-му добу. Серед обстежених було 45 чоловіків і 22 жінки у віці 33–85 років. Методика обстеження хворих включала діагностичний клініко-неврологічний аналіз, вивчення мозкової гемодинаміки за допомогою ультразвукової доплерографії; електроенцефалографічне, реоенцефалографічне, ехоенцефалоскопічне дослідження, вивчення структурно-функціональних порушень головного мозку методом комп'ютерної та магніторезонансної томогра-

фії. Вміст плазмових показників ліпідного обміну: загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) вивчали за допомогою ензиматичного калориметричного методу в плазмі крові на біохімічному аналізаторі «Screen master lab» виробництва «Hospitex Diagnostics» (ФРН). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Freedewald [19]:  $ХС\ ЛПНЩ = ХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ / 2,2)$ , холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності –  $ХС\ ЛПДНЩ = ТГ / 2,2$ ; коефіцієнт атерогенності – за формулою А.Н. Климова [20]  $КА = (ХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ .

Стан хворих оцінювали за ступенем порушень свідомості з використанням стандартних методик (шкала Глазго), також оцінювали стан вітальних функцій, вогнищеві неврологічні синдроми, менінгіальні знаки, судомний синдром. У переважній більшості хворих превалювали вогнищеві синдроми над загально-мозковими. Розподіл хворих з ішемічним інсультом в залежності від розташування ушкоджень магістральних артерій головного мозку був наступним: переважали у басейні каротидних мозкових артерій та їх гілок – у 46 осіб (у 29 у лівій, у 17 у правій), у вертебробазиллярному басейні – у 21 особи. Наявність і ступінь проявів вогнищевих синдромів залежали від розташування мозкового процесу та розмірів інфаркту. Загальномозкові синдроми, крім розладів свідомості, проявлялися головним боєм різноманітної локалізації та характеру (у 92 %),

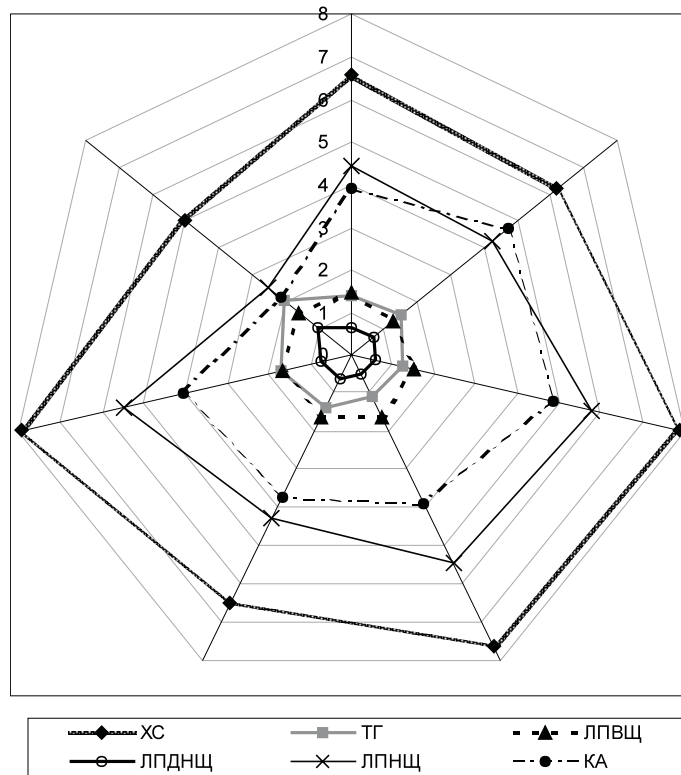
дзвоном у вухах, вегетативними порушеннями – нудотою, блювотою, гіпергідрозом, тахітабрикардією (у 82 %). Серед вогнищевих синдромів у системі сонних артерій відмічалися парези та паралічі контралатеральних кінцівок (у 96 %), патологічні знаки (у 82 %), порушення чутливості, переважно у вигляді гемігіпестезій (у 90 %), порушення м'язового тону у вигляді підвищення по спастичному типу в паретичних кінцівках (у 68 %), рідше – м'язова гіпотонія, переважно у носі, перехресний оптико-пірамідний синдром. Мовні порушення у хворих з лівопівкулевими вогнищами у вигляді афазій (у 26 %) – моторної, сенсорної, сенсомоторної, амнестичної, тотальної. Порушення вищих функцій відобразилось у хворих когнітивними порушеннями (зниженням пам'яті, інтелекту, концентрації уваги), емоційно-вольовими розладами та порушеннями праксису, рахування, гнозису та ін. Зорові порушення переважали у вигляді геміанопсій, зороворухових порушень. При ішемічному інсульті у вертебробазиллярному басейні відмічався вестибулоатактичний та мозочків синдроми (у 96 %), зорові порушення, бульбарні розлади (у 12 %), альтернуючий синдром (у 9 %).

**Результати та їх обговорення.** Дані біохімічних досліджень свідчать, що в усі періоди обстеження у хворих у різному ступені відмічалась зміна плазмових показників ліпідного обміну. Дані щодо залежності ліпідного обміну від розташування ушкоджень магістральних артерій головного мозку наведені в таблиці та на рисунку. В досліджу-

*Плазмові показники ліпідного обміну у хворих з ішемічним інсультом на 1-шу та 7-му добу ( $M \pm t$ )*

Показник	Лівий каротидний басейн	Правий каротидний басейн	Вертебробазиллярний басейн	Контрольна група
<i>1-ша доба</i>				
Холестерин, ммоль/л	6,56±0,34	7,87±0,87	6,48±0,50	5,05±0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,40±0,22	1,24±0,16	1,40±0,23	2,04±0,08
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,48±0,12	1,51±0,26	1,60±0,23	1,58±0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63±0,10	0,56±0,74	0,63±0,10	1,02±0,09
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,44±0,28	5,80±0,63	4,23±0,48	2,51±0,02
КА	3,89±0,41	4,84±0,57	3,73±0,71	2,13±0,27
<i>7-ма доба</i>				
Холестерин, ммоль/л	6,18±0,46	7,58±0,76	7,92±1,11	5,05±0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,51±0,18	1,10±0,18	1,68±0,32	2,04±0,08
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,15	1,62±0,22	1,67±0,19	1,58±0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,68±0,44	0,49±0,86	0,76±0,14	1,02±0,09
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,26±0,37	5,44±0,77	5,48±0,98	2,51±0,02
КА	4,74±0,54	3,85±0,97	4,04±0,54	2,13±0,27

*Примітка:*  $p < 0,05$ ; у порівнянні з контрольною групою.



Розподіл плазмових показників ліпідного обміну у хворих в гострому періоді ішемічного інсульту

ваних групах гіперхолестеринемія була найбільшою при ішемічному інсульті у вертебробазиллярному басейні на 7-му добу. Найбільше підвищення ХС ЛПНЩ у плазмі крові у хворих з ішемічним інсультом отримано при правопівкульовому ураженні в порівнянні з лівопівкульовим ураженням та інсультом у вертебробазиллярному басейні на 1-шу добу хвороби. При аналізі коефіцієнта атерогенності (КА) відмічено, що його найвищий показник отриманий у хворих з ішемічним інсультом у правій каротидній мозковій артерії на 1-шу добу дослідження. Концентрація тригліцеридів і ХС ЛПДНЩ була найнижчою у хворих з ішемічним інсультом у правому каротидному басейні. Найнижча концентрація ХС ЛПВЩ у плазмі крові от-

римана на 7-му добу ішемічного інсульту у хворих з лівопівкульовим ураженням у порівнянні з іншими басейнами уражень.

#### Висновки

У хворих в гострому періоді ішемічного інсульту виявлено стійке порушення плазмових показників ліпідного обміну. Важливе діагностико-прогностичне значення має зниження ХС ЛПВЩ і збільшення коефіцієнта атерогенності. Найбільш суттєві зміни ліпідного обміну отримані у хворих з ішемічним інсультом у правому каротидному басейні.

Отримані результати дозволяють включити в комплекс традиційних заходів у лікуванні ішемічного інсульту адекватні дози ліпідкоригуючої терапії: статини (левостатин, зокор, ліпостабіл), симвастатин (вазиліп).

#### Список літератури

1. Волошин П.В., Тайцлин В.Й. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. М., 1999. 555 с.
2. Волошин П.В., Тайцлин В.И. К истории развития неврологической науки в Украине. Укр. вісник психоневрології 1996; 4, 2 (9): 32–43.
3. Деменко В.Д. Вклад кафедры общей и детской неврологии ХИУВ в развитие Украинской неврологии. Там же: 54–57.
4. Wityk R.J., Stern B.J. Ischemic stroke, today and tomorrow. Critical Care Medicine 1994; 22, 8: 1278–93.
5. Вінничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. К.: Наук. думка 1999. 27 с.
6. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 410 с.
7. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз (патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение). Томск: СТТ, 1998. 655 с.

8. Дубенко Е.Г. Атеросклероз сосудов головного мозга (начальные формы). Харьков: Изд. ХГМУ, 1989. 168 с.
9. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. Л.: Медицина, 1983. 224 с.
10. Nicolson A.C., Hajjar D.P. Herpesvirus association with graft atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 339–348.
11. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Некифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина, 1999. 240 с.
12. Vercelotti G. Infection agents that play a role in atherosclerosis and vasculopathies. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15: 13B–15B.
13. Dingltfine R., McBain C.J. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Eds. G.J. Siegel et al. New York, 1994; 17: 367–387.
14. Farooqui A.A., Naum S.E. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Eds. G.J. Siegel. New York, 1994; 42: 868–882.
15. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 288 с.
16. Дубенко Е.Г., Григорова И.А., Морозова О.Г. Неврология на рубеже тысячелетий: достижения и перспективы. *Врач. практика* 2001; 1: 9–14.
17. Гесев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии* 1999; 2: 65–69.
18. Григорова И.А. Острый церебральный ишемический инсульт и плазменно-клеточные показатели липидного обмена. *Укр. вісник психоневрології* 1996; 4, 2 (9): 276–280.
19. Freedewald W.T., Levy R.L., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 449–502.
20. Климов А.Н. Липопротеиды плазмы крови. Липиды. Структура, биосинтез, превращение и функции. М.: Медицина, 1997: 57–80.

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ, СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

*С.С. Дубовская*

Проведено обследование 67 больных с ишемическим инсультом в динамике заболевания на 1-е и 7-е сутки заболевания, у 46 больных ишемический инсульт был в бассейне каротидных артерий, у 21 больного – в вертебробазилярном бассейне. У больных в остром периоде ишемического инсульта выявлено стойкое нарушение плазменных показателей липидного обмена, которое зависит от клинического состояния больного и бассейна поражения. Наиболее существенные изменения произошли у больных с ишемическим инсультом в правом каротидном бассейне.

*Ключевые слова:* инсульт, клиническое состояние, липидный обмен, бассейн поражения.

**DYNAMICS OF CLINICAL FEATURES, STATE OF PLASMA PARAMETERS OF A LIPID METABOLISM IN DEPENDENCE ON A LOCATING OF DAMAGES OF THE MAIN BRAIN ARTERIES AT PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE**

*S.S. Dubovskaya*

Survey of 67 patients with acute ischemic stroke in dynamics of disease; at 46 patients the ischemic insult was in basin of carotid arteries, at 21 in basilar basin. At patients with acute ischemic stroke stable disorders of plasma parameters of a lipid metabolism which differs in dependence on a clinical state of the patient and basin of a lesion is revealed. The most essential changes are received in patients with acute ischemic stroke in right carotid basin.

*Key words:* insult, clinical state, lipid metabolism, basin lesion.

*Поступила 19.12.03*

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ МЕТОДОВ НЕДИРЕКТИВНОГО ПОДХОДА В ПСИХОТЕРАПИИ

*П.А. Цай*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Методы недирективного подхода в психотерапии построены на косвенном внушении, гипнотическом трансе, процессах отреагирования, интерпретации, акупунктуре и психофизической гимнастике. Верификация комплексного недирективного подхода в психотерапии проведена на результатах тестовых обследований больных психосоматическими заболеваниями, которые послужили диагностическими критериями психического состояния и свойств личностных характеристик.

**Ключевые слова:** *патогенетическая терапия, отреагирование, гипнотический транс, акупунктура, психофизическая гимнастика.*

В континууме доктрины инь-ян следует считать закономерным в противовес директивному построению класса недирективного подхода в психотерапии [1, 2]. Согласно недирективному подходу психотерапевтическое взаимодействие происходит без элементов авторитаризма, существующего в модуле процессуального директива. Эффективность недирективной психотерапии в ситуациях наведения трансовых переживаний, проводимых с использованием неосознаваемых каналов репрезентативных систем психики, практически не изучена с точки зрения клинической гипнотерапии.

Открытие функции психического бессознательного и определение роли правого полушария, связанного с ним имплицитным научением, в природе ассоциативного восприятия информации создали благоприятные условия для разработки системы методов, где отсутствуют силовые факторы суггестивного воздействия на больного [3]. Поэтому разработка недирективного подхода на основе функции бессознательного правого полушария является актуальной темой, и ключ к решению этой проблемы находится в энергетическом русле двух противоположных начал: ян – сознания и инь – бессознательного [4].

Внутри каждого человека сосуществуют две реальности: реальность для левого полушария и реальность для правого полушария. Человек воспринимает внешнюю информацию через образное представление правого полушария или посредством знакового модуса левого полушария. В обоих случаях констелляция ассоциации образов или анализ поступающей информации о конкретном предмете или процессе осуществляется информационным полем бессознательного в

конкордантном взаимоотношении с функцией сознания [5].

Изучение роли рационального левого полушария – носителя функции сознания и иррационального правого полушария – носителя функции бессознательного в формировании недирективного отношения с пациентами представляется актуальной проблемой.

Опыт последних лет приводит к мысли о необходимости изменения практики наведения гипнотического транса, расширяющей границы компетентности психотерапии [5]. Разработка системы методов недирективного подхода в психотерапии, приводящего к осуществлению интегративных процессов в структуре отношений врач – пациент, является актуальной задачей. Комплексный метод позволяет релевантно решать задачу недирективного построения отношения с пациентами на личностном уровне и отвечает требованиям патогенетической психотерапии. В структуре транзакции врача с пациентом когнитивные процессы происходят имплицитно, врач посредством различных осознаваемых больным приемов мобилизует неосознаваемые биоэнергетические ресурсы тела, активизируя для этой цели проективные механизмы гипнотического транса. На интенциональном уровне процессы самоактуализации протекают в результате косвенного чрезпредметного воздействия словом, физическими упражнениями, иглами, которые позволяют в момент трансформации образов эмоционально отреагировать в континууме сеанса на ментальном уровне.

Пациенту приходят мысли, проясняющие негативный опыт объектных отношений, понимание смысла жизни, и, переоценив существующее положение, он проводит в себе решительные изменения.

Создание феноменологических образов в картине измененного состояния сознания методами недирективного манипулирования, позволяющими психотерапевту усиливать первичные и вторичные способности пациента, а также осуществление в программе недирективного транс преобразований личностных конструктов в скрытом неосознаваемом состоянии сознания – это достижения, имеющие практическое значение и представляющие научную новизну.

Система методов взаимодействия на психологическом и энергетическом уровнях состоит из трех структурирующих динамических начал, способствующих реализации по ходу терапии программы комплексной психотерапии:

1. Психофизическая гимнастика: релаксация системы телесных блоков; концентрация внимания на чакрах; самовнушение через образы.
2. Акупунктура биологически активных точек. Плацебо-эффект: опосредование теории инь-ян к текущим внутрилличностным конфликтам; трактовка закона у-син относительно психодинамики симптомов болезни; опосредование энергетического потенциала «чи» в меридианах Пяти Первоэлементов.
3. Интегративно-личностное структурирование: способы структурного управления эмоциональными проблемами в состоянии измененного сознания; биоэнергетические основы функционирования телесных и психических процессов; смысловая трансформация дискурса проблем в семиотическом пространстве субъективного опыта личности.

Целью данного исследования явилась разработка системы методов недирективного механизма взаимодействия, расширяющего границы психотерапии с больными соматоформными расстройствами.

**Материал и методы.** Обследовано 134 человека с соматоформными расстройствами, из них 22 – с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, 18 – с неспецифическим язвенным колитом, 16 – с неспецифическим ревматоидным полиартритом, 8 – с бронхиальной астмой, 46 – с вегетативной дистонией невротического генеза, 13 – с гипертонической болезнью, 11 – с ишемической болезнью сердца. Среди обследованных было 44 мужчины и 90 женщин, средний возраст которых составил 49 и 34 года соответственно. Для обследования личностных параметров были использованы тесты [6]. Ха-

рактер психического склада больных, предрасположенных к специфическим психосоматическим заболеваниям, определяли по Торонтской алекситимической шкале. Использована методика измерения уровня тревожности Тейлора и шкала депрессии Цунга. Выявлены степени внушаемости и гипнабельности на основе тестирования доминантного полушария головного мозга и определения вариантов паттернов репрезентативной системы, а также диагностики степени готовности к риску Шуберта, уровень социальной фрустрированности по Л. Вассерману, степень ригидности мышления, уровень нейротизма по Г. Айзенку.

#### **Результаты по психологическим тестам и их обсуждение**

1. Показатели алекситимии были следующими, баллов: 32 чел. – 70,2; 45 чел. – 71,6; 23 чел. – 73,2; 22 чел. – 76,3; 12 чел. – 57,2; контрольная группа (здоровые) – 58,1.
2. Уровень тревожности по Тейлору был очень высоким у 52 чел. – 32 балла; средний уровень с тенденцией к высокому обнаружен у 53 чел. – 17–22 балла; средний уровень с тенденцией к низкому – у 29 чел. – 8–13 баллов.
3. Депрессивное состояние по шкале Цунга не диагностировано у 56 чел.; легкая депрессия отмечена у 40 чел. – до 38 баллов, средняя – у 18 – до 65 баллов; выраженная – у 20 чел. – до 72 баллов.
4. Уровень нейротизма по Айзенку, баллов: до лечения: у 36 чел. – 12 баллов; у 63 – 14; у 35 – 19; после лечения показатели изменились с тенденцией к понижению: у 87 чел. – до 6 баллов; у 35 – до 8; у 12 – до 10.
- Исследование по шкале лжи – 2 балла.
5. С левополушарной доминантой по тестовому заключению было 43 чел., с правополушарной ориентацией на стимулы – 63, со смешанной реакцией – 28.
6. По тестам на внушаемость: отсутствует – у 11 чел., слабая – у 33, средняя – у 27, отличная – у 42, исключительная – у 22.
7. По классу репрезентативных систем доминирующими были визуальная – у 44 чел., аудиальная – у 26, кинестетическая – у 64.
8. Уровень субъективного контроля: интернальный – 72, экстернальный – 62.
9. Диагностика степени готовности к риску Шуберта: очень высокая осторожность (–30 баллов) – у 42 чел.; средняя (от –5 до +2 баллов) – у 98; склонных к риску (+22 балла) было 2 чел.
10. Уровень социальной фрустрированности по Л. Вассерману: повышенный – у 37 чел., умеренный – у 21; неопределенный –

у 22; понижений – у 23; очень низкий – у 18; отсутствует – у 14.

11. Степень ригидности мышления: мобильная – 52 чел., черты мобильности и ригидности – 48, ригидная – 34.

Показатели баллов алекситимии после психотерапии имели тенденцию к общему снижению, приближаясь к показателям контрольной группы (59,3). Показатели алекситимии при бронхиальной астме, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца коррелировали с показателями шкал тревожности и депрессии, а с фактором внушаемости и гипнабельности не создавали каких-либо релевантных взаимоотношений. Индивиды с высоким уровнем субъективного контроля предпочитают недирективные построения отношений, однако коррелятивных показателей со значением внушаемости к гипнотическому реагированию вследствие интернального типа уровня субъективного контроля не найдено. Не обнаружена также какая-либо зависимость внушаемости от величины фактора риска или социальной фрустрированности по Вассерману. Анализ результатов исследования показал, что выявлена психологически обоснованная достоверность в том, что пациенты с высокой мотивацией к избеганию неудач, низкой готовностью к риску и выраженной социаль-

ной фрустрированностью требуют к себе более деликатно-утонченного отношения, чем другие, у которых показатели были занижены, что следует учитывать при реализации метода недирективной психотерапии.

#### Выводы

Логика эволюции психотерапии детерминирована субъективными факторами – интенциональностью индивидов и объективным ходом развития общественного сознания. Психотерапевтические транзакции с недирективным построением отношений с пациентами позволяют более эффективно оценить направление вектора конструктивного взаимодействия. Структурную оценку развития психосоматических нарушений целесообразно проводить на основе изучения проективных механизмов личностной казуальности и тестированием функции мышления, сосредоточенного на решении проблем.

Комплексная система метода недирективного построения психотерапевтической концепции имеет преимущества перед другими системами при решении проблем с пациентами с выраженной дискордантностью.

В перспективе разрабатываемые нами методики недирективной психотерапии и изучение недирективно обусловленного транса найдут воплощение в практике лечения психосоматических заболеваний.

#### Список литературы

1. Пак Чже Ву. Лекции по Су-Джок терапии. Ч. II. М.: Су-Джок академия, 1995. 336 с.
2. Цай П.А. Метафизика Су-Джок и трансгипнотическая реальность: Учеб.-метод. пособие. Харьков: Роми, 2001. 180 с.
3. Зденек М. Развитие правого полушария. Пер. с англ. Минск: ООО «Попурри», 1997. 320 с.
4. Цай П.А. Альтернативная гипнотерапия: Руководство по недирективной индукции транса. Харьков: Гриф, 2003. 176 с.
5. Хеллер С., Стил Т. Монстры и волшебные палочки. СПб.: Проим-Еврознак, 2004: 117–142.
6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики-тесты: учеб. пособие. Самара: Изд. дом «Бохрам-М», 2002. 672 с.

#### МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СИСТЕМИ МЕТОДІВ НЕДИРЕКТИВНОГО ПІДХОДУ В ПСИХОТЕРАПІЇ

*П.О. Цай*

Методи недирективного підходу в психотерапії побудовані на непрямому навіянні, гіпнотичному трансі, процесах відреагування, інтерпретації, акупунктурі та психофізичній гімнастиці. Верифікацію комплексного недирективного підходу психотерапії проведено на результатах тестових обстежень хворих психосоматичними захворюваннями, які послужили діагностичними критеріями психічного стану та властивостей особистісних характеристик.

**Ключові слова:** патогенетична терапія, відреагування, гіпнотичний транс, акупунктура, психофізична гімнастика.

#### METHODOLOGICAL ASPECTS OF METHODS SYSTEM OF INDIRECTIVE APPROACH IN PSYCHOTHERAPY

*P.A. Tsay*

A methods of non-directive approach in psychotherapy is based on indirect suggestion, hypnotic trance, processes of reciprocal reaction, clearing, interpretation, acupuncture and psychophysical gymnastics. Complex non-directive approach in psychotherapy was verified by results of test examinations of psychosomatic diseases as the diagnostic criteria for mental state and personality.

**Key words:** pathogenetic therapy, reciprocal reaction, hypnotic trance, acupuncture, psychophysical gymnastics.

Поступила 20.09.04



# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

## ФРАГМЕНТАЦІЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ А І В

*И.З. Каримов*

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского*

Исследовано состояние ДНК лейкоцитов методом гель-электрофореза ДНК клеток в динамике заболевания у 51 больного острым вирусным гепатитом типа А и В (ОВГА и ОВГВ) средней степени тяжести. Обнаружена фрагментация ДНК лейкоцитов при поступлении у 17 % больных ОВГА и 27 % больных ОВГВ; количество больных с фрагментированной ДНК лейкоцитов в разгар заболевания возрастает и составляет 20 % при ОВГА и 36 % при ОВГВ. В периоде ранней реконвалесценции число больных с измененной ДНК лейкоцитов остается довольно высоким среди больных ОВГВ (22 %) и заметно снижается в группе больных ОВГА (7 %).

**Ключевые слова:** острый вирусный гепатит, лейкоциты, апоптоз, патогенез.

Концепция об апоптозе завоевала прочные позиции в иммунологии и получила распространение в других областях биологии и медицины. В последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что запрограммированная клеточная гибель как активный, генетически контролируемый процесс играет ключевую роль в судьбе всех клеток живых организмов [1–3]. С нею связаны надежды на управление гиперпластическими, дегенеративными и атрофическими процессами, составляющими сущность онкологических, аутоиммунных, вирусных и прочих заболеваний.

Апоптотический механизм иммуносупрессии начинает активно рассматриваться в патогенезе многих заболеваний человека. Особое значение феномен апоптоза имеет для клеток иммунной системы, жизненный цикл которых характеризуется многократными процессами активации, дифференцировки и пролиферации. Все более убедительными становятся данные о том, что дефекты апоптоза играют важную роль в патогенезе аутоиммунной патологии, лимфопролиферации и иммунодефицитов [4, 5]. Данные последних лет свидетельствуют о качественно новой интерпретации тестов оценки иммунной системы, связанных с определением состояния активации иммунокомпетентных клеток. Сегодня у исследователей практически нет разногласий относительно того, что в зависимости от ряда внешних и внутренних факторов процесс активации иммунокомпетент-

ных клеток может иметь, по крайней мере, два исключаящих друг друга исхода, и в связи с этим была выдвинута концепция позитивных и негативных последствий активации [6]. Данная концепция заключается в том, что один и тот же стимул, направленный на популяцию иммунокомпетентных клеток, но осуществленный в несколько отличающихся условиях, может привести не к активации в строго классическом виде, а к совершенно противоположному эффекту – к запрограммированной гибели активируемой иммунокомпетентной клетки. Именно поэтому при оценке состояния активации иммунокомпетентных клеток необходимо акцентировать внимание на том, с каким типом активации имеет дело исследователь – с позитивным или негативным.

Растет интерес к проблеме апоптоза, связанный также с инфекционной патологией. Возбудители многих инфекционных болезней влияют на процесс апоптоза непосредственно и опосредованно [7]. Апоптоз в лимфоцитах и лимфоидной ткани наиболее полно исследован при ВИЧ-инфекции и некоторых СПИД-ассоциируемых вирусных инфекциях. Недавние исследования показали, что многие бактерии способны индуцировать апоптоз в клетке хозяина путем сложного взаимодействия бактериальных белков с клеточными белками [8]. Так, показано, что одним из возможных механизмов патогенетического влияния холерного токсина является апоптоз фагоцитов [9]. Есть предполо-

жение, что при хронических вирусных гепатитах апоптозу принадлежит ведущая роль в гибели значительной части гепатоцитов [10]. Некоторые исследователи рекомендуют сосредоточиться на изучении роли апоптоза в патогенезе вирусного гепатита В и С [11], так как она остается практически неисследованной.

Изучение аутореактивного или патоген-специфического апоптоза иммунокомпетентных клеток при острых вирусных гепатитах может способствовать более глубокому пониманию патогенеза и разработке новых терапевтических подходов и реабилитационных мероприятий.

Чтобы глубже вникнуть во внутриклеточные реакции организма и яснее представить характер деструктивных изменений, вызванных интоксикацией в результате острого инфекционного процесса, выполнено данное исследование морфологического изменения лейкоцитов при остром вирусном гепатите А и В.

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 51 больной острым вирусным гепатитом А и В (ОВГА – 29 чел., ОВГВ – 22) средней степени тяжести в возрасте 17–57 лет, госпитализированный в инфекционное отделение 7-й горбольницы (г. Симферополь). В исследуемых группах больные по полу были распределены равномерно, средний возраст больных ОВГА составил ( $22 \pm 5$ ) лет, ОВГВ – ( $38 \pm 19$ ) лет. Этиологическая идентификация ОВГ проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для ИФА использовали тест-системы НПО «Диагностические системы» (г. Н. Новгород) и «Векогеп-А» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для учета реакции ИФА использовали ИФА-анализатор «ОЭП» Московского НПО «Опτικο-электронные приборы» при длине волны 450 и 592 нм. Для реакции обратной пассивной гемагглютинации использовали набор НПО «Диагностические системы» (г. Н. Новгород).

Забор крови и выделение лейкоцитов [12] проводили в динамике заболевания при поступлении, в период разгара и ранней реконвалесценции. Исследование состояния ДНК лейкоцитов методом гель-электрофореза ДНК клеток [13] выполнили на базе отдела молекулярной генетики НИИ ИЭМ РАМН (Санкт-Петербург). ДНК из лизатов лейкоцитов периферической крови экстрагировали обработкой фенолом, смесью фенол–хлороформ. ДНК переосаждали 70%-ным этанолом, после промывания осадка 70%-ным этанолом ДНК растворяли, определяли концентрацию спектрофотометрически (1 ед. при А260 состав-

ляет 50 мкг ДНК в кювете с длиной пути луча 1 см). ДНК в количестве 2 мкг наносили в лунку и проводили электрофорез в 0,7%-ном агарозном геле в 10 мМ трис-боратном буфере, содержащем 5 мМ ЭДТА и 1 мкг/мл бромистого этидия. Результаты электрофореза фотографировали в УФ-свете.

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении больных ОВГ в стационар в лейкоцитах отмечается фрагментация ДНК в виде «лестницы» (в 17 % случаев при ОВГА и 27 % – при ОВГВ), возрастающая в период разгара заболевания (соответственно до 20 и 36 %). В период ранней реконвалесценции, когда у большинства больных клинико-биохимические показатели приходили к норме, число случаев фрагментации ДНК лейкоцитов снизилось у больных обеих групп (ОВГА до 7 % и ОВГВ до 22 %).

Известно, что деградация ДНК является терминальной фазой апоптоза. Вначале происходит образование крупных фрагментов, содержащих примерно 300 тыс. пар оснований (тыс. п.о.), несколько позже более мелких, состоящих из 30–50 тыс. п.о. Затем наступает заключительный этап фрагментации ДНК – межнуклеосомная деградация с формированием фрагментов, содержащих 180 п.о. (протяженность нити ДНК в нуклеосоме) или кратных им по величине. Эти фрагменты выявляются в виде «лесенки» при электрофорезе ДНК (лизаты апоптотических клеток), который широко используется для идентификации апоптоза. Именно на выявлении фрагментации ДНК основаны морфологические тесты на апоптоз [14].

Можно полагать, что в развитии морфологических изменений в лейкоцитах при ОВГ играют определенную роль различные факторы, вызывающие эндогенную интоксикацию, а также процессы, регулирующие иммунологические реакции организма. Исследование морфологических изменений иммунокомпетентных клеток, идентифицирующих апоптоз, на наш взгляд, может иметь важное значение как для понимания иммунопатогенеза ОВГ, так и для поиска новых средств иммунореабилитации при этой наиболее широко распространенной инфекционной патологии.

#### **Выводы**

У значительной части больных острым вирусным гепатитом А и В средней степени тяжести в остром периоде отмечаются процессы фрагментации ДНК лейкоцитов (17 % – ОВГА; 27 % – ОВГВ); процент больных с фрагментированной ДНК лейкоцитов возрастает в разгар заболевания (20 % – ОВГА, 36 % – ОВГВ). В периоде ранней реконвалесценции

процент больных с фрагментацией ДНК лейкоцитов в группе больных ОВГВ остается до-

вольно высоким (22 %) и заметно снижается в группе больных ОВГА (7 %).

#### Список литературы

1. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего. Журн. микробиол. 1997; 2: 88–94.
2. Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях. Вопросы онкологии 2002; 48, 2: 159–171.
3. Швембергер И.Н., Гинкул Л.Б. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии. Там же: 153–158.
4. Потанин М.П. Апоптоз иммунной системы и его регуляция цитокинами. Иммунология 2002; 4: 237–243.
5. Сенишвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В. и др. Апоптоз в иммунопатологических процессах. Аллергология и иммунология 2000; 1, 1: 15–23.
6. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Анализ иммунной системы с учетом апоптотической активации клеток. Клин. лаб. диагностика 1997; 5: 23–24.
7. Dockrell D.H. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases. J. Infect. 2001; 42, 4: 227–234.
8. Grassie H., Jendrossek V., Gulbins E. Molecular mechanisms of bacteria induced apoptosis. Apoptosis 2001; 6, 6: 441–445.
9. Васильева Г.И., Киселева А.К., Мишанькин М.Б. и др. Апоптоз фагоцитов как один из возможных механизмов патогенетического действия холерного токсина. Инфекц. иммунология 2002; 4, 2: 231–232.
10. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Сладкова Л.В. Апоптоз гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах. Там же: 235–236.
11. Tai D.I., Tsai S.L. Apoptosis in viral hepatitis B and C. Chang. Gung. Med. J. 2002; 24, 5: 285–293.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
13. Weinert T. DNA damage checkpoint update: getting molecular. Current opinion in genetics and development 1998; 8: 185–193.
14. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. К.: Морион, 1999. 184 с.

#### ФРАГМЕНТАЦІЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТІВ ПРИ ГОСТРОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ А ТА В

##### I.Z. Karimov

Досліджено стан ДНК лейкоцитів методом гель-електрофорезу ДНК клітин у динаміці захворювання в 51 хворого на гострий вірусний гепатит типу А та В (ГВГА та ГВГВ) середнього ступеня важкості. Виявлено фрагментацію ДНК лейкоцитів при надходженні в 17 % хворих на ГВГА і 27 % – на ГВГВ; кількість хворих із фрагментованою ДНК лейкоцитів у розпалі захворювання зростає і складає 20 % при ГВГА і 36 % при ГВГВ. У періоді ранньої реконвалесценції число хворих зі зміненою ДНК лейкоцитів залишається досить високим серед хворих на ГВГВ (22 %) і помітно знижується в групі хворих на ГВГА (7 %).

**Ключові слова:** гострий вірусний гепатит, лейкоцити, апоптоз, патогенез.

#### FRAGMENTATION DNA OF LEUCOCYTES AT THE PATIENTS ACUTE VIRUS HEPATITIS

##### I.Z. Karimov

It is investigated the change DNA of leucocytes by a method of gel-electrophoresis DNA of cells at 51 patients by an acute virus hepatitis (AVH) A and B (AVHA and AVHB) average degree of gravity. The fragmentation DNA of leucocytes is found at entering in 17 % patients by AVHA and 27 % – AVHB; percentage of patients with changed DNA of leucocytes in height of disease increase and compose 20 % – at AVHA and 36 % – AVHB. In the period of early convalescence the number of the patients with changed DNA of leucocytes remains rather high among the patients with AVHB (22 %) and is noticeably reduced in group of the patients with AVHA (7 %).

**Key words:** acute virus hepatitis, leucocytes, apoptosis, pathogenesis.

Поступила 13.04.04

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

*В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, А.В. Чуб*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Иммунный статус изучен у 30 больных вирусным гепатитом В с острым, затяжным, хроническим течением заболевания. Формирование затяжного вирусного гепатита В характеризуется значительным повышением уровня CD4-клеток, количества ЦИК, снижением уровня CD8-клеток, процента фагоцитирующих нейтрофилов и их индекса активности. Эти иммунологические сдвиги могут быть использованы в прогнозировании затяжного и хронического течения вирусного гепатита В.

**Ключевые слова:** *вирусный гепатит В, иммунологические показатели.*

Вирусный гепатит В является актуальной проблемой медицины на данном этапе в связи с широким распространением, увеличением числа больных с парентеральным анамнезом (наркомания), неблагоприятными последствиями заболевания, такими как развитие хронического гепатита, который может переходить в цирроз печени. Это является важной общемедицинской проблемой и приводит к социально-экономическим убыткам.

Согласно современным представлениям вирусный гепатит В относится к иммунокомплексным заболеваниям [1]. Пока еще недостаточно изучены факторы, позволяющие вирусу гепатита В (HBV) сохраняться в организме, и условия, влияющие на развитие хронических форм болезни. В связи с этим внимание исследователей все чаще обращается на взаимодействие вируса и иммунной системы организма, которое предопределяет дальнейшее течение болезни [2]. Выраженность и характер инфекционного процесса при вирусном гепатите В в значительной степени обусловлены особенностями иммунного ответа [3]. Иммунный ответ влияет на возможность формирования затяжных и хронических форм вирусного гепатита В. Уточнение динамики показателей иммунореактивности имеет важное значение для предупреждения вирусносительства и хронизации процесса. Актуальность гепатита В обусловлена и тем, что в настоящее время отсутствуют и специфические высокоэффективные методы его лечения [4]. Поэтому позитивный эффект терапии у больных острым и хроническим гепатитом В в зависимости от иммунологических показателей представляет интерес [5].

В связи с изложенным целью данного исследования было изучение особенностей иммунного ответа у больных острым, затяжным и хроническим гепатитом В.

**Материал и методы.** Обследовано 30 больных вирусным гепатитом В, из них 22 (73 %) – с острым вирусным гепатитом В, 5 (17 %) – с затяжной формой острого вирусного гепатита В, 3 (10 %) – с хроническим вирусным гепатитом В в стадии обострения. Контрольную группу составили 30 здоровых людей.

Диагноз вирусного гепатита В был подтвержден методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Из обследуемых больных 43,3 % составляли лица молодого возраста – от 17 до 30 лет; 23,3 % – от 30 до 40 лет; 17 % – от 40 до 50 лет и 16,4 % – старше 50 лет.

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с помощью моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD19 иммунофлюоресцентным методом.

Для определения Т-активности Т-0 лимфоцитов использовали реакцию комбинированного розеткообразования, основанную на наличии у Т-клеток рецепторов к нативным эритроцитам барана. Для оценки функционального состояния нейтрофилов использовали спонтанный НСТ-тест – учитывали процентное количество нейтрофилов, восстановивших тетразолий нитросиний в диформазан. Метаболическую активность нейтрофилов определяли в уровне лизосомальных катионных белков по М.Г. Шубичу и миелопероксидазу по методу Sato. Для изучения процента фагоцитирующих нейтрофилов и индекса активности, характеризующих завершенность фагоцитоза, использовали живую культуру *Staph. albus*. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации в 3,7% -ном растворе полиэтиленгликоля.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение анамнеза заболевания позволило выделить у обследуемых больных следующие варианты

преджелтушного періода: 40 % – диспепсический, 27 % – артралгический, 14 % – астеновегетативный; 3 % – гриппоподобный, 3 % – алергический, 13 % – смешанный.

Данные результатов исследования иммунологических показателей у больных острым, затяжным, хроническим вирусным гепатитом В представлены в таблице.

*Показатели иммунного статуса у больных вирусным гепатитом В (M±m)*

Показатель	Доноры (n=30)	Больные с острым гепатитом В (n=22)	Больные с затяжным течением острого гепатита В (n=5)	Больные с хроническим гепатитом В (n=3)
CD3, %	70,0±1,6	72,40±3,08	71,0±3,5	71,5±2,5
CD4, %	37,0±1,5	40,6±1,6	41,4±3,0	44,5±1,5*
CD8, %	32,0±1,4	29,5±0,9	29,3±2,6	24,5±2,5*
CD19, %	14,0±1,5	14,9±1,5	14,0±0,5	14,6±1,3
T-0, %	24,50±0,96	24,7±2,4	23,2±7,5	25,0±1,5
T-активные	24,0±1,5	24,6±1,2	25,4±4,25	24,0±0,5
НСТ-тест, %	9,34±0,40	14,5±1,4*	11,8±2,3	18,5±1,5*
Миелопероксидаза	2,560±0,033	2,54±0,04	2,50±0,07	2,64±0,04
ЛКБ	1,230±0,015	1,30±0,03*	1,23±0,09	1,20±0,04
% фагоцитоза	94,00±1,55	77,1±2,2*	67,2±2,8*	57,0±1,6*
ИАН	1,16±0,04	1,01±0,05*	0,83±0,09*	0,71±0,04*
ЦИК	30,0±15,4	206,2±21,1*	212,6±37,9*	504,0±16,8*

*Примечания:* 1. ЛКБ – лизосомальные катионные белки; ИАН – индекс активности нейтрофилов.  
2. \* Различие достоверно по сравнению с нормой (p<0,05).

Показатели клеточного звена иммунитета в период разгара острого вирусного гепатита В изменялись: существенно увеличивалось количество CD4-лимфоцитов и снижалось количество CD8-лимфоцитов. Количество CD3-лимфоцитов, CD19, T-0, T-активных лимфоцитов было в пределах нормы. По мере хронизации процесса наблюдалось увеличение показателей CD4 и снижение – CD8. Следует отметить, что высокая хелперная активность наблюдалась и на 40–50-й день заболевания. При изучении гуморального звена иммунитета выявлено, что показатели ЦИК у всех обследуемых больных были достоверно увеличены и по мере хронизации процесса наблюдалось дальнейшее увеличение их уровня.

При изучении фагоцитарного звена иммунитета выявлено, что в разгар острого вирусного гепатита В отмечается достоверное увеличение показателей НСТ-теста и лизосомальных катионных белков, снижение активности нейтрофилов; показатели миелопероксидазы не изменялись. Характерным было снижение процентного содержания фагоцитирующих нейтрофилов. Отличительной чертой затяжного вирусного гепатита В яв-

ляется более выраженное снижение процента фагоцитоза, индекса активности нейтрофилов, что справедливо и для хронизации процесса (при нем еще наблюдается достоверное увеличение показателей НСТ-теста).

Таким образом, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов у больных с хронически протекающим гепатитом В характери-

зуется значительным снижением процента фагоцитирующих нейтрофилов, их индекса активности.

В разгар острого вирусного гепатита В отмечается высокая хелперная активность, что является адекватной иммунологической реакцией, связанной со специфической реактивностью субпопуляций T-лимфоцитов, что определяет быструю элиминацию вируса из организма и способствует благоприятному течению болезни [6]. Дисбаланс иммунорегуляторных клеток (CD4+/CD8+) в сочетании с толерантностью к вирусу определяет прогрессирование патологических процессов в печени. В этот же период наблюдается снижение количества фагоцитирующих нейтрофилов и их функциональной активности. Можно предположить, что при гепатите В подавляется фагоцитарная активность нейтрофилов, первопричиной чего, возможно, является первичная несостоятельность фагоцитарного звена иммунитета.

Нейтрофилы элиминируют ЦИК из организма, а ввиду несостоятельности этого звена у больных вирусным гепатитом В наблюдается высокий уровень ЦИК. Циркулирующие иммунные комплексы токсичны и мо-

гут вызывать воспалительное поражение различных органов. Снижение индекса активности нейтрофилов, характеризующего завершенность фагоцитоза [7], может привести к развитию вирусносительства.

Таким образом, представляется целесообразным учитывать уровень повышения

СД4-клеток, количества ЦИК, снижения уровня СД8-клеток, процента фагоцитирующих нейтрофилов и индекса их активности в проведении лечебных мероприятий и использовать их в качестве прогностических критериев с целью предотвращения хронизации инфекционного процесса.

#### Список литературы

1. *Возианова Ж.И.* Инфекционные болезни. Т. 1. К.: Здоров'я, 2001: 645.
2. *Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буберов А.О.* Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах. Российск. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2000; 5: 7–11.
3. *Бондаренко А.Л.* Роль иммунореактивности в формировании затяжного лечения вирусного гепатита В. Эпидемиология и инфекционные болезни 1998; 3: 42–47.
4. *Андрейчин М.А.* Вірусні гепатити. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. 51 с.
5. *Бондаренко А.Л.* Иммуноотропные средства и их применение при лечении вирусных гепатитов. Российск. мед. журнал 1999; 4: 52–55.
6. *Плейфер Д.* Наглядная иммунология. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999: 58–60.
7. *Пастер Е.У., Овод В.В.* Иммунология, практикум. К., 1989: 285–287.

#### ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В

*В.М. Козько, О.М. Винокурова, О.В. Чуб*

Імунний статус вивчався у 30 хворих на вірусний гепатит В з гострим, затяжним і хронічним перебігом хвороби. Формування затяжного вірусного гепатиту В характеризується значним підвищенням рівня CD4-клітин, кількості ЦИК, зниженням рівня СД8-клітин, відсотка фагоцитуючих нейтрофілів і їх індексу активності. Ці імунологічні показники можуть бути використані для прогнозування затяжних і хронічних форм вірусного гепатиту В.

**Ключові слова:** *вірусний гепатит В, імунологічні показники.*

#### IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS B

*V.M. Kozko, O.M. Vinokurova, O.V. Chub*

Immune status of patients with virus B hepatitis, of acute protracted and chronic cause of the disease is investigated. The formation of protracted hepatitis B is characterized by evident increase of the CD4 cells level, circulating immune complex and decrease of the CD8 level, neutrophil phagocytes and index of their activity. These immunological findings may be used for prognosing of protracted and chronic forms of viral B hepatitis.

**Key words:** *viral B hepatitis, immunological parameters.*

*Поступила 11.06.04*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА В

*А.С. Прилуцкий, Ю.В. Свечкин, В.Л. Домашев*

*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького  
Санитарно-эпидемиологическая станция, г. Макеевка, Донецкая обл.*

Приведены данные об эпидемическом распространении вирусного гепатита В на территории г. Макеевка (Донецкой обл.) за 1988–2004 гг. Отмечено, что периодичность заболеваемости гепатитом В составляет 4–5 лет. Удельный вес гепатита В в общей структуре острых вирусных гепатитов в течение исследуемого периода возрос до 20–50 %.

**Ключевые слова:** *вирусный гепатит В, заболеваемость, эпидемический процесс, маркеры инфекции.*

Профилактика вирусного гепатита В – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Гепатит В опасен не только значительной тяжестью течения и высокой летальностью, но и развитием хронических форм с переходом в цирроз и первичную карциному печени [1, 2].

Оценка истинной активности эпидемического процесса при гепатите В осложняется тем, что при этой инфекции ярко выражен полиморфизм клинических проявлений болезни – от безжелтушных и стертых до тяжелых и даже фульминантных форм. Определено, что тенденция к хронизации процес-

са наиболее высока при безжелтушных вариантах болезни, переход в хроническую форму чаще наблюдается у детей и лиц с иммунодефицитными состояниями [3, 4].

Долгое время вопросы профилактики гепатита В не затрагивали профессиональных интересов врачей-эпидемиологов. Считалось, что это проблема общемедицинская и что основным в ней является обследование доноров на носительство поверхностного антигена гепатита В.

Несмотря на многолетнее изучение ГВ-инфекции и ощутимые научные достижения, многие вопросы, связанные с клинико-эпидемиологическими аспектами этой проблемы, остаются не до конца решенными. Это вопросы, касающиеся эпидемиологических особенностей, параметров и фактической интенсивности эпидемического процесса гепатита В, факторов и групп инфицирования в современных условиях и т. д. [5, 6].

Существует исключительная, не знающая аналогов множественность механизмов передачи гепатита В: естественный (половой), искусственный (артифициальный), вертикальный – заражение плода от матери во время внутриутробного развития и во время акта родов.

В связи с изложенным целью данного исследования явилось определение особенностей эпидемического процесса при вирусном гепатите В в условиях крупного промышленного центра Украины.

**Материал и методы.** Многолетнюю динамику, тенденции развития эпидемического процесса за 17 лет (1988–2004 гг.) в г. Маке-

евка изучали путем анализа официальных отчетов об отдельных инфекционных и паразитарных заболеваниях Макеевской городской санитарно-эпидемиологической станции. С целью анализа изменений в проявлениях эпидемического процесса с учетом цикличности и периодичности при вирусных гепатитах использовали статистические методы. Для изучения динамического ряда заболеваемости в названный период были использованы методы интервального ряда и выравнивания по скользящей средней [7]. Заболеваемость рассчитывали на 100 тыс. населения.

Для подтверждения диагноза вирусный гепатит использовали методы иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразой цепной реакции (ПЦР), позволившие определить соответственно антитела к Hbcor-, Hbs- и Hbe-антигенам, ДНК вируса. Данные методы широко используются в Донецкой обл. с 1994 г. (ИФА) и 1998 г. (ПЦР).

**Результаты и их обсуждение.** За анализируемый период заболеваемость гепатитом В (рис. 1) колебалась от 300 (интенсивный показатель 63,0) до 66 случаев (интенсивный показатель 13,0). Максимум заболеваемости приходился на 1990, 1995 и 2001 гг. (интенсивный показатель 29,1, 63,0 и 46,8 соответственно), минимум – на 1989, 1992 и 1999 гг. (13,0, 18,6 и 17,1 соответственно).

Анализ динамического ряда гепатита В (таблица) за 17 лет показал, что темпы прироста заболеваемости в 1990 г. по отношению к 1989 г. составили 123,8 %. Аналогичный показатель при сравнении 1995 г. с 1992 и 2001 г. с 1999 составлял 477,4 и 173,6 % со-

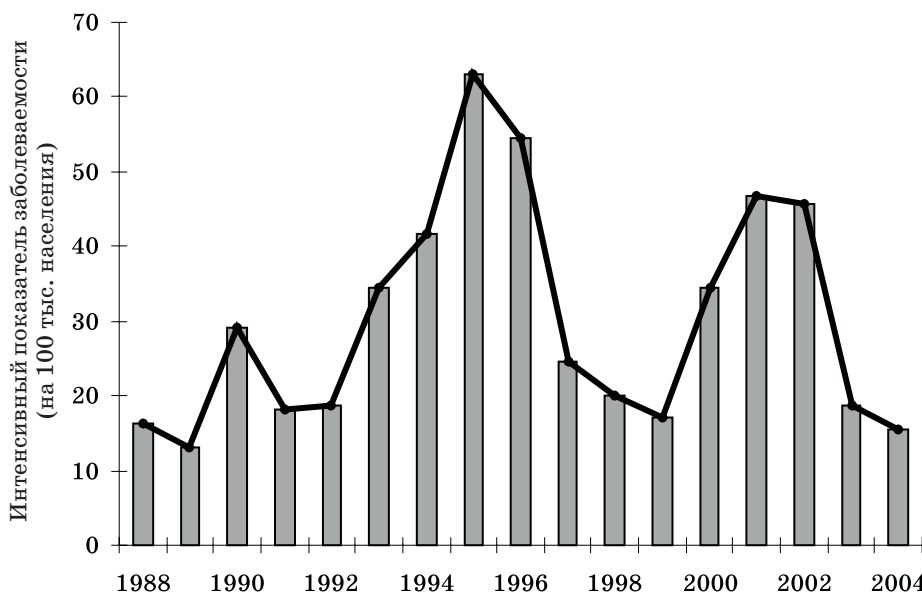


Рис. 1. Динаміка захворюваності вірусним гепатитом В за 1988–2004 гг. в г. Макеєвка

ответственно. Темпы снижения заболеваемости в 1991 г. по отношению к 1990 и в 1999 г. по отношению к 1995 соответственно составили 37,4 и 72,8 %.

апреле, июне, сентябре уровень заболеваемости составлял 60–63. В другие месяцы он колебался в пределах 45–46 (на 100 тыс. населения), рис. 2.

*Анализ динамического ряда гепатита В за 1989–2004 гг. в г. Макеевка*

Годы	Заболеваемость на 100 тыс. населения	Абсолютный прирост (снижение)	Темпы прироста (снижения), %	Темпы роста (снижения), %
1989	13,0	0	0	0
1990	29,1	16,1	123,85	223,85
1991	18,2	-10,9	-37,46	62,54
1992	18,6	0,4	2,20	102,20
1993	34,5	15,9	85,48	185,48
1994	41,7	7,2	20,87	120,87
1995	63,0	21,3	51,08	151,08
1996	54,6	-8,4	-13,33	86,67
1997	24,5	-30,1	-55,13	44,87
1998	20,0	-4,5	-18,37	81,63
1999	17,1	-2,9	-14,50	85,50
2000	34,4	17,3	101,17	201,17
2001	46,8	12,4	36,05	136,05
2002	45,7	-1,1	-2,35	97,65
2003	18,7	-27,0	-59,10	40,90
2004	15,4	-3,3	-17,65	82,35

При выравнивании динамического ряда заболеваемости гепатитом В отмечен ежегодный рост заболеваемости:

Годы	Заболеваемость на 100 тыс. населения	Характеристика показателей методом сглаживания
1989	13,0	26,70
1990	29,1	27,46
1991	18,2	28,21
1992	18,6	28,97
1993	34,5	29,73
1994	41,7	30,48
1995	63,0	31,24
1996	54,6	31,99
1997	24,5	32,75
1998	20,0	33,50
1999	17,1	34,26
2000	34,4	35,02
2001	46,8	35,77
2002	45,7	36,53
2003	18,7	37,28

Следует отметить, что наибольшее число заболевших гепатитом В в течение 1994–1997 гг. было среди взрослого населения – 81,6–99,1 %. В то же самое время заболевших гепатитом В детей в возрасте до 14 лет было 0,9–18,2 %.

При анализе помесечного распределения заболеваемости за 17 лет отмечается, что в

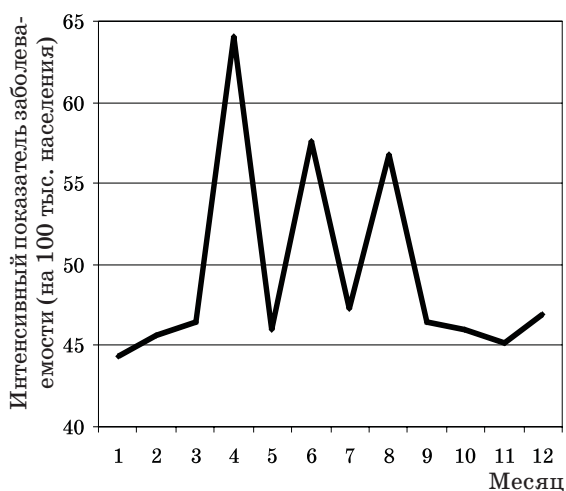


Рис. 2. Сезонное распределение заболеваемости гепатитом В за 1988–2004 гг. в г. Макеевка

Удельный вес заболеваемости гепатитом В в структуре общей заболеваемости острыми вирусными гепатитами колебался до 1996 г., затем происходил его рост до 1999 г., когда он достиг 55,9 %, к 2004 г. он снизился до уровня 20 % (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что периодичность эпидемического про-



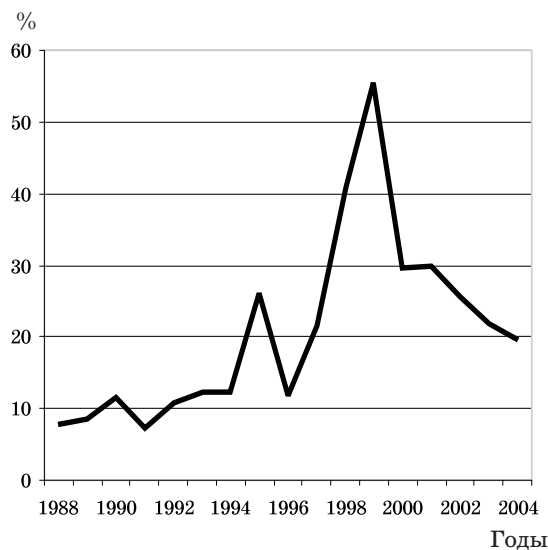


Рис 3. Удельный вес вирусного гепатита В в общей структуре гепатита В за 1988–2004 гг. в г. Макеевка

цесса при гепатите В в г. Макеевке составляет 4–5 лет. Согласно данным, полученным при изучении особенностей развития эпидемического процесса гепатита В в Украине, выраженная сезонность его отсутствует [3]. Рост заболеваемости гепатитом В в структу-

ре общей заболеваемости острыми вирусными гепатитами с 1995 г. является, по нашему мнению, в основном отражением его широкой циркуляции и выявлением этиологии гепатита в результате широкого внедрения в практику диагностики методов ИФА, ПЦР. Следует отметить наблюдающееся неуклонное возрастание частоты случаев гепатита В, что требует проведения широкого комплекса противоэпидемических мероприятий с введением специфической иммунизации среди групп «риска».

#### Выводы

1. Анализ заболеваемости гепатитом В показывает, что периодичность эпидемического процесса при этой инфекции составляет 4–5 лет, выраженная сезонность отсутствует.

2. Отмечено возрастание удельного веса заболеваемости гепатитом В в структуре общей заболеваемости острыми вирусными гепатитами с 7,4 % (1991 г.) до 55,9 % (1999 г.).

3. Неуклонное возрастание частоты заболеваемости гепатитом В обуславливает необходимость проведения широкого комплекса противоэпидемических мероприятий с введением специфической иммунизации среди групп «риска».

#### Список литературы

1. Шляхов Э.Н. Практическая эпидемиология. Кишинев: Штиинца, 1986. 524 с.
2. Герасун Б.О. Вірусний гепатит В – ВН-вірусна інфекція. Львів: Вільна Україна, 1993. 173 с.
3. Хоронжевська І.С., Счастний Е.Й., Шахгільдян Й.В. та ін. Вакцинація проти вірусного гепатиту В вихованців дитячих інтернатних установ. Сучасні інфекції 2001; 3: 146–151.
4. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусные гепатиты. М.: Медицина, 1986. 255 с.
5. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики. Інфекційні хвороби 2003; 2: 35–42.
6. Михайлов М.И., Семенов Т.А., Лось В.И. и др. Выявление маркеров инфицирования вирусом гепатита В в коллективе. Журнал микробиол. 1998; 10: 30–34.
7. Вальвачев Н.И. Применение простейших методов математической статистики в эпидемиологическом анализе инфекционных заболеваний. (Методические рекомендации). Минск, 1979. 42 с.

#### ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТУ В

О.С. Прилуцький, Ю.В. Свечкін, В.Л. Домашев

Приведено дані про епідемічне розповсюдження вірусного гепатиту В на території м. Макіївки (Донецької обл.) за 1988–2004 рр. Відмічено, що періодичність захворюваності гепатитом В склала 4–5 років. Питома вага гепатиту В у загальній структурі гострих вірусних гепатитів протягом періоду дослідження зросла до 20–50 %.

**Ключові слова:** вірусний гепатит В, захворюваність, епідемічний процес, маркери інфекції.

#### EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE HEPATITIS B

A.S. Prilutsky, Yu.V. Svecshkin, V.L. Domashev

The data about the epidemic extension of the hepatitis B (HB) on the territory of Makeyevka city (Donetsk region) during 1988–2004 are given. It was mentioned, that the periodicity of the illness HB is 4–5 years. Specific gravity of the virus hepatitis B in the general structure of sharp virus hepatitis during investigated period growth to 20–50 %.

**Key words:** viral hepatitis B, illness, epidemic process, markers of the infections.

Поступила 23.02.04

## АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ НАРКОТИКИ

*А.Н. Бондаренко*

*Институт эпидемиологии и инфекционных болезней  
им. Л.В. Громашевского АМН Украины, г. Киев*

Приведены данные о динамике уровня активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных парентеральными вирусными гепатитами, употребляющих наркотики. Отмечена прямая зависимость активности ПОЛ от тяжести течения и периода гепатита. Показано, что употребление наркотиков и абстиненция приводят к дополнительной активации ПОЛ.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, вирусные гепатиты, наркомания.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из ведущих механизмов заболеланий, в основе которых лежит воспаление [1–3]. Не являются исключением и парентеральные вирусные гепатиты (ВГ) [1, 4]. ПОЛ – сложный многостадийный процесс химической модификации липидных структур, в основе которого лежит каскад свободнорадикальных окислительно-восстановительных, в том числе и ферментативных реакций. Продуктами ПОЛ являются высокоактивные гидроперекиси липидов, обладающие мощным окислительным потенциалом и играющие существенную роль в процессах регуляции гомеостазиса в организме.

Процессы ПОЛ и активность системы антиоксидантной защиты (АОЗ) при ВГ изучены детально [1–4], обоснована и показана эффективность применения антиоксидантов и их влияние на ПОЛ при ВГ. Однако активность ПОЛ и его место в патогенезе ВГ у наркоманов не исследованы.

Исследования патогенеза ВГ у наркоманов находятся на этапе накопления данных. Дискутируется также и роль абстиненции в патогенезе ВГ [1, 4–6]. Влияние наркотиков на патогенез и клинику ВГ несомненно, однако механизмы этого влияния также не изучены. Кроме того, в странах бывшего СССР более 80–90 % парентеральных наркоманов используют суррогаты опия [1, 2, 4, 7], «производство» которых – сложный процесс экстракции алкалоидов опия и их химической модификации, включая применение органических растворителей и сильных окислителей, индуцирующих свободнорадикальные реакции. Наличие в суррогате более 100 органических соединений, в том числе и токсичных [8], су-

щественно нагружает системы детоксикации и метаболизации ксенобиотиков макроорганизма, уже изначально определяя активацию ПОЛ, обеспечивающих эти процессы.

Исследование состояния ПОЛ при ВГ у наркоманов в зависимости от тяжести течения болезни, ее периода и наличия абстиненции позволит изучить одну из составляющих патогенеза ВГ у этой категории больных. В задачи исследования входил также выбор оптимальных методов интегральной оценки ПОЛ, которые можно было бы использовать в широкой клинической практике.

**Материал и методы.** Обследовано 95 больных ВГ, употребляющих наркотики (основная группа), 70 больных с ВГ, не употребляющих наркотики (контрольная группа) и 30 клинически здоровых лиц (исходная контрольная группа – доноры). Возраст обследованных составил 17–42 года. Практически все обследованные были мужчинами (более 98 %). Основную и контрольную группы составляли больные с острыми и хроническими парентеральными моногепатитами (В и С) и микст-гепатитами (В+С, В+D, В+С+D). Состав основной группы: с крайне тяжелым течением ВГ – 10 больных, из которых 4 умерло; с тяжелым течением – 25; со среднетяжелым и легким течением – по 30 пациентов. Более 95 % больных основной группы употребляли суррогаты опия. Контрольная и основная группы были репрезентативны по составу и основным параметрам.

Активность ПОЛ оценивали по уровню его конечных продуктов в реакции с тиобарбитуровой кислотой – ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), в том числе и малонового диальдегида (МДА), в сыворотке крови и эритроцитах [9]. Из-за высокого риска осложнений

биопсии в остром периоде ВГ и высокого уровня цитолиза гепатоцитов в качестве модели ПОЛ в гепатоцитах использовали эритроциты. Этому послужило сходство их с гепатоцитами: большое содержание железа, высокая проницаемость мембран и их лабильность для модификации продуктами ПОЛ, длительный период жизни. Уровень ТБК-АП определяли одновременно в супернатанте и осадке, так как 80–90 % ТБК-АП находится в белковом осадке и при проведении реакции в супернатанте не отражается реальная картина содержания конечных продуктов ПОЛ в исследуемом образце [10, 11]. Расчет проводили по коэффициенту молярной экстинкции для комплекса МДА с тиобарбитуровой кислотой и концентрацию ТБК-АП. Образцы сыворотки и эритроцитов хранили в холодильнике при 4 °С и исследовали в течение 5–6 часов после забора крови [11]. Полученные данные статистически обрабатывали с применением критерия Стьюдента [12].

**Результаты.** Учитывая неспецифичность и универсальность ПОЛ, а также зависимость

его активности от тяжести патологического процесса, при анализе полученных данных не учитывали этиологию ВГ и его цикличность. Распределение пациентов внутри групп было проведено только с учетом тяжести течения ВГ. Отдельно были выделены подгруппы больных с абстинентным синдромом. Полученные данные приведены в таблице.

Необходимо отметить, что уровень конечных продуктов ПОЛ в сыворотке крови и эритроцитах, независимо от тяжести течения ВГ и периода болезни, как в основной, так и в контрольной группе был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Уровень ТБК-АП напрямую коррелировал с тяжестью течения ВГ и периодом болезни. И в основной, и в контрольной группе самый высокий уровень ТБК-АП отмечен у больных с крайне тяжелым течением ВГ и у наркопотребителей с абстинентным синдромом. В остром периоде при тяжелом и среднетяжелом течении ВГ показатели активности ПОЛ были достоверно выше, чем в периоде реконвалесценции в 1,4–1,5 раза в обеих группах. При легком

*Активность ПОЛ у наркопотребителей, больных ВГ и в контрольной группе с ВГ в зависимости от тяжести течения, периода болезни и наличия абстиненции*

Течение ВГ	Группа больных	Периоды ВГ	Концентрация ТБК-активных продуктов, (X±σ) мкМ/л	
			сыворотка	эритроциты
Крайне тяжелое	Наркопотребители с ВГ (n=10)	Острый	14,18±0,42	139,34±2,58
	Контрольная группа с ВГ (n=10)	Острый	13,85±0,45	135,73±4,80
Тяжелое	Наркопотребители с ВГ (n=25)	Острый	12,76±0,66	127,34±8,37
		Реконвалесценция	8,38±0,42	81,22±4,34
	Контрольная группа с ВГ (n=20)	Острый	11,34±0,87	110,36±8,42
		Реконвалесценция	7,64±0,42	70,98±2,89
Наркопотребители с ВГ+абстиненция (n=10)	Острый	13,92±0,34	127,31±12,31	
Среднетяжелое	Наркопотребители с ВГ (n=30)	Острый	10,31±0,69	99,95±7,32
		Реконвалесценция	7,23±0,72	64,70±3,83
	Контрольная группа с ВГ (n=20)	Острый	9,11±0,49	88,11±7,08
		Реконвалесценция	6,76±0,59	62,17±3,56
Наркопотребители с ВГ+абстиненция (n=15)	Острый	12,01±0,47	118,58±5,57	
Легкое	Наркопотребители с ВГ (n=30)	Острый	7,38±0,49	70,89±5,41
		Реконвалесценция	6,62±0,36	64,73±5,22
	Контрольная группа с ВГ (n=20)	Острый	7,01±0,39	65,08±2,52
		Реконвалесценция	6,16±0,33	59,74±2,03
Клинически здоровые лица (доноры) (n=25)			5,43±0,25	52,21±2,51

*Примечание.* p<0,05 между показателями в остром периоде и периоде реконвалесценции в пределах группы при одинаковой тяжести ВГ; между группами в одноименном периоде ВГ при одинаковой тяжести ВГ; при различной тяжести ВГ в одноименном периоде ВГ в пределах группы; между больными и здоровыми.

течении ВГ достоверных различий между показателями в остром периоде и периоде реконвалесценции не отмечено. Уровень ТБК-АП у больных в остром периоде при крайне тяжелом и тяжелом течении ВГ был более чем в 2,2–2,5 раза выше, чем у доноров, а при среднетяжелом течении – почти в 2 раза. При легком течении ВГ в остром периоде показатели ПОЛ были достоверно выше, чем у доноров, однако это повышение не выходило за пределы 35–37 %.

Обращают на себя внимание показатели ПОЛ у больных с абстинентным синдромом. У больных с тяжелым и среднетяжелым течением ВГ и у пациентов с абстиненцией отмечены самые высокие показатели ПОЛ. Причем наибольшая достоверная разница отмечена между показателями у наркопотребителей и в контрольной группе. Следует также отметить, что у больных с абстиненцией и тяжелым течением ВГ показатели ПОЛ приближались к его уровню при крайне тяжелом течении ВГ. Аналогичная картина отмечена и при среднетяжелом течении ВГ у больных с абстиненцией, у которых показатели ПОЛ приближались к показателям больных с тяжелым течением ВГ. При реконвалесценции хотя и отмечено достоверное снижение уровня ТБК-АП в группах, однако у больных с тяжелым и среднетяжелым течением ВГ показатели были достоверно выше, чем у здоровых лиц.

При сравнении показателей уровня ТБК-АП в группах можно отметить, что при крайне тяжелом, среднетяжелом и легком течении ВГ показатели ПОЛ у наркопотребителей были несколько выше, чем в контрольной группе, но достоверно от них не отличались. Однако это не относится к группе больных с абстиненцией. При тяжелом течении ВГ в остром периоде показатели ПОЛ у наркопотребителей были достоверно выше, чем у больных ВГ контрольной группы, а в периоде реконвалесценции достоверных отличий не отмечено.

При сравнении показателей ПОЛ в сыворотке крови и эритроцитах у отдельных больных и в пределах подгрупп с одноименным периодом болезни и одинаковой тяжестью течения ВГ, а также у доноров видно, что соотношение показателей содержания ТБК-АП в эритроцитах/сыворотке было достаточно стабильным и изменялось в пределах 8,5–9,6. Коэффициент корреляции между содержанием конечных продуктов ПОЛ в сыворотке и эритроцитах в указанных подгруппах изменялся в пределах 0,79–0,95, что свидетельствует о сильной положительной связи между показателями и не противоречит данным [1–2].

**Обсуждение результатов.** Условием полноты оценки ПОЛ является одновременное изучение состояния многокомпонентной системы АОЗ. Определение активности основных ферментов АОЗ достаточно сложное, а также весьма сомнительно по результатам соотношения затрат на исследование и его практической ценности. Эти ферменты являются внутриклеточными и при цитолизе гепатоцитов, попадая непосредственно в кровоток, повышают активность данного фермента в сыворотке крови, что не может репрезентативно отражать функции АОЗ, так как будет напрямую зависеть от степени и выраженности деструкции гепатоцитов. Эритроцитарная модель АОЗ [2, 3] имеет значительно меньшую степень приближения к гепатоциту в сравнении с моделью оценки ПОЛ. У эритроцитов и гепатоцитов различные физиологические уровни активности систем АОЗ. У гепатоцитов достаточно высокий уровень АОЗ и ПОЛ, обеспечивающий метаболизм ксенобиотиков, а у эритроцитов АОЗ обеспечивает ликвидацию «утечек» свободных радикалов из системы переноса кислорода и энергообеспечения [3].

Функция системы АОЗ – стабилизация и поддержание физиологического стационарного уровня ПОЛ [2, 3]. Поэтому оценка активности АОЗ может базироваться на исследовании активности ПОЛ. Активность ПОЛ оптимально оценивается по уровню стабильных конечных продуктов [3, 9, 10]. Этим требованиям отвечают ТБК-АП, методики определения которых технически просты [9], что позволяет использовать их для скрининга.

Полученные данные показывают, что состояние и динамика ПОЛ у наркопотребителей с ВГ и в контрольной группе больных ВГ зависят от степени тяжести течения ВГ и периода заболевания, что не противоречит данным литературы [1–3]. Тяжесть ВГ напрямую зависит от степени иммунного и вирусного повреждения паренхимы. В свою очередь, степень цитолиза и некроза гепатоцитов определяется также и уровнем активности внутри- и внеклеточного ПОЛ и снижением уровня АОЗ [1, 2], что в первую очередь приводит к повреждению мембран клетки и способствует дальнейшей активизации ПОЛ с формированием замкнутого патологического круга.

Однотипная динамика активности ПОЛ свидетельствует о неспецифичности и универсальности ПОЛ при патологических процессах у наркопотребителей и в контрольной группе больных с ВГ. Полученные данные показали, что суррогаты опия приводят к дополнительной активации ПОЛ и наиболь-

шая активность ПОЛ отмечается у наркопотребителей с тяжелым течением ВГ. Скорее всего активация ПОЛ у этих больных связана с прямым активирующим влиянием компонентов наркотика на ПОЛ и зависит от его «чистоты». Это согласуется с клиническими данными. В случае применения больными ВГ достаточно «чистых» опиатов и в редких случаях морфина или других фармакологических агонистов опиатных рецепторов течение ВГ не усугубляется. В случае же применения «некачественного» опиата наблюдается обратная картина, причем достаточно быстро наступает ухудшение в течении ВГ. Это, по всей видимости, связано с дополнительной токсической нагрузкой на паренхиму печени, приводящей к дополнительной и чрезмерной активации путей метаболизма ксенобиотиков, в основе которого и лежит активация свободнорадикальных реакций.

Подтверждением этого механизма активации ПОЛ служат данные относительно уровня ПОЛ у больных с абстиненцией, которая также способствует активации ПОЛ. Логично было бы обратное, так как в данном случае отсутствует токсическое влияние наркотиков. Но клиническая практика [5, 6] и полученные данные свидетельствуют о том, что абстиненция ухудшает течение ВГ, вплоть до развития печеночной энцефалопатии. Объяснить данное противоречие позволяют данные о том, что система эндогенных опиатов (эндорфины и энкефалины) обладает антиоксидантными свойствами и реализует их через сложный механизм нейрогуморальной регуляции [1]. Действительно, в случае наркозависимости наркотик «жестко» связан с системами регуляции гомеостатической и, обеспечивая насыщение системы опиатных рецепторов с уже изменившейся чувствительностью (сниженной), является одной из ключевых фигур в обеспечении гомеостатической макроорганизма, функционирующего на измененной ступени жизнедеятельности [8]. В данном случае система опиатных рецепторов находится в состоянии медиаторной недостаточности, а система эндогенных опиатов не может восполнить недостаток экзогенного наркотика из-за ее длительной ингибиции физиологическими дозами внешнего опиата,

а также снижения чувствительности опиатных рецепторов у наркозависимых больных. Кроме того, отмена наркотика у таких больных приводит к закономерному срыву адаптационных реакций, так как до этого макроорганизм уже существовал в условиях хронического стресса [7]. Следовательно, у этой группы больных уровень АОЗ снижается из-за неполноценного функционирования системы эндогенных опиатов, а также снижения эффективности антистрессовых реакций, также обеспечивающих АОЗ.

В заключение необходимо сказать, что выбор эритроцитов в качестве модели активности ПОЛ в гепатоцитах показал достаточную репрезентативность модели. Корреляция между показателями уровня ПОЛ в сыворотке и эритроцитах и высокая степень связи этих показателей иллюстрируют возможность использования одного из них в качестве оценки активности ПОЛ при ВГ. Высокая степень связи тяжести ВГ и уровня ПОЛ, простота методики определения ТВК-АП в крови позволяет использовать их показатели как дополнительный критерий в оценке тяжести ВГ, а оптимальным для скрининговых исследований при ВГ является использование сыворотки крови больных.

#### Выводы

1. У наркопотребителей с ВГ, как и у пациентов с ВГ, не употребляющих наркотики, имеет место активация ПОЛ, а уровень ее активности напрямую зависит от тяжести течения ВГ и остроты клинических проявлений ВГ.

2. Уровень ПОЛ у наркопотребителей с тяжелым течением ВГ и при абстиненции достоверно выше, чем у больных ВГ, не употребляющих наркотики.

3. Употребление суррогатов опиата и абстиненция приводят к дополнительной активации ПОЛ при ВГ у наркопотребителей, усугубляя патогенетические нарушения при ВГ и утяжеляя течение болезни.

4. Показатели уровня в крови ТВК-активных продуктов у наркопотребителей с ВГ можно использовать в клинической практике как дополнительный критерий в оценке тяжести течения ВГ и его прогноза у таких больных.

#### Список литературы

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. 2-е изд. СПб.: Теза, 1998. 332 с.
2. Пак С.Г., Никитин Е.В. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В. Клиническая медицина 1991; 9: 54–56.
3. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. СПб.: Медицина, 1991. 265 с.
4. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system. 8-th Ed. Oxford, Blackwell Sci. Publication, 1993. 749 p.

5. *Бондаренко А.М.* Перебіг парентеральних вірусних гепатитів на тлі абстиненції у наркозалежних хворих. Інфекційні хвороби 2003; 3: 20–23.
6. *Возанова Ж.І., Шкурба А.В., Сиротянський В.С., Чуба П.С.* Клінічний перебіг гепатиту В і С у хворих, які вживають опіати. Інфекційні хвороби 1998; 2: 15–17.
7. *Веселовская Н.В., Коваленко А.Е.* Наркотики. М.: Триада-Х, 2000. 206 с.
8. *Мясников Н.К.* Патогенетическая фармакотерапия острой фазы абстинентного синдрома при опийной наркомании. Журнал неврологии и психиатрии 2001; 3: 48–49.
9. *Строев Е.А., Макарова В.Г.* Практикум по биологической химии. М.: Высшая школа, 1983: 204–214.
10. *Бондаренко А.Н.* Оценка эффективности бактериального препарата «Аэробакт» в комплексной терапии сальмонеллезов и дисбактериозов кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1996. 15 с.
11. *Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы мед. химии 1987; 1: 118–122.
12. *Лакин Г.Ф.* Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.

#### АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ НАРКОТИКИ

*А.М. Бондаренко*

Наведено дані щодо динаміки активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у хворих на парентеральні вірусні гепатити, які вживають наркотики. Відмічена пряма залежність активності ПОЛ від важкості перебігу та періоду гепатиту. Показано, що вживання наркотиків і абстиненція приводять до додаткової активації ПОЛ.

**Ключові слова:** перекисне окиснення ліпідів, вірусні гепатити, наркоманія.

#### ACTIVITY OF PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AT THE PATIENTS WITH PARENTERAL VIRAL HEPATITIS, USING DRUGS

*A.N. Bondarenko*

In article the data on dynamics of activity of a lipid peroxidation at the patients with parenteral viral hepatitis, using drugs are given. The direct dependence of activity of a lipid peroxidation from weight of current and period hepatitis is marked. The use of the drugs and abstinence result in additional activation of a lipid peroxidation is shown.

**Key words:** lipid peroxidation, viral hepatitis, drug addiction.

Поступила 09.02.04

## ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИЯМИ, КОНТРОЛИРУЕМЫМИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКОЙ

*Т.А. Чумаченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Рассмотрены основные принципы организации иммунологического мониторинга и представлена схема его проведения. Делается вывод о необходимости контроля привитости и иммунности населения.

**Ключевые слова:** иммунность, привитость, иммунная прослойка, системный подход, группы риска.

В настоящее время научно-технический прогресс в медицине привел к существенным изменениям в сфере профилактики инфекционных болезней. Эти изменения обусловлены появлением новых знаний в иммунологии, инфектологии и эпидемиологии, разработкой новых теоретических концепций, например, концепции ликвидации инфекцион-

ных заболеваний А.Ф. Фролова, теории генного паразитизма М.М. Колесникова [1, 2]. Кроме того, появились новые технологии в производстве вакцин, диагностике иммунности организма, новые вакцинные препараты; используются комплексные вакцины, предназначенные для защиты одновременно от нескольких инфекций. В медицинской нау-

ке и практическом здравоохранении возникли новые проблемы и явления, с которыми специалисты ранее не сталкивались. Появилась необходимость совершенствования методологии управления с рациональным использованием ресурсов на практике. На сегодняшний день наиболее эффективным инструментом управления эпидемическим процессом явился эпидемиологический надзор. При инфекциях, контролируемых иммунопрофилактикой, в системе эпидемиологического надзора важнейшим является иммунологический мониторинг (ИМ), представляющий собой систему постоянного научно-организационного слежения за привитостью и иммунитетом населения против конкретной инфекции. Объектом ИМ является состояние популяционного иммунитета к контролируемым инфекциям, во многом формирующее эпидемиологическую ситуацию.

ИМ проводится с целью получения эффективной информации для разработки управленческих решений по осуществлению профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на поддержание популяционного иммунитета на необходимом уровне и создание эпидемиологического благополучия. Поэтому главной задачей ИМ является сбор информации о показателях, характеризующих экосистемный уровень эпидемиологического надзора в части оценки популяционного иммунитета к контролируемым инфекциям.

Главным принципом ИМ должен быть системный анализ, основанный на системном подходе к рассмотрению изучаемых объектов и явлений. Сущность системного подхода сводится к тому, что состояние любой части системы оказывает влияние на состояние всех других ее частей. Определение всех существующих взаимосвязей и установление их влияния на состояние всего объекта управления позволяет принять адекватное решение с целью установления наилучших путей профилактики инфекционных заболеваний. Для этого необходимо изучение всей проблемы привитости и иммунитета населения в целом, определение резервов и путей повышения иммунитета населения через его привитость.

ИМ как основной элемент эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируемые иммунопрофилактикой, должен использоваться как система [3, 4]. Схема ИМ представлена на рисунке.

Следующий принцип ИМ заключается в понимании отсутствия тождественности в понятиях «привитость» и «иммунность» [4]. Несовпадение этих понятий связано с

тем, что реакция на прививку всегда индивидуальна. При введении разным лицам одной и той же дозы вакцины иммунный ответ всегда будет разным [5]. Часть лиц остается рефрактерной и не вырабатывает специфические антитела на защитном уровне. Вследствие этого контроль привитости населения и контроль его иммунитета должны проводиться параллельно, результаты этого контроля должны быть сопоставлены и проанализированы во взаимосвязи.

**Контроль привитости населения** осуществляется на основании медицинской документации.

Необходимо контролировать:

- полноту охвата прививками обслуживаемого населения;
- своевременность проведения профилактических прививок и соблюдение схем, интервалов и техники иммунизации;
- правильность планирования и учета проводимых прививок с регистрацией их в прививочной картотеке;
- учет и обоснованность медицинских отводов от прививок и своевременность их снятия;
- все поствакцинальные реакции и осложнения;
- своевременность и качество отчета о выполненных прививках и расходах вакцин;
- правильность хранения иммунобиологических препаратов.

Заключительным этапом привитости является оценка эффективности проведенных мероприятий по иммунизации населения.

Все прививки должны быть зарегистрированы в карте профилактических прививок (ф. 063-у), истории развития ребенка (ф. 112-у) или амбулаторной карте взрослого с обязательным указанием вида, серии, дозы вакцины и страны-изготовителя иммунобиологического препарата.

Показатель полноты охвата прививками рассчитывается как процент вакцинированных (ревакцинированных) от всего контингента, подлежащего прививкам. Достижение определенного охвата населения прививками препятствует распространению инфекции и ведет к затуханию эпидемического процесса [6].

Соблюдение сроков и схем иммунизации очень важно для своевременного формирования иммунной прослойки в определенных возрастных или других декретированных группах, так как эффективность иммунопрофилактики зависит не только от индивидуальной защищенности организма, но и от снижения количества источников инфекции в результате сформированной иммунной прослойки. Соблюдение техники введения пре-



Структура иммунологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируемые иммунопрофилактикой



парата обеспечивает точное попадание в организм необходимой для развития полноценного иммунного ответа дозы вакцины, что повышает эффективность иммунопрофилактики.

Планирование прививок включает определение необходимого объема и сроков работы, отбор контингентов, рациональное использование кадров и материальных средств, руководство и контроль работы медицинского персонала. Неправильное планирование прививок может дискредитировать вакцинопрофилактику в глазах медицинских работников и населения. Например, неправильный учет лиц, подлежащих вакцинации, может привести к тому, что не будет достигнут необходимый уровень иммунной прослойки, несмотря на большое абсолютное количество привитых.

Учет и регистрация медицинских отводов осуществляется в специальном журнале регистрации длительных и постоянных противопоказаний.

Противопоказания перечислены в действующих нормативных документах (например, календаре профилактических прививок), в наставлениях к вакцинам и т. п. Как правило, они связаны с воздействием определенных компонентов вакцины на организм человека. Если эти противопоказания являются абсолютными, то прививки не проводятся ни при каких условиях. Если противопоказания относительные, то вопрос о прививке решается врачом индивидуально в каждом конкретном случае, принимается во внимание состояние здоровья пациента, близость эпидемии, степень вероятности встречи с возбудителем и т. п. Своевременность снятия противопоказаний позволяет увеличить показатель охвата населения профилактическими прививками.

Иногда после проведенной иммунизации могут развиваться постпрививочные реакции и осложнения. Каждый случай осложнения (или подозрения на осложнение) подлежит регистрации (экстренное извещение ф. 058-у) и расследованию (акт расследования побочного действия (осложнения) после прививки). В случаях установления повышенной реактогенности серий вакцин они не подлежат дальнейшему использованию для иммунизации населения.

Отчет о проведенных прививках составляется на основе журнала месячного планирования и учета профилактических прививок ежемесячно, а также в конце календарного года. Ежемесячный отчет позволяет своевременно установить и скорректировать недостатки в организации иммунопрофилактики.

Ежегодный отчет, кроме того, позволяет также осуществить рациональное планирование прививок.

Важную роль в создании протективного адаптивного иммунитета играет качество используемых препаратов, основными характеристиками которых являются иммуногенность и безопасность. Для иммунизации населения допустимо использовать только те препараты, которые зарегистрированы в Украине. Основным условием эффективности иммунизации являются правильное хранение и транспортировка вакцин, обеспечивающие сохранение их качеств. Это осуществляется при соблюдении специальной системы холодовой цепи от момента производства и до момента использования иммунобиологического препарата. Большинство вакцинных препаратов хранится при температуре бытовых холодильников (2–8 °С). В настоящее время производятся термоиндикаторы, которые при помещении в специальные контейнеры для транспортировки вакцины изменяют свою окраску под действием повышенной температуры [7]. В кабинете иммунопрофилактики все препараты должны храниться в холодильнике, с контролем температуры дважды в сутки и регистрацией показателей термометра в специальном листке. Немаловажное значение имеет также стандартность препарата, гарантирующая одинаковую эффективность всех серий данного типа вакцин.

Оценка эффективности профилактических прививок как мероприятия определяется влиянием на общий уровень заболеваемости и сравнительную заболеваемость привитых, непривитых и привитых с различными нарушениями в показателях на 1000 лиц одного возраста и контингента [8].

Оценка иммунной прослойки на основании изучения медицинской документации дает лишь ориентировочные результаты. Более точные сведения можно получить путем проведения иммунологического обследования населения с помощью серологических методов, иммуноферментного анализа или иммунофлюоресценции.

**Контроль иммунности** осуществляется на основании лабораторных методов исследования. При этом проводится плановое (профилактическое) изучение иммунности; оценка иммунности по эпидемиологическим показателям; оценка иммунности групп риска, различных возрастных, профессиональных, социально-бытовых и других эпидемиологически значимых групп населения.

Плановые серологические исследования целесообразно проводить в организованных

коллективах: детских дошкольных учреждений, школах, училищах, техникумах, вузах, производственных коллективах.

Плановым серологическим обследованием не подлежат лица, которые перенесли инфекцию, иммунитет к которой изучается; лица, имеющие грубые нарушения календаря профилактических прививок, получившие неполный курс прививок или вовсе непривитые. Из обследования по плану также исключаются лица, общавшиеся с больными изучаемыми инфекциями или носителями дифтерийной палочки на протяжении последних 12 месяцев до исследования, а также непривитые взрослые.

Изучение коллективного иммунитета в специализированных учреждениях (дома ребенка, детские дома, школы-интернаты и др.), так называемых закрытых коллективах, должно проводиться по специальным программам, так как низкий коллективный иммунитет при заносе возбудителя в такие учреждения может способствовать развитию эпидемической вспышки заболевания.

Важным организационным принципом является постоянное слежение за уровнем иммунитета у лиц определенных, так называемых индикаторных групп. Индикаторные группы формируются из лиц, которые имеют документальное подтверждение прививочного анамнеза (ф. 63-у или 112-у).

По эпидемиологическим показаниям проводятся серологические исследования в очагах инфекции для выявления восприимчивых лиц и проведения им иммунокоррекции.

Необходимость учета возраста и возрастной физиологии при контроле иммунитета связана с особенностями иммунной системы на разных этапах онтогенеза, с неодинаковой интенсивностью общения в разном возрасте, а также с особенностями календаря прививок. Установлено, что у детей, родившихся и развивающихся в экстремальных условиях, в первые периоды онтогенеза часто замедляется темп развития иммунитета, что сопровождается иммунодефицитами и малой эффективностью вакцинации [5].

Индивидуальные особенности иммунной реактивности, особенности регуляции ее функций могут формироваться по разным функциональным типам, что обусловлено фенотипическими особенностями организма. Складывающиеся в онтогенезе и генетически обусловленные типы иммунного реагирования могут по-разному при действии одних и тех же этиологических факторов определять различные функциональные и структурные выражения. Типология иммунных реакций обуславливает индивидуальные разли-

чия в показателях иммунитета привитых. Кроме того, манифестация инфекции зависит от интегрированности в работе неспецифических факторов защиты, нормального функционирования специфического, адаптивного иммунитета, индивидуальных иммуногенетических особенностей распознавания специфического возбудителя клетками иммунной системы макроорганизма [9]. Поэтому ведущим признаком в предотвращении развития манифестных форм заболевания при внедрении в организм возбудителя является наличие и выраженность специфического иммунитета, готовность организма к выработке защитных уровней антител в сроки среднего инкубационного периода заболевания после встречи с возбудителем [4].

Отсюда следует необходимость оценки состояния напряженности специфического иммунитета у лиц в сроки среднего инкубационного периода после ревакцинации. Этот принцип контроля иммунитета организма является наиболее точным и объективным. Ревакцинация имитирует встречу с возбудителем, и если в сроки среднего инкубационного периода иммунная система реагирует по вторичному типу и организм успевает выработать защитный уровень антител, то манифестация заболевания не произойдет. В противном случае человек, несмотря на прививку, заболевает.

Лабораторные исследования применяют также с диагностической целью и для реабилитации прививочного анамнеза.

Достижение диагностической цели предусматривает изучение уровня специфического иммунитета в динамике в парных сыроворотках у больных или лиц с подозрением на инфекцию, например, при дифтерии, кори и т. п.

У детей с нарушениями календаря профилактических прививок или с неизвестным прививочным анамнезом возникает необходимость проведения серологических исследований для реабилитации прививочного анамнеза. Это необходимо для того, чтобы правильно проводить дальнейшую вакцинацию ребенка с максимальной иммунологической эффективностью.

Важным принципом ИМ является его действенность, то есть оперативность использования результатов контроля для целенаправленного воздействия на объекты и процессы. Например, выявление низкого уровня напряженности специфического иммунитета в тех или иных группах населения диктует необходимость проведения соответствующей иммунокоррекции. Выявленные недостатки в организации и проведении профилактических прививок должны быть тот-

час усунути. Выявленні нестандартні серії вакцин (змінення своїх властивостей вакцини із-за порушень правил транспортування та зберігання, підвищена реактогенність вакцини і т. п.) повинні бути ізъяті.

Существенним принципом является связь ИМ с другими компонентами эпидемиологического надзора. В частности, проводится сопоставление данных ИМ с показателями проявлений эпидемического процесса, на основании этого осуществляется краткосрочное, среднесрочное и долгосрочное прогнозирование развития эпидемического процесса, принимается управленческое решение и тем самым осуществляется контроль эпидемиологической ситуации.

Таким образом, соблюдение принципов иммунологического мониторинга при проведении эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируемые иммунопрофилактикой, позволяет оценить не только привитость, но и иммунитет населения в конкретной эпидемиологической обстановке, выявить и устранить недостатки планирования и организации прививочного дела, сформулировать задачи по дальнейшему совершенствованию вакцинопрофилактики. Проведение иммунологического мониторинга в соответствии с рассмотренными принципами позволяет принимать оптимальные управленческие решения и повышает эффективность эпидемиологического надзора.

### Список литературы

1. Фролов А.Ф. Концепция ликвидации инфекций на современном этапе. Сучасні інфекції 2002; 1: 4–10.
2. Колесников М.М., Скричевская В.М. Популяционно-биологические закономерности взаимосвязи инфекционной и соматической патологии и новые направления их профилактики. Наукові та практичні аспекти боротьби з інфекціями в Україні на межі сторіч (Матеріали Пленуму УНМТМЕП ім. Д.К. Заболотного, 7–9 червня 2000 р.). Київ–Одеса, 2000; 95–96.
3. Чумаченко Т.А. Системный подход к организации иммунологического мониторинга за инфекциями, контролируемые средствами иммунопрофилактики. Эксперим. і клін. медицина 2002; 1: 97–100.
4. Чумаченко Т.А. Методологические особенности иммунологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируемые иммунопрофилактикой. Эксперим. і клін. медицина 2002; 2: 84–87.
5. Лозовой В.П. Методологические аспекты современной клинической иммунологии (принципы изучения функций иммунитета в норме и патологии). Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1988: 3–14.
6. Беляков В.Д., Семенов Т.А., Шрага М.Х. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина, 2001. 264 с.
7. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 400 с.
8. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., Еремин С.Р. Эпидемиологическая диагностика. СПб.: ГОУВПО С-ПбМА им. И.И. Мечникова МЗ России, 2003. 264 с.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003. 604 с.

### ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ІМУНОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ В СИСТЕМІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ІНФЕКЦІЯМИ, ЯКІ КОНТРОЛЮЮТЬСЯ ІМУНОПРОФІЛАКТИКОЮ

*Т.О. Чумаченко*

Розглянуто основні принципи організації імунологічного моніторингу та представлена схема його проведення. Робиться висновок про необхідність контролю щепленості та імунності населення.

**Ключові слова:** імунність, щепленість, імунний профілюнок, системний підхід, групи ризику.

### PRINCIPLES OF ORGANIZATION OF IMMUNOLOGICAL MONITORING IN THE EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE SYSTEM ATTACHED TO INFECTIONS, WHICH CONTROLLED BY IMMUNOPROPHYLAXIS

*T.A. Chumachenko*

The main principles of organization of immunological monitoring are described and scheme of its realization are presented. Necessary control of population vaccinated and insusceptibility are proposed to put into practice.

**Key words:** insusceptibility, population vaccinated, immunity structure, system approach, risk groups.

*Поступила 28.01.04*

## БИОТЕРРОРИЗМ: ГИПОТЕЗЫ, ФАКТЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ

*О.М. Карабан, В.Д. Черненко, М.М. Колесников\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\*Киевский национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца*

Проведено аналитическое исследование состояния вопроса, касающегося биотерроризма в современных условиях. Приведены данные о биопатогенах. Высказаны гипотезы об использовании биоагентов для искусственного распространения эпидемического процесса. Показаны прогностическое значение последствий применения биопатогенов, а также значение противобактериологической защиты населения.

**Ключевые слова:** биопатогены, искусственное распространение, прогнозирование последствий, противобактериологическая защита.

За последние годы терроризм в силу его реальности и непредсказуемости, а также по негативным последствиям, прежде всего медико-социального характера, превратился в одну из наиболее сложных и опасных угроз для людей всей планеты. Масштабность и разнообразие форм проявления террористического воздействия оказывают дестабилизирующий эффект на политическую обстановку в мире, социально-правовые институты, здоровье людей, экономику. При этом до настоящего времени ни в одной стране мира не создано высокоэффективных систем противодействия терроризму, в частности биотерроризму [1–4].

Сегодня в информационных программах радио, телевидения, в прессе все чаще используют новое понятие, связанное с этим явлением, – экологический, электронный, биологический терроризм. С точки зрения специалистов-эпидемиологов наибольший интерес представляет биологический терроризм, который способствует быстрой активизации искусственно созданного эпидемического процесса, а также развитию эпизоотологического процесса в случае применения биологического оружия.

Обращаясь к фактам, реально указывающим на использование различных биоагентов в качестве инструмента терроризма, можно отметить, что за период с 1900 по 2001 г. произошло 262 инцидента с угрозами применения биологических агентов [5, 6]. Из них 157 (60 %) рассматривались как случаи терроризма и 105 (40 %) – как уголовные. Из всех случаев 66 % составляли ложные сообщения, 21 % – угрозы атак, и только в 13 % случаев действительно были использованы биологические патогены. Из подтвержденных случаев 24 % произошли

на территории США. Имеются также сообщения о том, что за последние 40 лет зарегистрировано 66 преступлений и 55 террористических актов с использованием биологических агентов, по своей сути являющихся биологическим оружием [1].

В 1972 г. ООН приняла конвенцию «О запрещении разработки, производства и накопления запасов биологического (бактериологического) и токсинного оружия и об их уничтожении». Реализация этой программы началась с 1975 г. Вместе с тем за 30-летний период действия конвенции меры эффективного контроля за ее соблюдением так и не выработаны, о чем свидетельствует, судя по публикациям в прессе, вероятность продолжения работ по созданию биологического оружия в некоторых странах. Подтверждением этого является факт биологического терроризма с использованием спор сибирской язвы на территории США.

Определенный научный интерес к проблеме биотерроризма в целом в значительной мере обусловлен имеющимися данными о реализации в ряде стран соответствующих научных и технических программ, прямо или косвенно нацеленных на разработку или использование биологического оружия, что может расцениваться не иначе, как подготовка к более масштабному применению этого вида оружия в качестве средств массового поражения людей [7].

В современных условиях многие исследователи придерживаются точки зрения, что биологическое оружие представляет собой такой вид оружия массового поражения, действие которого основано на использовании болезнетворных свойств микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности [8]. Кроме того, биологическое оружие весьма при-

влекательно для использования вследствие сравнительно низкой его стоимости, легкости применения, массовости поражающего действия и, наконец, тяжести возникающих последствий [4, 5].

С учетом сказанного целью настоящего исследования явилось обобщение опубликованных в последнее время в литературе материалов, посвященных эпидемиологическим аспектам проблемы биотерроризма. Предпринята попытка объективно оценить современные возможности использования различных групп микроорганизмов в качестве агентов биологического оружия, высказаны гипотетические взгляды в отношении возможного хода развития эпидемиологического процесса, а также его исхода (прогноз). Намечены принципиальные подходы к проведению организационных мер по локализации и ликвидации очагов заражения, возникающих на территории, подвергшейся воздействию биологического оружия в результате биотеррористического акта. На основе эпидемиологического анализа проведена оценка общих закономерностей эпидемиологического процесса, детерминированных применением биологического оружия в террористических целях. Представленные основные признаки возникающего эпидемического процесса рассматриваются как возможные последствия биотеррористического акта.

Следует отметить, что без оценки степени угрозы современного биотерроризма, прогнозной оценки его возможных последствий, основывающихся как на научных, так и на эмпирических данных, обсуждать данную проблему и тем более разрабатывать эффективные программы по снижению возможных негативных социальных и экономических потерь от биотеррористического воздействия нецелесообразно и практически неосуществимо. Это уже устоявшаяся точка зрения многих исследователей [2, 4, 9], а также авторов данного сообщения.

Анализ современной литературы, посвященной биотерроризму, свидетельствует, что пока еще нет четких критериев, определяющих биотерроризм как явление современного мира. Более того, пока еще не завершился период активного обсуждения вопроса об инструментах биотерроризма, то есть о том, какие же биологические агенты следует рассматривать как наиболее реальные. Вероятнее всего, это микробиологические объекты (бактерии, патогенные грибы, вирусы), продукты жизнедеятельности микробов (токсины), некоторые новые носители этих объектов из числа мелких млекопитающих

(грызуны), а также переносчики-членистоногие (клещи, насекомые).

Имеются сообщения о том, что уже к середине прошлого столетия разработка биологического оружия в высокоразвитых странах была фактически завершена и отработаны основные методы его применения в военных целях [10]. К концу XX ст. ряд стран использовали и внедряли передовые технологии в микробиологических и вирусологических исследованиях, имеющих двойное назначение, что, несомненно, вызывает беспокойство и относительно проблемы биотерроризма [11].

По мнению ряда специалистов, занимающихся проблемой биотерроризма, сегодня целесообразно выделить три категории этиологических агентов (прежде всего возбудителей особо опасных инфекций), представляющих определенный интерес как «инструмент» биотерроризма. В соответствии с этим оценивается уровень готовности служб здравоохранения и спецслужб к предупреждению и ликвидации последствий актов биотерроризма. Категория «А» оценивается как наивысшая [9]. К данной категории отнесены возбудители чумы, натуральной оспы, сибирской язвы, ботулизма, туляремии, вирусных геморрагических лихорадок (ВГЛ) и других групп и видов микроорганизмов. Их актуальность определяется легкостью механизма передачи – воздушно-капельный (пылевой), а также возможностью формирования других самых различных и неожиданных путей и факторов передачи. При ВГЛ (особенно новых Марбурга, Эбола, Ласса и др.) практически все биологические жидкости больных людей заразны. Это определяет высокую контагиозность таких инфекций и легкость формирования вторичных очагов [4].

Некоторые из числа указанных инфекций могут быть реально использованы в качестве этиологических агентов биологического оружия, и, в первую очередь, к ним относят возбудителей натуральной оспы и сибирской язвы. Они наиболее опасны, так как могут быть с определенной легкостью применены организованными группами террористов, в частности, в условиях крупных городов (мегаполисов). Учитывая реальную возможность сочетанного применения указанных и других различных биоагентов, следует ожидать появления «микст-форм» инфекций. Это еще более может затруднить диагностику, а следовательно, и проведение противоэпидемических мероприятий.

Вопрос о том, какие этиологические агенты биологического оружия будут использо-

ваться или могут быть использованы, является ключевым в оценке проблемы биотерроризма. Существует вполне аргументированная точка зрения, что «классические» объекты биологического оружия с учетом средств их применения могут быть оценены на основе трех технологических категорий, а принимая во внимание цели террористического акта и типы действующих террористических групп, по 10 тактическим параметрам [5]. При этом низкотехнологические биологические агенты могут быть использованы с пищей и водой и их поражающий эффект может проявляться по типу пищевого отравления. Высокотехнологические агенты могут быть использованы для заражения более значительных площадей, как правило, в аэрозольной форме. Биологические объекты, полученные на основе современных генно-инженерных и молекулярных технологий, к которым относятся и искусственно модифицированные микроорганизмы, представляют третью категорию. Это наиболее агрессивные и сложные для индикации и последующей идентификации микроорганизмы и другие биологические объекты.

Применение агентов последней (третьей) категории также вполне реально. Их производство в сегодняшних условиях развития молекулярной биологии, микробиологии, генной инженерии и соответствующих технологий вполне доступно.

Одна из наиболее сложных ситуаций в условиях биотеррористического воздействия связана с применением неизвестного (нового или мало изученного) биоагента. При этом ранние признаки заболевания вообще невозможно интерпретировать в диагностических целях, а на основании данных о клинических проявлениях лишь к периоду разгара болезни можно обоснованно заподозрить биологический агент, вызвавший заболевание, или группу возбудителей, к которой он может быть отнесен. Весьма сходная ситуация сегодня в мире наблюдается в связи с широким распространением SARS-инфекции.

Биотерроризм, безусловно, – новая проблема для эпидемиологии. При отсутствии фактических данных трудно даже гипотетически предугадать ход развития эпидемического процесса, обусловленного тем или иным возбудителем.

Сегодня уже имеются исследования, в которых доказывается, что из довольно большого числа потенциальных биологических объектов (возбудителей особо опасных инфекций), лишь 2–3 представителя могут быть реально использованы в террористических актах [9]. Несмотря на это, на террито-

риях, подвергшихся биотеррористическому воздействию, как правило, складывается чрезвычайно сложная эпидемиологическая ситуация, которая, по мнению указанных авторов, определяется несколькими обстоятельствами.

1. Специалистам длительное время будет неизвестно о совершении биотеррористического акта и об использованном этиологическом агенте (агентах). В таких случаях есть основания полагать, что будут иметь место множественные случаи вторичного заражения людей из окружения пострадавших. Кроме того, нельзя не принимать во внимание фактор миграции населения, что также будет способствовать развитию эпидемии.

2. Первые признаки инфекционного заболевания, особенно неустановленной этиологии, могут быть сходными с проявлениями самой банальной болезни. Только после перехода заболевания в конкретную нозологическую форму специалисты могут выдвинуть предположения о возможном биотеррористическом воздействии. Естественно, что если в течение длительного времени не будет исчерпывающей («критической») информации об этиологическом агенте, а также о времени, месте террористического акта, можно ожидать высокого уровня заболеваемости из-за несвоевременного принятия адекватных противоэпидемических мер.

3. Вполне вероятно нехватка финансовых, материальных ресурсов, направленных на предотвращение последствий террористического акта в связи с объективной сложностью оценки возможных затрат. Например, трудно предугадать или распознать не только «этиологию» биотеррористического акта, но и возможность сочетанного применения разных возбудителей или возможность повторного воздействия («двойной удар»).

В настоящее время, когда угроза бактериологического терроризма стала реальной, одним из основных условий осуществления мероприятий по противодействию и ликвидации последствий биологических атак террористическими экстремистскими группировками является необходимость сконцентрировать специализированные функции в одной из государственных структур (центре). Данная структура брала бы на себя выполнение мероприятий, направленных на предупреждение, а в случае необходимости проводила их, блокируя распространение эпидемического процесса и таким образом снижая эффективность последствий применения биологических патогенов. С этой целью необходимо осуществлять разработку следующих вопросов:

- усиление (если имеются) или создание новых базовых лабораторий по индикации бактериальных агентов, особенно высококонтагиозных заразных болезней. Лабораторные исследования должны интегрироваться с эпидемиологическим анализом, эпидемиологической диагностикой, что позволит эффективно оценивать и прогнозировать эпидемиологическую ситуацию;

- планирование подготовки специалистов, способных работать в чрезвычайных условиях в эпидемических очагах, где были применены биологические патогены. Направлять усилия на проведение противоэпидемических мероприятий на этапах эвакуации больных и пораженных вследствие биологических атак. Поэтому подготовка персонала для работы в таких условиях является одним из важных звеньев в осуществлении противобактериологической защиты населения;

- необходимо осуществлять разработку и создание новых вакцин против заразных болезней, биоагенты которых вероятно могут быть применены. Совершенствовать методы вакцинации, позволяющие быстро проводить массовую иммунизацию за короткие сроки (аэрозольные, энтеральные и т. п.). Активизировать научные изыскания по созданию новых антибиотиков и антивирусных препаратов, диагностических средств с использованием современных производственных технологий;

- противоэпидемические силы и средства должны быть оснащены всем необходимым для проведения мероприятий в очагах биологического оружия. Создание и пересмотр необходимых запасов вакцин, сывороток,

гаммаглобулинов, запаса дезинфекционных, дезинсекционных, дератизационных средств, исправность и комплектация дезинфекционной техники как стационарного, так и мобильного назначения.

Особенности условий и факторов воздействия на организм человека в условиях биотерроризма не могут не оказать влияния на организацию и объем проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Новые задачи потребуют внесения определенных дополнений к существующей системе противоэпидемического обеспечения. Чтобы быть эффективной и действенной, система должна учитывать все аспекты биологической диверсии, а также включать готовность, профилактику, немедленное реагирование, медицинскую помощь и развитие. Поэтому для достижения эпидемиологического благополучия необходимо тесное взаимодействие учреждений здравоохранения с учреждениями МВД, МЧС и другими государственными службами.

Таким образом, организация противоэпидемического обеспечения населения с учетом возможных биологических террористических актов является одной из актуальных проблем современной медицинской науки и практики. Формы и методы организации этой работы требуют совершенствования и новых научных разработок с учетом достижений научно-технического прогресса. Не теряет своей актуальности проблема подготовки квалифицированных кадров, в полной мере владеющих вопросами эпидемиологии чрезвычайных ситуаций и способных быстро принимать адекватное управленческое решение в конкретной эпидемиологической обстановке.

### Список литературы

1. *Бощенко Ю.А., Позднякова Л.И.* Некоторые аспекты биологической безопасности. *Аннали Мечніковського інституту* 2003; 4–5: 136–137.
2. *Воробьев А.А.* Проблемы микробиологической безопасности на современном этапе. *Вакцинация: Информ. бюл.* 2002; 3 (21): 11.
3. *Воробьев А.А.* Современные проблемы биологической безопасности: Мат. конф. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». СПб., 2003: 157.
4. *Федоров Е.И.* Биотерроризм: эпидемиологические аспекты проблемы: Сб. мат. 6-й итог. регион. науч.-практ. конф. «Эпидемиология, экология и гигиена». Харьков, 2003: 117–119.
5. *Онищенко Г.Г.* Противодействие биотерроризму: стратегия национального здравоохранения. *Вакцинация: Информ. бюл.* 2002; 3 (21): 4–5.
6. *Онищенко Г.Г.* Инфекционные болезни – важнейший фактор биоопасности. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2003; 3: 4–5.
7. *Раевский К.К.* О некоторых первоочередных мерах по созданию системы противодействия биологическому терроризму. *Вакцинация: Информ. бюл.* 2002; 3 (21): 10.
8. *Гавура В.В.* Биологический терроризм – новая проблема эпидемиологии. *Укр. мед. часопис* 2003; 2 (34): 14–18.
9. *Воробьев А.А., Боев Б.В., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л.* Проблема биотерроризма в современных условиях. *Журн. микробиол.* 2002; 3: 3–12.
10. *Hersh S.* Chemical and biological warfare America's hidden arsenal. The Bobbs Merrill Company. Indianapolis–New York, 1970. 208 p.
11. *Davis C.I.* Nuclear blindness: an overview of the biological weapons programs of the former Soviet Union and Iraq. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5 (4): 509–512.

**БІОТЕРОРИЗМ: ГІПОТЕЗИ, ФАКТИ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ НАДЗОР***О.М. Карабан, В.Д. Черненко, М.М. Колесников*

Проведено аналітичне дослідження стосовно біотероризму в сучасних умовах. Наведено дані про біопатогени. Виказані гіпотези, що стосуються біоагентів для штучного розповсюдження епідемічного процесу. Показано прогнозоване значення біопатогенів, а також важливість протибактеріологічного захисту населення.

**Ключові слова:** біопатогени, штучне розповсюдження, прогнозування наслідків, протибактеріологічний захист.

**BIOTERRORISM: HYPOTHESIS, FACTS, EPIDEMIOLOGICAL PROGNOSIS***О.М. Karaban, V.D. Chernenko, M.M. Kolesnikov*

There has been carried out an analytical investigation concerning the problem of bioterrorism in modern conditions. There have been given materials about the biopathogenes results. There have been given the hypothesis about applying biopathogenes for artificial spreading of epidemiological process and demonstrated a prognostic importance of biopathogenes applying consequences and an antibacterial prevention of population.

**Key words:** biopathogenes, artificial spreading, prognosis of consequences, antibacterial prevention.

Поступила 01.04.04

## ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗА И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

*Г.А. Лобань, П.В. Мацийчук, Н.Я. Дегтярь**Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава*

Исучена ефективність дезінфекційних засад, приміюваних в очагах туберкулеза. До проведення дезінфекції в очагах необхідно изучать ефективність отечественных и зарубежных дезінфектантов на местных музейных штаммах микроорганизмов. Это позволяет исключить повторную дезінфекцию, экономит рабочее время и дезінфекционные средства.

**Ключевые слова:** туберкулез, дезінфекционные средства, эффективность дезінфектантов.

В настоящее время высокая заболеваемость туберкулезом, эпидемия которого началась в Украине с 1995 г., является одной из важнейших проблем здравоохранения. С ухудшением социально-экономической ситуации в стране больницы фтизиатрического профиля стали представлять собой особую зону риска заражения туберкулезом.

Необходимо отметить, что успех в борьбе с туберкулезом зависит не только от материально-технической базы в противотуберкулезных учреждениях, но и от хорошо организованной работы инфекционного контроля, микробиологической лабораторной службы.

Дезинфекция в стационарах, а также в противотуберкулезных учреждениях и очагах туберкулеза проводится согласно ныне действующему Приказу Минздрава СССР № 60 от 17.01.1979 г. «О мерах по укреплению дезінфекционного дела» [1]. После выхода этого приказа прошло 25 лет, и за это время появились новое направление и новые методы,

позволяющие улучшить эффективность дезінфекционных мероприятий, которые не предусмотрены названным приказом [2, 3]. Этим же приказом не предусмотрено, что длительное применение одного и того же дезінфектанта способствует формированию устойчивых штаммов микроорганизмов в местах дезінфекции. Не предусмотрено и изучение эффективности дезінфекционных средств на местных штаммах патогенных и санитарно-показательных микроорганизмов и проведение повторной дезінфекции подобранным в баклаборатории дезінфектантом [4]. В очагах кишечных, капельных и других инфекций дезінфекция проводится многие годы одним и тем же дезінфектантом без проверки его эффективности на местных штаммах патогенных и санитарно-показательных микроорганизмов.

Об обязательном изучении эффективности дезінфекционных средств на местных штаммах докладывал ведущий дезінфектолог Украины профессор А.М. Зарицкий на



II съезде Ассоциации дезинфекционистов Украины в апреле 2003 г. [5].

В связи со сказанным целью данной работы явилась разработка путей повышения эффективности дезинфекционных мероприятий в стационарах и очагах инфекционных заболеваний.

**Материал и методы.** Нами в бактериологической лаборатории гордзестанции г. Полтава изучалась эффективность дезинфекционных средств на местных штаммах микроорганизмов, выделенных при контроле за качеством дезинфекционных мероприятий в стационарах и очагах инфекционных заболеваний с 1993 г., по методике Харьковско-

го НИИ им. И.И. Мечникова [6]. Всего было проведено 639 исследований. По данным нашей лаборатории, если не использовалась методика Харьковского НИИ им. И.И. Мечникова, то дезинфекция в 120 (18,7 %) случаях была некачественной (таблица).

Приводим один из примеров, полученных в очагах туберкулеза. Так, в г. Полтава в 2001 г. при текущей и заключительной дезинфекции проведено 500 контрольных бактериологических смывов в 50 очагах туберкулеза.

**Результаты.** В 10 очагах туберкулеза выделены санитарно-показательные микроорганизмы – стафилококки. Из них в шести оча-

*Сравнительная эффективность действия дезинфектантов отечественного и импортного производства на микроорганизмы, выделенные при контроле за качеством дезинфекционных и санитарно-гигиенических мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях и очагах инфекционных заболеваний*

Дезинфекционные рабочие растворы	Кол-во исследований	Культуры				
		бактерии группы кишечных палочек	золотистый стафилококк	протей	Ps. aeruginosa	сальмонеллы
Хлорамин, %						
1	203 (30)	155 (22)	27 (2)	–	6 (5)	15 (1)
3	107 (8)	45 (3)	54 (3)	7 (2)	1 (–)	–
5	57 (5)	17 (3)	30 (2)	–	10 (–)	–
Хлорантоин, %						
0,2	5 (–)	3 (–)	2 (–)	–	–	–
0,5	35 (–)	16 (–)	6 (–)	–	6 (–)	7 (–)
1,0	5 (–)	1 (–)	2 (–)	–	2 (–)	–
2,5	20 (–)	5 (–)	9 (–)	–	6 (–)	–
Перекись водорода 6 %	49 (8)	21 (2)	15 (–)	12 (6)	1 (–)	–
Лизоформин, %						
0,5	8 (4)	3 (2)	2 (–)	–	3 (2)	–
1,5	17 (5)	9 (4)	1 (–)	–	7 (1)	–
Деконекс 0,5 %	24 (3)	14 (2)	6 (–)	–	4 (1)	–
Микробак-форте, %						
0,5	14 (14)	6 (6)	2 (2)	–	6 (6)	–
1,0	19 (17)	8 (8)	4 (3)	–	7 (6)	–
2,0	16 (3)	7 (1)	4 (2)	–	5 (–)	–
Дисмазан 0,5 %	14 (8)	8 (6)	2 (–)	–	4 (2)	–
Корзалин 10 %	18 (9)	9 (4)	4 (–)	–	5 (5)	–
Бацилоцидрант, %						
0,5	5 (1)	2 (1)	3 (–)	–	–	–
1,5	11 (–)	6 (–)	4 (–)	–	1 (1)	–
Сульфохлорантин 0,5 %	12 (4)	2 (–)	5 (1)	5 (3)	–	–

*Примечание.* В скобках – количество устойчивых от общего числа.

гах туберкулеза дезинфекционные мероприятия проводились некачественно из-за нарушения правил их проведения; выделенные в этих очагах стафилококки оказались чувствительными к 5% -ному раствору хлорамина и погибли при экспозиции 5–10 мин. В четырех очагах туберкулеза дезинфекционные мероприятия проведены некачественно из-за неэффективности действия дезинфектанта, так как выделенные санитарно-показательные микроорганизмы – стафилококки – не погибли в 5% -ном растворе хлорамина при экспозиции более 90 мин, в 2,5% -ном растворе хлорантоина погибли при экспозиции до 5 мин, в 0,5% -ном растворе сульфохлорантина погибли при экспозиции 15–20 мин. Следовательно, для проведения повторной качественной дезинфекции в четырех очагах туберкулеза из 10 необходимо заменить 5% -ный раствор хлорамина 2,5% -ным раствором хлорантоина или 0,5% -ным раствором сульфохлорантина.

**Обсуждение результатов.** Профессор А.М. Зарицкий на II съезде Ассоциации дезинфекционистов Украины предложил использовать дезинфекционные средства одноразово или многократно в течение одной рабочей смены, так как это делается во всей Европе, и подчеркнул, что если делать дезинфекцию, то делать ее следует качественно [4].

По нашему мнению, предложение проф. А.М. Зарицкого об одноразовом использовании дезинфекционных средств на нынешнем этапе не по средствам санитарно-эпидемиологической службе в связи с трудной экономической ситуацией в стране. Для более эффективной дезинфекции, позволяющей экономить рабочее время и дезинфекционные средства, считаем необходимым проводить изучение эффективности дезинфекционных средств на местных штаммах микроорганизмов не после проведенной дезинфекции, как предложено в методических указаниях Харьковского НИИ им. И.И. Мечникова, а до дезинфекции.

Необходимо проверять эффективность действия всех поступающих дезинфектантов отечественного и импортного производства на местных штаммах микроорганизмов (музейных). Это позволит проводить дезинфекцию подобранными дезинфектантами для очагов туберкулеза, кишечных, капельных

и других инфекций, а также в противотуберкулезных учреждениях и стационарах.

Целесообразно закупать большими партиями дезинфектанты только после проведенной проверки эффективности их действия на местных музейных штаммах микроорганизмов. Этот метод, во-первых, исключает закупку дорогостоящих дезинфектантов импортного производства, таких как микробак-форте, а также их аналогов отечественного производства, которые оказались неэффективными. Во-вторых, он исключает повторную дезинфекцию в очагах туберкулеза и других инфекций, что экономит рабочее время и дезинфекционные средства. Так, в указанном нами случае из 50 очагов в четырех необходима была повторная дезинфекция. В-третьих, проведение дезинфекции без проверки эффективности дезинфекционных средств может способствовать формированию устойчивых штаммов микроорганизмов в инфекционных очагах и госпитальных штаммов в стационарах.

#### Выводы

1. Дать заключение о качественно проведенной дезинфекции в очагах туберкулеза, кишечных, капельных и других инфекций, а также в противотуберкулезных учреждениях и стационарах, пользуясь ныне действующим приказом Минздрава СССР № 60 от 1979 г., нельзя без введения в практику работы дополнительных исследований качества дезинфекционных мероприятий, рекомендованных Харьковским НИИ им. И.И. Мечникова (1989 г.).

2. Считаем целесообразным внедрить в практику работы бактериологических лабораторий санэпидслужбы изучение эффективности дезинфектантов импортного и отечественного производства на местных музейных штаммах микроорганизмов.

3. Дезинфекционные мероприятия в местах дезинфекции следует проводить подобранными эффективными дезинфектантами, что позволит исключить некачественную дезинфекцию, значительно сэкономит рабочее время и дезинфекционные средства, снизит формирование резистентных штаммов микроорганизмов в инфекционных очагах и госпитальных штаммов в стационарах.

#### Список литературы

1. О мерах по укреплению дезинфекционного дела. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 60 от 17.01.1979 г.
2. Шапіро А.В. Актуальні проблеми клінічної мікробіології у неінфекційній клініці. Лаб. діагностика 1997; 1: 51–53.
3. Кваснищук А.В. Профилактика гнойно-септических осложнений в стационарах хирургического профиля. Инфекционный контроль 1999; 1: 24–31.

4. Засыпка Л. Инфекции обжили наши больницы. Навсегда? Инфекционный контроль 1999; 1: 3–4.
5. Зарицкий А.М. Проблемы контроля внутрибольничных инфекций в Украине. Вестник ассоциации 2003; 3–4: 46–47.
6. Лабораторный контроль качества дезинфекционных мероприятий в стационарах. Харьковский НИИ им. Мечникова (Методические рекомендации). Харьков, 1989. 24 с.

#### ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДЕЗІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХОДІВ У ВОГНИЩАХ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАКЛАДАХ

*Г.А. Лобань, П.В. Маційчук, Н.Я. Дегтяр*

Вивчена ефективність дезінфекційних засобів, що застосовуються у вогнищах туберкульозу. До проведення дезінфекції у вогнищах необхідно вивчати ефективність вітчизняних і закордонних дезінфектантів на місцевих музейних штаммах мікроорганізмів. Це дозволяє виключити повторну дезінфекцію, заощаджує робочий час і дезінфекційні засоби.

*Ключові слова:* туберкульоз, дезінфекційні засоби, ефективність дезінфектантів.

#### WAYS OF INCREASING OF EFFECTIVENESS OF DISINFECTION MEASURES IN TUBERCULOSIS AND ANTITUBERCULOSIS INSTITUTIONS

*G.A. Loban, P.V. Matsuichuk, N.Y. Degtyar*

There was studied the effectiveness of disinfections means applied in sources of tuberculosis. Before carrying out disinfections in the sources of TB it is necessary to study the effectiveness of native and foreign disinfectants on local and museum strains of microorganisms. This allows to exclude repeated disinfection, to economize the working time and disinfection means.

*Key words:* tuberculosis, disinfection means, effectiveness of disinfectants.

*Поступила 03.03.04*

## АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

### ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

*И.П. Бондаренко, И.И. Ермакович, В.А. Чернышов, Е.В. Гриненко*

*Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков*

Проведено первичное комплексное обследование беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани и соматически здоровых женщин. Установлен ряд закономерностей. Основные кардиальные и психосоматические изменения у беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани встречаются в 2–4 раза чаще, чем у соматически здоровых пациенток, что приводит к снижению качества их жизни. Врожденная дисплазия соединительной ткани как системное заболевание ухудшает состояние женщин в период беременности и родов, негативно отражается на состоянии плода. Всестороннее комплексное обследование беременных необходимо проводить с целью раннего выявления врожденной дисплазии соединительной ткани и решения вопросов о возможности доношивания беременности, особенностях ведения родов и своевременной терапии.

**Ключевые слова:** беременность, врожденная дисплазия соединительной ткани, качество жизни, осложнения.

Врожденная дисплазия соединительной ткани – одно из часто встречающихся наследственных аутосомно-доминантных полиорганных заболеваний беременных женщин. Сопровождается малыми аномалиями сердца – пролапсом митрального клапана (ПМК), аномальными хордами желудочков, различными сочетанными внутрисердечными аномалиями [1], вегетативным, сосудистым, геморрагическим, психастеническим синдромами, а также рядом фенотипических маркеров.

К вегетативному синдрому относят вегетативные кризы с периодическим повышением артериального давления, кардиалгией, гипервентиляцией, дисфункцией мочевого пузыря, нарушениями сердечного ритма, терморегуляции, потоотделения, онемением пальцев рук, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью, расстройствами в деятельности органов дыхания и желудочно-кишечного тракта [2, 3]. К сосудистому синдрому относят приступы мигрени, синдром Рейно, головную боль напряжения, головокружение, идиопатическую отечность или пастозность. Геморрагический синдром диагностируют при склонности к образованию гематом, носовым кровотечениям, обильным менструациям, кровоточивости десен [4].

Психастенические (панические) расстройства определяются наличием у беременных неврастении, тревожно-фобических и аффективных расстройств – ипохондрии, депрессии, истерии, психастении [5].

К фенотипическим маркерам относят астенический тип конституции, повышенную растяжимость кожи, миопию, деформацию грудной клетки и тазовых костей, остеохондроз и сколиоз позвоночника, поперечное и продольное плоскостопие, признак большого пальца и запястья, гипермобильность суставов, варикозную болезнь, трахеобронхиальную дискинезию, изменения пищеварительного тракта и другие [1, 6].

Изменения сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и психосоматической систем, подробно описанные у больных с ПМК, менее изучены у беременных. Многие врачи указанные особенности в органах и тканях при ПМК рассматривают как безобидные анатомические изменения. Однако накопленный клиницистами опыт свидетельствует о том, что подобное представление о ПМК – кардинальном симптоме врожденной дисплазии соединительной ткани – нельзя считать оправданным при диагностике его у беременных [7]. У таких пациенток возможно развитие, хотя и нечасто, серьезных сердечно-сосуди-

стых осложнений – преходящих нарушений мозгового кровообращения, вторичного инфекционного эндокардита, особенно при миксематозной дегенерации митрального клапана и прогрессирующей митральной регургитации; тромбоэмболии, исходящей из створок митрального клапана. Тромбоэмболические осложнения могут быть причиной частичной или полной утраты зрения в связи с эмболией артерий сетчатки [8]. Достаточно частым является прогрессирование митральной регургитации с развитием дилатации полостей сердца, сердечной недостаточности и мерцательной аритмии, разрыв аномальных хорд желудочков и даже внезапная смерть. Вместе с тем, при отсутствии выраженной регургитации и недостаточности кровообращения ПМК во время беременности не представляет значительного риска и частота внезапной смерти очень мала [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей проявлений врожденной дисплазии соединительной ткани при беременности.

**Материал и методы.** Проведено комплексное обследование 142 беременных в возрасте 17–36 лет. Из них 108 – с врожденной дисплазией соединительной ткани (основная группа) и 34 – соматически здоровые (контрольная группа). Группы сопоставимы по возрасту. Причиной направления беременных в Институт терапии были кардиальные жалобы и дисвегетативные проявления – общая слабость, повышенная утомляемость, кардиалгии, головная боль, ощущение сердцебиения и перебои в работе сердца, одышка, гипер- или гипотония. Подобные проявления заболевания встречались в различных сочетаниях как в основной, так и в контрольной группе. Обследование беременных проведено с использованием неинвазивных инструментальных методов (аускультации сердца и легких, измерения артериального давления по методу Н.С. Короткова, электро- и эхокардиографии).

**Результаты и их обсуждение.** Основные синдромы у обследованных беременных с вро-

жденной дисплазией соединительной ткани и соматически здоровых беременных представлены в табл. 1.

Из приведенных данных следует, что основные кардиальные и дисвегетативные проявления у беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани встречаются в 2–4 раза чаще, чем у соматически здоровых. Выраженные субъективные и объективные вегетативно-сосудистые, геморрагические и психастенические нарушения у беременных основной группы приводили к снижению качества их жизни. У них в анамнезе чаще, чем у соматически здоровых беременных, встречались респираторные заболевания, бронхиты, ларингиты, пневмонии и другие экстрагенитальные инфекционные заболевания. Кроме того, у них довольно часто отмечались гастриты, гестоз первой половины беременности, язвенная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей, холециститы, синдром раздраженного кишечника и другие заболевания желудочно-кишечного тракта. В детском возрасте шесть женщин основной группы получали лечение по поводу пиелонефрита вследствие мочеточничко-почечного рефлюкса.

При объективном обследовании у беременных основной группы все фенотипические маркеры, кроме синдрома прямой спины, встречались в 4–9 раз чаще, чем в контрольной группе. Особенно частыми у них были деформация грудной клетки и тазовых костей, плоскостопие, признаки большого пальца, гипермобильность суставов, остеохондроз и сколиоз позвоночника, миопия, астенический тип конституции и варикозная болезнь (табл. 2). Как правило, границы относительной тупости сердца не были изменены. При аускультации сердца систолический шум определяли в четвертом межреберье слева у 78 (78,2 %) обследованных основной группы, в точке Боткина – у 26 (24 %), на легочной артерии и аорте – у 4 (3,7 %) пациенток. В контрольной группе указанные аускультативные данные выявить не удалось.

*Таблица 1. Характеристика основных синдромов у беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани (основная группа) и соматически здоровых беременных (контрольная группа)*

Синдром	Основная группа (n=108)		Контрольная группа (n=34)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ваготонический	89	82,4	10	29,4
Сосудистый	78	72,2	6	17,6
Геморрагический	49	45,3	4	11,2
Психастенический	67	62,0	9	26,4

Таблица 2. Основные фенотипические маркеры у беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани (основная группа) и соматически здоровых беременных (контрольная группа)

Маркер	Основная группа (n=108)		Контрольная группа (n=34)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Астенический тип конституции	92	85,2	5	14,7
Деформация грудной клетки и тазобедренных костей	56	51,8	2	5,8
Остеохондроз и сколиоз позвоночника	78	72,2	4	11,7
Синдром прямой спины	12	11,1	2	5,8
Плоскостопие	83	76,8	3	8,8
Признак большого пальца и запястья	105	97,2	4	11,7
Гипермобильность суставов	102	94,4	6	17,6
Повышенная растяжимость кожи	70	64,8	5	14,7
Миопия	65	60,1	3	8,8
Варикозная болезнь	34	31,5	2	5,8

Частота сердечных сокращений, по данным ЭКГ, в основной группе составляла  $(88,6 \pm 2,3)$  мин<sup>-1</sup>, что на 14,5 % выше по сравнению с контрольной –  $(73,3 \pm 3,9)$  мин<sup>-1</sup>, ( $p < 0,001$ ). Систолическое артериальное давление у пациенток с врожденной дисплазией соединительной ткани составило  $(124,6 \pm 1,9)$  мм рт. ст., диастолическое –  $(72,6 \pm 1,5)$  мм рт. ст., в контрольной группе –  $(120,8 \pm 1,4)$  и  $(73,5 \pm 1,1)$  мм рт. ст. соответственно (данные не достоверны,  $p > 0,05$  для обоих показателей). При оценке ЭКГ правильное расположение электрической оси сердца (ЭОС) отмечено у 78 (72,2 %) пациенток с врожденной дисплазией соединительной ткани, у 16 (14,8 %) имела место вертикальная ЭОС, у 9 (8,3 %) – горизонтальная, у 5 (4,6 %) – отклонение оси вправо. В контрольной группе правильное расположение ЭОС выявлено у всех пациенток (100 %).

Синусовый ритм наблюдался в основной группе у 82 (76 %) беременных, из них у 48 (58,5 %) имела место синусовая тахикардия, брадиаритмия – у 3 (3,6 %), миграция водителя ритма – у 2 (2,4 %) больных. У 4 (3,7 %) пациенток зарегистрированы суправентрикулярные, у 3 (2,8 %) – желудочковые экстрасистолы. Нарушение проводимости выявлено у 16 (14,8 %) обследованных основной группы, из них у 6 (37,5 %) – замедление внутрипредсердной проводимости, у 8 (50 %) – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, у 3 (18,7 %) – полная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки перегрузки правого желудочка отмечены у 5 (4,6 %) пациенток, пере-

грузки левого желудочка – у 12 (11,1 %), нарушение процессов реполяризации миокарда выявлено у 23 (21,3 %) больных, синдром ранней реполяризации желудочков – у 3 (2,8 %).

По данным УЗИ сердца, ПМК I степени (4–6 мм) диагностирован у 82 (75,9 %) пациенток, ПМК II степени (7–9 мм) – у 6 (5,5 %), аномальная хорда желудочка – у 11 (10,2 %), сочетанная врожденная сердечная аномалия – у 9 (8,3 %) обследованных основной группы. Митральная регургитация отсутствовала у 65 (79,3 %) беременных. У 35 (32,4 %) женщин выявлена митральная регургитация I степени и у 8 (7,4 %) – II степени. Размеры левого предсердия и левого желудочка мало отличались от соответствующих размеров соматически здоровых беременных. Нарушений функции сократимости миокарда не отмечено.

Обнаруженные при регистрации ЭКГ нарушения ритма и проводимости, по-видимому, объясняются наличием при ПМК факторов, вызывающих электрическую нестабильность миокарда: анатомо-морфологических и функциональных (вегетативных). К известным анатомо-морфологическим изменениям относятся аномалии проводящей системы в виде дополнительных путей проведения [9], топографические варианты крупных и мелких коронарных артерий, которые могут вызывать нарушение кровоснабжения миокарда и появление эктопических очагов возбуждения [10, 11], а также зоны очагового фиброза в проводящей системе сердца и эндокард, поврежденный при пролабировании створок митрального клапана [12, 13].

Обнаруженные по ЭКГ признаки перегрузки левых и в меньшей степени правых отделов сердца у беременных основной группы при отсутствии существенных различий с размерами камер сердца соматически здоровых беременных, по данным ультразвукового исследования, вероятно, свидетельствуют о большем влиянии функциональных (вегетативных) факторов, определяющих частоту сердечных сокращений и уровень артериального давления.

Частота случаев митральной регургитации в основной группе составляет 39,8 % (43 из 108 беременных) и сопоставима с таковой в исследовании [12], где она равна 42–100 %. Отсутствие митральной регургитации у 65 (79,3 %) беременных с ПМК объясняется, по-видимому, низкой степенью пролапса (I степень), если учесть, что средняя частота сердечных сокращений, по данным ЭКГ, в основной группе на 14,5 % превышала таковую в контрольной (различия достоверны,  $p < 0,001$ ). Обсуждая клиническое значение митральной регургитации, отметим, что она повышает риск развития инфекционного эндокардита, предсердных и желудочковых аритмий, тромбоэмболических осложнений [4, 6].

Таким образом, беременных с ПМК следует отнести к группе риска по акушерской и перинатальной патологии. У беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани снижен уровень качества жизни, имеются многочисленные жалобы и фенотипические изменения в органах и тканях, что меняет их структуру и функцию и тем самым еще более ухудшает состояние женщин, а в период беременности и родов – соответственно и плода. Проблема врожденной дисплазии соединительной ткани является актуальной не только из-за большой распространенности у беременных, но и в связи с полиморфизмом клинической симптоматики, что затрудняет диагностику заболевания и не по-

зволяет пациенткам получить своевременную адекватную терапию.

Всестороннее комплексное обследование беременных необходимо проводить с использованием современных высокоинформативных методов диагностики с целью раннего выявления врожденной дисплазии соединительной ткани и решения вопроса о возможности вынашивания беременности, ведения родов и своевременной терапии.

В практической деятельности врачей различных специальностей необходимо учитывать возможность наличия у беременных врожденной дисплазии соединительной ткани различной степени выраженности как с позиций рекомендаций по здоровому образу жизни, так и с позиций профилактики осложнений на всех этапах беременности.

### Выводы

1. Врожденная дисплазия соединительной ткани при беременности отличается полиморфизмом клинической симптоматики и фенотипических проявлений.

2. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности у беременных женщин маркеров врожденной дисплазии соединительной ткани, что позволяет относить их к группе риска по терапевтической, акушерской и перинатальной патологии.

3. Кардиальные и дисвегетативные проявления у беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани встречаются в 2–4 раза чаще, а фенотипические маркеры врожденной дисплазии соединительной ткани – в 4–9 раз чаще, чем у соматически здоровых беременных.

4. Наличие вегетативно-сосудистых, геморрагических и психастенических нарушений у беременных с врожденной дисплазией соединительной ткани сопровождается увеличением в анамнезе экстрагенитальных инфекций, заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек.

### Список литературы

1. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Эхокардиографические и фенотипические исследования у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Рос. мед. вести 1997; 2: 48–54.
2. Корытников К.И. Пролапс митрального клапана и заболевания органов дыхания. Клиническая медицина 1999; 4: 15–18.
3. Маев И.В., Козюлин А.М., Вальцов Е.Д. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных с первичным пролапсом митрального клапана. Клиническая медицина 2000; 11: 22–26.
4. Барат Б.Я., Беневакская В.Ф. Пролабирование митрального клапана в практике терапевта и кардиолога. Тер. архив 2003; 1: 10–15.
5. Мартынов А.И., Смулевич А.В., Степура О.В. и др. Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема (Обзор). Тер. архив 2000; 10: 27–30.
6. Головской Б.В., Усольцева Л.В., Хомаева Я.Б. и др. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста. Клиническая медицина 2002; 12: 39–42.

7. Тарвердиева Г.А., Абдуллаев Р.Ф. Синдром пролапса митрального клапана и беременность. Кардиология 1995; 12: 94–95.
8. Елисеєва И.В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течение родов у женщин с пролапсом митрального клапана. Клини. медицина 2003; 3: 22–25.
9. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. I. Фенотипические особенности и клинические проявления. Кардиология 1998; 1: 72–80.
10. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Малые аномалии сердца. Клини. медицина 2002; 1: 9–15.
11. Аникин В.В., Невзорова И.А. Клинико-функциональные особенности сердечного ритма у больных с пролапсом митрального клапана. Рос. кардиол. журн. 1997; 3: 8–13.
12. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Пролапс митрального клапана (Обзор). Кардиология 2002; 8: 68–74.
13. Grujic M., Radojkovich B., Milasinovich G. et al. Ventricular arrhythmias, ventricular late potentials and Q-T variability in patients with mitral valve prolapse. Eur. Heart J. 1994; 15: 55–58.

#### ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ УРОДЖЕНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

*І.П. Бондаренко, І.І. Єрмакович, В.А. Чернишов, К.В. Грінєнко*

Проведено первинне комплексне обстеження вагітних з уродженою дисплазією сполучної тканини і соматично здорових жінок. Встановлено низку закономірностей. Основні кардіальні й психосоматичні зміни у вагітних з уродженою дисплазією сполучної тканини зустрічаються в 2–4 рази частіше, ніж у соматично здорових пацієнток, що призводить до зниження якості їх життя. Уроджена дисплазія сполучної тканини як системне захворювання погіршує стан жінок в період вагітності й пологів, негативно відбивається на стані плода. Всебічне комплексне обстеження вагітних необхідно проводити з метою раннього виявлення уродженої дисплазії сполучної тканини й вирішення питань про можливість зберегання вагітності, особливості ведення пологів і призначення своєчасної терапії.

**Ключові слова:** вагітність, вроджена дисплазія сполучної тканини, якість життя, ускладнення.

#### THE PECULIARITIES OF CLINICAL PICTURE OF CONGENITAL DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE IN PREGNANCY

*I.P. Bondarenko, I.I. Yermakovich, V.A. Chernyshov, E.V. Grinenko*

Pregnants with congenital dysplasia of connective tissue (CDCT) and somatically healthy women were carefully examined. Some peculiarities were revealed resulted from the present study. Thus, the main cardiac and psychosomatic abnormalities in pregnant with CDCT occurred in 2–4 fold frequently than in somatically healthy women that resulted in deterioration of their quality of life. CDCT as a systemic disease aggravates the state of women in the period of pregnancy and parturition, negatively influences on the fetus state. Careful examination of pregnant is necessary for the early diagnostics of CDCT and decision of full-term pregnancy problems and problems of parturition conduction or opportune therapy.

**Key words:** pregnancy, congenital dysplasia of connective tissue, quality of life, complications.

Поступила 15.04.04



## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ

*А.В. Салтовский, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова, Н.П. Сухина*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты исследования гематологических, иммунологических, свертывающих показателей крови у 65 женщин в зависимости от способа прерывания беременности поздних сроков. Выяснено, что охлаждение гипогастральной области является эффективным методом прерывания беременности поздних сроков, который, в отличие от традиционного медикаментозного способа, не вызывает выраженных патологических сдвигов в основных показателях крови, в связи с чем может быть рекомендован для применения в практической гинекологии.

**Ключевые слова:** прерывание беременности, гипотермия, иммунологические показатели.

Искусственное прерывание беременности поздних сроков (с 14 до 28 недель) до настоящего времени остается одной из серьезных медико-социальных проблем и занимает ведущее место в структуре материнской заболеваемости и смертности [1]. Это обусловлено тем, что сложность оперативного вмешательства и соответственно частота осложнений нарастают пропорционально увеличению срока беременности.

Аборты в поздние сроки беременности составляют 10–15 % всех искусственных абортов, на их долю приходится до 2/3 всех наиболее тяжелых осложнений [2].

В настоящее время предложено большое количество разных методов искусственного прерывания беременности в поздние сроки, но оптимального так и не найдено.

Все известные на сегодня методики делятся на хирургические (кюретаж, гистеротомия – малое кесарево сечение) и терапевтические (применение разных медикаментозных препаратов для индукции сократительной деятельности матки). Наибольшее распространение, безусловно, получили медикаментозные методы. В то же время последние данные убедительно свидетельствуют об их недостаточной эффективности и, главное, безопасности [3]. Проведенные на кафедре акушерства и гинекологии № 1 ХГМУ исследования по использованию охлаждения в акушерско-гинекологической практике доказали эффективность его влияния на сократительную функцию матки [4, 5].

Целью данной работы явилось изучение иммунологических показателей крови при прерывании беременности поздних сроков путем охлаждения гипогастральной области и при использовании медикаментозного способа.

**Материал и методы.** Обследовано 65 беременных в сроке от 17 до 26 недель. Выделены три клинические группы женщин в зависимости от метода прерывания беременности: 1-я группа (25 чел.) – медикаментозным, 2-я (15 чел.) – охлаждением гипогастральной области, 3-я (25 чел.) – комплексным методом – охлаждение гипогастральной области в сочетании с медикаментозным методом.

Медикаментозный метод прерывания беременности поздних сроков заключался во введении в амниотическую полость 10 ЕД окситоцина с 5 мл 2% -ного раствора грамицидина на 20 мл 40% -ной глюкозы.

Процедура охлаждения гипогастральной области состояла из следующих этапов. Беременная находится на кровати или в гинекологическом кресле, на переднюю брюшную стенку накладывают специальный аппликатор, в котором циркулирует охлаждающая жидкость. Аппликатор соединен с помощью гибких шлангов с гипотермогенератором, который охлаждает циркулирующую жидкость до заданной температуры (+2 °С). Продолжительность манипуляции 40–50 мин.

Комплексный способ является комбинацией двух описанных.

В работе были использованы следующие методы исследования: развернутый анализ крови (гемограмма), коагулограмма, иммунологическое исследование крови с подробным изучением содержания лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, фагоцитарного числа, бактерицидной активности нейтрофилов. Всем беременным также было произведено ультразвуковое обследование на аппарате Aloka-1100 (Япония) и токографическое исследование сократительной функции матки с использованием аппарата Biomedica-9141 (ФРГ).

Полученные данные статистически обработали.

**Результаты и их обсуждение.** Показаниями к прерыванию беременности поздних сроков у обследуемых женщин явились физиологическая незрелость (30,8 %), экстрагенитальная патология (27,7 %), аномалии развития плода (21,5 %), социальные показания (20 %).

Анализ иммунологических показателей (таблица) свидетельствовал о достоверном ( $p < 0,05$ ) повышении содержания лейкоцитов у женщин 1-й группы уже через один час после интраамниального введения окситоцина и грамицидина до  $(9,5 \pm 1,2) \times 10^9$ /л, которое не возвращалось к норме даже после аборта –  $(9,0 \pm 0,6) \times 10^9$ /л. В то же время при прерывании беременности путем охлажде-

*Средние значения показателей иммунитета у беременных женщин через час после применения метода (Б)*

Показатель	1-я группа		
	А	Б	В
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,9±0,2	9,5±1,2*	9,0±0,6*
Лимфоциты			
%	21,1±0,5	21,6±1,5	24,2±3,3
абс. кол-во в 1 л	1,17±0,01	1,99±0,35	2,12±0,81
Е-РОК общие			
%	44,3±2,5	40,1±3,3	45,7±1,6
абс. кол-во в 1 л $\times 10^9$	0,48±0,03	0,41±0,02	0,51±0,07
Е-РОК термостабильные, %	22,8±2,4	25,6±1,7	26,2±3,7
М-РОК общие			
%	12,10±0,25	13,30±0,25	14,20±0,21
абс. кол-во в 1 л $\times 10^9$	0,16±0,05	0,25±0,02	0,32±0,12
ЦИК, усл. ед.	41,2±2,3	57,0±3,1*	68,3±3,5*
IgG, г/л	10,9±4,1	15,8±1,6*	18,4±1,3*
IgA, г/л	1,97±0,01	2,18±0,07	3,02±0,48
IgM, г/л	0,87±0,03	1,17±0,09	1,32±0,39
Фагоцитированные нейтрофилы, %	100,0±2,8	96,2±3,2	94,0±2,1
Фагоцитарное число	4,9±0,6	3,8±0,25	5,2±0,1
Бактерицид. активность нейтрофилов, %	40,9±3,2	39,6±2,6	39,3±2,6

\*  $p < 0,05$ ; сравнительно с исходными показателями.

Согласно полученным данным у женщин 1-й группы время от начала манипуляции до наступления аборта в среднем составило  $(12,6 \pm 2,3)$  ч, 2-й –  $(11,4 \pm 3,1)$  ч, 3-й –  $(10,3 \pm 2,4)$  ч. Эффективность медикаментозного метода составила 84 %, охлаждения гипогастральной области – 86,7 %, комплексного метода – 92 %.

У 24 % женщин 1-й группы процесс абортирования осложнился повышением температуры тела, преждевременным излитием околоплодных вод, патологической кровопотерей (более 0,5 % массы тела), выраженным болевым синдромом во время интраамниального введения медикаментозных средств, в то время как у женщин 2-й группы указанные осложнения не наблюдались.

ния гипогастральной области или комплексным методом выраженный лейкоцитоз не наблюдался.

Отмечалось значительное повышение концентрации ЦИК в крови женщин 1-й группы сразу после введения медикаментозных средств  $[(57,6 \pm 3,1)$  усл. ед.], которая продолжала увеличиваться и после изгнания плода из матки  $[(68,3 \pm 3,5)$  усл. ед.].

При изучении показателей иммуноглобулинов классов А, М, G обнаружен значительный подъем содержания только IgG  $[(15,8 \pm 1,6)$  г/л], которое не возвращалось к исходному и после произведенного аборта у женщин 1-й группы  $[(18,4 \pm 1,3)$  г/л].

Таким образом, применение медикаментозных средств для прерывания беременности

поздних сроков вызывает выраженный сдвиг иммунологических показателей, которые не восстанавливаются даже после аборта.

При тщательном изучении гемограммы отмечалось преимущественное увеличение лимфоцитов [(24,2±3,3) %] и сегментоядерных лейкоцитов, достоверный подъем скорости оседания эритроцитов как через 1 час после введения окситоцина с грамицидином,

достоверном снижении протромбинового индекса до (85,4±1,8) и (89,1±0,7) % соответственно. Исключительно у женщин 3-й группы отмечено уменьшение фибринового времени после абортации [(3,3±0,2) мин,  $p < 0,05$ ].

Следует подчеркнуть, что применение метода охлаждения гипогастральной области для прерывания беременности поздних сроков принципиально не ухудшает основные

*разных клинических групп при поступлении в стационар (А), и через час после абортации (В)*

2-я группа			3-я группа		
А	Б	В	А	Б	В
4,9±0,2	4,1±0,1	5,5±0,3	4,8±0,3	4,2±0,3	6,6±0,5
22,1±0,1	14,20±0,24*	15,10±0,23*	23,2±0,3	15,60±0,25*	16,40±0,25*
1,05±0,01	0,43±0,31*	0,74±0,24	1,10±0,01	0,57±0,35*	0,85±0,25*
43,2±3,4	45,3±2,1	43,5±1,5	43,2±0,2	53,5±1,9	48,4±0,7
0,48±0,02	0,42±0,04	0,42±0,02	0,49±0,01	0,43±0,04	0,48±0,04
22,4±2,3	18,1±1,9	19,2±2,1	23,1±2,1	18,9±1,3	20,2±2,5
12,60±0,25	10,3±0,5	11,8±1,4	13,6±2,4	12,40±0,21	13,50±0,25
0,14±0,02	0,12±0,01	0,14±0,01	0,14±0,04	0,15±0,02	0,17±0,01
40,5±2,5	35,6±2,4	41,8±1,7	42,3±4,5	45,8±2,5	49,3±2,1
11,00±0,25	10,0±0,1	10,00±0,17	9,80±0,24	9,2±0,3	11,00±0,24
1,90±0,01	1,85±0,02	1,81±0,02	1,94±0,01	1,90±0,03	1,91±0,02
0,85±0,03	0,77±0,01	0,79±0,01	0,87±0,01	0,79±0,05	0,84±0,01
100,0	93,2±0,7	89,6±1,7	100,0	96,3±0,6	100,0
5,0±0,4	4,20±0,14	4,5±0,2	5,20±0,05	4,90±0,21	5,6±0,1
41,0±0,4	42,5±2,1	44,1±3,4	40,1±0,4	50,6±2,3	51,1±2,1

так и после аборта, что, по-видимому, свидетельствует о негативной реакции организма на введение указанных лекарственных средств.

Во 2-й и 3-й клинических группах данные лабораторных методов исследования, проведенные в динамике, находились в пределах нормы. Обращало на себя внимание некоторое снижение содержания лимфоцитов [(14,2±0,24) %] сразу после проведения сеанса охлаждения гипогастральной области и после применения комплексного метода [(15,6±0,25) %]. Фагоцитарное число и бактерицидная активность нейтрофилов достоверно в этих группах не изменялись ( $p > 0,05$ ).

У большинства женщин 1-й и 3-й групп обнаружено изменение показателей свертывающей системы крови, что проявлялось в

лабораторные показатели гемо-, коагуло- и иммунограммы, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния гипотермии на гематологические, иммунологические, свертывающие показатели крови женщин, которым для прерывания беременности поздних сроков использовалось охлаждение гипогастральной области.

#### **Выводы**

Охлаждение гипогастральной области является эффективным методом прерывания беременности поздних сроков, который, в отличие от традиционного медикаментозного способа, не вызывает выраженных патологических сдвигов в гематологических, иммунологических, свертывающих показателях крови, в связи с чем может быть рекомендован для применения в практической гинекологии.

**Список литературы**

1. Завалко А.Ф., Мельников В.А., Липатов И.С. и др. Социальные аспекты искусственного прерывания беременности на поздних сроках: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии 2001; 1, 1: 96–98.
2. Терапевтические методы прерывания беременности. Доклад науч. группы ВОЗ. Женева, 1999. 18 с.
3. Гуртовой Б.Л., Фанченко Н.Д., Кравченко Н.Ф. Клинико-эндокринологическая характеристика позднего «безопасного» аборта. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: Мат. II съезда Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. М., 1997: 147–148.
4. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирургия в акушерстве и гинекологии. М.: Медицина, 1974: 280.
5. Лазуренко В.В. Аномалии сократительной деятельности матки рожениц и их коррекция с использованием факторов охлаждения: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. Харьков, 2001. 34 с.

**ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПІЗНІХ ТЕРМІНІВ**

**О.В. Салтовський, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова, Н.П. Сухіна**

Наведені результати дослідження гематологічних, імунологічних, згортувальних показників крові у 65 жінок в залежності від методу переривання вагітності пізніх термінів. З'ясовано, що охолодження гіпогастральної ділянки є ефективним методом переривання вагітності пізніх термінів, який, на відміну від традиційного медикаментозного способу, не викликає значних патологічних змін в основних показниках крові, у зв'язку з чим може бути рекомендований для застосування в практичній гінекології.

**Ключові слова:** переривання вагітності, гіпотермія, імунологічні показники.

**IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANCY INTERRUPTION AT THE LATE STAGES**

**O.V. Saltovsky, V.V. Lazurenko, O.V. Mertsalova, N.P. Suhina**

The results of the examination of haematological, immunological, coagulative blood indices with 65 women depending on the way of pregnancy interruption at the late stages are offered. It is figured out that cooling of hypogastral region is an effective method of pregnancy interruption at the late stages which in comparison with traditional medicinal method does not result in clear pathological change in the main blood indices. In this connection this method can be recommended to use in practical gynecology.

**Key words:** pregnancy interruption, hypothermie, immunological indices.

Поступила 03.03.04

# ХІРУРГІЯ

## ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКО-НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

*Е.П. Яковцов*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Приведены результаты ретроспективного анализа клинико-нозологической структуры желчнокаменной болезни. Сделан вывод о возрастании числа пациентов пожилого и старческого возраста с преобладанием у них деструктивных и осложненных форм заболевания, а также о целесообразности ранней санации камненосителей и необходимости активного использования и совершенствования техники малоинвазивных оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, нозологическая структура, возраст.

В последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение средней продолжительности жизни населения, а следовательно, численности людей пожилого и старческого возраста. По прогнозам исследователей, к 2025 г. каждый пятый житель планеты будет пожилого и старческого возраста. Те же явления наблюдаются в возрастной структуре больных с хирургической патологией. Больные пожилого и старческого возраста обладают рядом особенностей, которые требуют иных подходов при лечении разных заболеваний, в числе которых осложненное течение основного заболевания, наличие разнообразной сопутствующей патологии [1–4]. Среди хирургической патологии у геронтологических больных одно из первых мест занимает желчнокаменная болезнь (ЖКБ) с преобладанием деструктивных и осложненных форм и высоким риском развития послеоперационных осложнений [5, 6].

Целью данного исследования было изучение клинико-нозологических особенностей ЖКБ у больных старших возрастных групп.

**Материал и методы.** Выполнено обзорное исследование с ретроспективным клинико-статистическим анализом историй болезни больных с ЖКБ. В исследование включены только больные, оперированные с основным диагнозом острый или хронический калькулезный холецистит либо с камнями магистральных желчных протоков. Диагноз был верифицирован во время оперативного вмешательства и дополнен данными гистоло-

гического исследования удаленного препарата. Заключительный диагноз формулировался при выписке больного из стационара с учетом основной патологии, ее осложнений, осложнений оперативного вмешательства, а также сопутствующей патологии. В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) в анализируемую группу вошли больные с шифром К80.0–К80.5 и К82.0–К82.4 при наличии камней в желчном пузыре. Однако данная классификация не учитывает степени деструктивных изменений в желчном пузыре, что особенно важно при сравнении нозологической структуры основной патологии у лиц разных возрастных групп. Поэтому использовали модифицированную классификацию ЖКБ, основанную на МКБ-10, но дополненную морфологической характеристикой патологического процесса.

Основной диагноз

1. Бессимптомный холелитиаз – выявленные случайно при профосмотре камни в желчном пузыре без каких-либо клинических проявлений (К80.2, К80.5).

2. Холестероз желчного пузыря (К82.4).

3. Хронический калькулезный холецистит (К80.1);

За – с холедохолитиазом.

4. Острый калькулезный холецистит (К80.0):

катаральный

флегмонозный

гангренозный

перфоративный (К82.2) } деструктивный

4а – с холедохолитиазом.

Холедохолитиаз.

Осложнения основного диагноза

1. Воспалительные:

а) эмпиема желчного пузыря;

б) околопузырный инфильтрат: рыхлый, плотный, с абсцедированием;

в) холангит (К80.3, К80.4):

острый

рецидивирующий

склерозирующий (тубулярный стеноз холедоха);

г) перитонит.

2. Обструктивные:

а) отключенный желчный пузырь (К82.0):  
водянка желчного пузыря (К82.1);  
склероз желчного пузыря («сморщенный» желчный пузырь);

б) механическая желтуха на фоне:

холедохолитиаза, в том числе с холангитом

тубулярного стеноза холедоха

стеноза сфинктера Одди

синдрома Мирizzi.

3. Смешанные:

а) наружные и внутренние желчные свищи (К82.3);

б) вторичный хронический гепатит;

в) вторичный билиарный панкреатит:

отечный

жировой

геморрагический

очаговый

субтотальный

тотальный;

г) печеночная недостаточность на фоне

механической желтухи

холангиогенных абсцессов печени

острого холангиогепатита

хронического гепатита

билиарного цирроза печени.

Данная классификация учитывает нозологические формы ЖКБ, представленные в МКБ-10, а также морфологические (полученные при ревизии брюшной полости) и гистологические данные как наиболее объективные и однозначно интерпретируемые. В ряде случаев клиничко-морфологические данные не соответствовали дооперационному диагнозу.

При анализе возрастной структуры больных были использованы рекомендации Комитета экспертов ВОЗ со ссылкой на решение ООН от 1980 г., в котором возраст 60 лет рекомендуется рассматривать как границу перехода в группу пожилых [3]. В соответствии с этим выделяем:

18–29 лет – молодой возраст;

30–44 года – зрелый;

45–59 лет – средний;

60–74 года – пожилой;

75–89 лет – старческий;

более 90 лет – долгожители.

Всего ретроспективному анализу подвергнуто 3092 историй болезни с верифицированным диагнозом ЖКБ.

**Результаты и их обсуждение.** По нашим данным, с 1982 по 2002 г. отмечается не только увеличение числа холецистэктомий, но и изменения как нозологической, так и возрастной структуры больных с ЖКБ. Доля больных пожилого и старческого возраста с 1982 по 1997 г. снижалась (с 53,8 %), с 1998 г. постепенно возросла до 43,8 %, что соответствует общемировым тенденциям. Изменение нозологической структуры ЖКБ было неоднозначным в различных возрастных группах. Хотя во всех группах преобладали больные с хроническим холециститом, однако удельный вес больных с острым холециститом, особенно его деструктивных форм, в группе лиц пожилого и старческого возраста был больше, чем в других возрастных группах.

Среди больных пожилого и старческого возраста чаще наблюдались осложненные формы хронического калькулезного холецистита в сравнении с больными моложе 60 лет. При этом следует отметить постепенное уменьшение доли осложненных форм заболевания, особенно выраженное с 1995 г., то есть после внедрения лапароскопической холецистэктомии, во всех группах больных. Такую динамику, очевидно, можно объяснить положительной тенденцией ранней санации больных в связи с популяризацией метода видеолапароскопической холецистэктомии.

Нозологическая структура ЖКБ представлена в табл. 1. Осложненное течение ЖКБ отмечалось у 44,9 % больных пожилого и 50,0 % старческого возраста с острым калькулезным холециститом и соответственно у 42,5 и 71,6 % больных с хроническим калькулезным холециститом, что согласуется с данными исследований [4, 6] о преобладании у лиц пожилого и старческого возраста осложненных форм ЖКБ.

При остром холецистите эти осложнения носят в основном воспалительный характер, в то время как при хроническом – обструктивный. Смешанные осложнения, возникающие чаще как следствие и воспалительных, и обструктивных осложнений, практически одинаково распространены и при остром, и при хроническом холецистите. Более детальная структура осложнений ЖКБ представлена в табл. 2.

Таблица 1. Нозологическая структура желчнокаменной болезни у лиц различных возрастных групп

Диагноз	Возрастная категория, лет		
	менее 60 (n=1873)	60–74 (n=1007)	75 и более (n=211)
<b>Острый калькулезный холецистит (ОКХ):</b>	<b>692</b>	<b>465</b>	<b>124</b>
с холедохолитиазом	47 (6,8)	28 (6,0)	16 (12,9)
катаральный	194 (28,0)	85 (18,3)	28 (22,6)
флегмонозный	451 (65,2)	302 (64,9)	65 (52,4)
гангренозный	46 (6,6)	74 (15,9)	22 (17,7)
перфоративный	1 (0,1)	4 (0,9)	9 (7,3)
<b>Осложнения ОКХ*:</b>			
всего больных с осложнениями	277 (40,0)	209 (44,9)	62 (50,0)
с двумя и более осложнениями	107 (15,5)	92 (19,8)	25 (20,2)
в том числе			
воспалительные	219 (31,6)	200 (43,0)	52 (41,9)
обструктивные	129 (18,6)	108 (23,2)	27 (21,8)
смешанные	39 (5,6)	39 (8,4)	6 (4,8)
<b>Хронический калькулезный холецистит (ХКХ)</b>	<b>1157</b>	<b>515</b>	<b>74</b>
с холедохолитиазом	93 (8,0)	85 (16,5)	24 (32,4)
<b>Осложнения ХКХ*:</b>			
всего больных с осложнениями	217 (18,8)	219 (42,5)	53 (71,6)
с двумя и более осложнениями	154 (13,3)	147 (28,5)	37 (50,0)
в том числе			
воспалительные	16 (1,4)	38 (7,4)	10 (13,5)
обструктивные	285 (24,6)	235 (45,6)	47 (63,5)
смешанные	108 (9,3)	68 (13,2)	10 (13,5)

Примечания: 1. В скобках – %. 2. \* В ряде случаев наблюдалось два и более осложнений у больного, поэтому общее число осложнений не соответствует числу больных с осложненным течением ЖКБ.

Таблица 2. Структура осложнений желчнокаменной болезни у больных различных возрастных групп

Осложнения	Больные моложе 60 лет		Больные старше 60 лет	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Воспалительные</i>				
Эмпиема	88	4,7	97	8,0
Перипузырный инфильтрат и абсцесс	74	3,9	94	7,7
Холангит	36	1,9	71	5,8
Перитонит	40	2,1	67	5,5
<i>Обструктивные</i>				
Водянка желчного пузыря	56	3,0	38	3,1
Механическая желтуха	204	10,9	186	15,3
Стеноз сфинктера Одди	192	10,2	202	16,6
<i>Смешанные</i>				
Вторичный хронический гепатит	113	6,0	25	2,1
Вторичный билиарный панкреатит	54	2,9	82	6,7
Печеночная недостаточность	15	0,8	17	1,4

Острый холецистит у геронтологических больных был, как правило, деструктивного характера. В сравнении с группой больных

моложе 60 лет частота осложненных форм заболевания была достоверно выше в обеих старших возрастных группах.

Другой особенностью больных пожилого и особенно старческого возраста была высокая частота сопутствующей патологии. У пациентов моложе 60 лет сопутствующая патология наблюдалась у 14,8 %, в то время как среди пожилых больных – у 49,7 %, а в старческом возрасте – у 73,5 %. Наиболее частой сопутствующей патологией у больных пожилого и старческого возраста были ишемическая болезнь сердца, общий атеросклероз, гипертоническая болезнь, хронические нагноительные заболевания легких. Недостаточность кровообращения наблюдалась у 34,1 % больных старше 75 лет.

Таким образом, можно констатировать не только увеличение числа больных пожилого

и старческого возраста в структуре ЖКБ, но и увеличение у них доли деструктивных форм острого калькулезного холецистита, осложненных форм заболевания, а также больных с сопутствующей патологией. Эти закономерности оказывают выраженное влияние на исходы оперативного лечения, приводя к увеличению частоты и тяжести послеоперационных осложнений и летальных исходов. Рациональным выходом из данной ситуации является не только активное использование и совершенствование техники малоинвазивных вмешательств (лапароскопических и эндоскопических), но и своевременная санация камненосителей – до развития деструктивных процессов и осложнений.

### Список литературы

1. Безруков В.В. Здоровье пожилых в Украине. Doctor. Журнал для практикующих врачей 2002; 5: 5–8.
2. Безруков В.В., Величко Н.Н. Качество жизни пожилого населения Украины: факты, проблемы, пути улучшения. Клиническая геронтология 1998; 3: 63.
3. Здоровье пожилых: Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1992: 7–16.
4. Кузнецов Н.А. Фактор операционного риска: возраст. Хирургия 1996; 5: 74–80.
5. Малышев В.Д., Андрюхин И.М., Бочаров В.А. и др. Пожилой возраст: острые нарушения водно-электролитного гомеостаза в периоперационном периоде. Клиническая геронтология 2000; 3–4: 28–33.
6. Дуденко Г.И., Передерий В.Г., Шпаченко А.Я. и др. Хирургическое лечение острого осложненного холецистита у лиц пожилого и старческого возраста. Харьков: Прапор, 1993. 182 с.

### ВІКОВІ АСПЕКТИ КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

*Є.П. Яковцов*

Наведено результати ретроспективного аналізу клініко-нозологічної структури жовчнокам'яної хвороби. Зроблено висновок про зростання числа пацієнтів похилого та старечого віку з переважанням у них деструктивних і ускладнених форм захворювання, а також про необхідність активного використання і удосконалення техніки малоінвазивних оперативних втручань та доцільність ранньої санації кам'яноносців.

**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба, нозологічна структура, вік.

### AGE ASPECTS OF CLINICAL-NOSOLOGIC STRUCTURES OF CHOLELITHIASIS

*E.P. Yakovtsov*

The results of the retrospective analysis clinical-nosologic structures of cholelithiasis are adduced. The conclusion about increase of number of patients of elderly and senile age with prevalence at them the destructive and complicated forms of disease, and also about expediency of early sanitation bile duct stones and necessities of active use and perfection of technics of miniinvasive operations is made.

**Key words:** cholelithiasis, nosologic structure, age.

Поступила 28.10.04



# СТОМАТОЛОГІЯ

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

*И.И. Соколова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Приведены результаты определения чувствительности микрофлоры пародонтальных карманов к ряду антибактериальных препаратов у 35 больных генерализованным пародонтитом, протекающим на фоне наследственной склонности к его развитию. Наиболее выраженным антимикробным эффектом обладает препарат цифран СТ. Показана нецелесообразность применения для лечения генерализованного пародонтита таких популярных препаратов, как линкомицин, метронидазол, хлорофиллипт.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, микрофлора пародонтальных карманов, антибиотики, цифран СТ.

Многими исследователями доказана иницирующая роль микроорганизмов в развитии патологического процесса в пародонте [1–3]. Определены взаимоотношения микробиоценоза полости рта и пародонтальных карманов с факторами антибактериальной защиты [4], сформулированы принципы антибактериальной терапии [5–7]. Однако необходимо постоянное уточнение бактериального спектра биотопа пародонтальных карманов, так как происходит постоянное присоединение к нему новых видов микроорганизмов. Изменение биоценоза пародонтальных карманов усиливает патогенные свойства микрофлоры, обуславливая особенности клинического течения пародонтита и снижая эффективность традиционно используемых препаратов [8].

Важная роль микробного фактора в этиопатогенезе генерализованного пародонтита определяет особое значение антимикробных средств в комплексном лечении данного заболевания.

В клинической пародонтологии приоритетное значение имеет местная антибактериальная терапия. Однако существуют показания к системному применению антибиотиков: обострившееся или тяжелое течение, атипичные формы пародонтита, течение на фоне иммунодефицита [9]. К перечисленному можно добавить и генерализованный пародонтит, протекающий на фоне генетической предрасположенности к его развитию.

Наблюдение за больными дает основание считать воспалительный процесс в тканях пародонта неблагоприятным, сопровождающимся активной воспалительной реакцией с частыми обострениями, приводящими к усилению резорбции костных структур [10].

Целью работы явилось изучение чувствительности микроорганизмов пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом с наследственной склонностью к его развитию для выбора адекватного системного антибактериального препарата комплексной терапии данного заболевания.

**Материал и методы.** Микробиологическое обследование проведено у 35 больных генетически обусловленным генерализованным пародонтитом различных степеней тяжести в стадии обострения: у 8 – легкой, у 14 – средней и у 13 – тяжелой степени. Средний возраст больных –  $(36,5 \pm 2,1)$  года. Материалом исследований служило содержимое пародонтальных карманов. Затем производили посев на питательные среды, культивирование, выделение чистых культур и определение чувствительности бактерий к антибиотикам методом стандартных дисков с использованием мясоептонного агара [11, 12].

Виды микроорганизмов отбирали на основании частоты их встречаемости в пародонтальных карманах. Так, среди представителей аэробной флоры исследовали *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epider-*

midis, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. Анаэробные микроорганизмы были представлены *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythii*.

Чувствительность названных микроорганизмов изучали по отношению к 60 антибактериальным препаратам различных групп: пенициллинам (7 препаратов), цефалоспорином (14), аминогликозидам (4), макролидам (7), линкозамидам (2), производным хинолона (7). Кроме того, изучали чувствительность к ряду нитрофурановых препаратов (4 представителя), сульфаниламидов (2), антисептиков (4), противогрибковых средств (4) и нитроимидазолам (2).

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования показали, что выделенные микроорганизмы имеют различную чувствительность к выбранным антибиотикам (таблица).

но в 41,7 и 62,8 % случаев. К аминогликозидам гентамицину и амикацину чувствительными были соответственно 33 и 39,8 % микробных видов, к тетрациклинам (тетрациклину и доксициклину) – соответственно 23,5 и 39,2 %. Наиболее стойкими выделенные штаммы аэробов были к амоксициллину и левомицетину.

В группе анаэробных бактерий лидирующее место по активности также занимают производные хинолона, а цефазолин уступает амоксициклину (86,8 против 89,6 %). К линкозамидам анаэробы более устойчивы, чем аэробы. Так, линкомицин уступает по активности (37 %) практически всем выбранным препаратам, за исключением левомицетина, амоксициллина и тетрациклина.

Проведенные исследования также показали нецелесообразность применения бисептола (12,3 % положительных результатов) и антибактериальных препаратов хлорофиллипта и эктерицида (отсутствие эффекта в

#### Чувствительность выделенной микрофлоры пародонтальных

Микроорганизмы	Амоксициллин	Амоксициклав	Гентамицин	Амикацин	Линкомицин	Клиндамицин
<i>Аэробы</i>						
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	28	85	42	48	59	62
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	84	28	34	42	69
<i>Streptococcus mutans</i>	31	87	45	46	69	72
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35	96	39	52	54	68
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	78	20	28	8	52
<i>Escherichia coli</i>	10	86	24	31	18	24
Средняя чувствительность	23,3	86,0	33,0	39,8	41,7	57,8
<i>Анаэробы</i>						
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	13	87	38	30	35	47
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	16	88	42	39	42	49
<i>Prevotella intermedia</i>	18	90	39	54	47	65
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	15	92	29	39	49	68
<i>Bacteroides forsythii</i>	9	91	39	33	12	25
Средняя чувствительность	14,2	89,6	37,4	39,0	37,0	50,8

Наибольшая чувствительность аэробной микрофлоры была установлена к производным хинолона: к цифрану СТ в 97,7 % случаев, к офлоксацину – в 91,7 %. Далее по степени активности следуют цефалоспорины (цефазолин – 86,2 % случаев) и комбинированный пенициллин амоксициклав (86 % случаев). Активность таких широко используемых линкозамидов, как линкомицин и клиндамицин, была зафиксирована соответствен-

но в 41,7 и 62,8 % случаев). К противогрибковым антибиотикам (нистатину, низоралу, флюконазолу, клотримазолу), наоборот, резистентность микрофлоры практически отсутствовала.

К препаратам группы нитроимидазола микроорганизмы пародонтальных карманов проявили различную чувствительность. Так, наиболее резистентными анаэробными бактериями были к метронидазолу (40,6 % слу-

чаев). К тинидазолу их устойчивость была значительно меньшей (8,8 % случаев).

Следует отметить, что популярные в зарубежной пародонтологии тетрациклины, способные к накоплению в десневой жидкости в высоких концентрациях и вызывающие ликвидацию *A. actinomycetemcomitans* уже в малых дозах [8], все же в настоящее время не могут остановить патологический процесс в пародонте.

Также обращает на себя внимание низкая антимикробная активность традиционного «пародонтального» антибиотика линкомицина. Полученные результаты созвучны с данными исследований [3, 13], в которых установлен эффект действия линкомицина в 16–45 % случаев. Клиндамицин, также относящийся к группе линкозамидов, более эффективен в отношении микрофлоры пародонтальных карманов, чем линкомицин. Аналогичный вывод был сделан ранее в работах [5, 6]. Однако установленная в данном исследо-

сти микроорганизмов к наработанным препаратам и увеличению количества антибиотикорезистентных штаммов. В связи с этим необходимо постоянное расширение спектра антибактериальных препаратов для пародонтологии.

Результаты данного исследования показали высокую чувствительность микрофлоры пародонтальных карманов к комбинированному пенициллину амоксиклаву, цефалоспорином и фторхинолонам. Аналогичные результаты были получены авторами [3, 13]. Наибольшая же активность среди перечисленных препаратов зафиксирована у цифрана СТ – комбинированного антимикробного препарата группы фторхинолонов.

В состав цифрана СТ входит ципрофлоксацин и тинидазол, поэтому фармакологические особенности данного препарата обусловлены действием каждого ингредиента. Ципрофлоксацин, как представитель фторхинолонов, угнетает репликацию бактери-

*карманов к антибактериальным препаратам, %*

Тетрациклин	Доксициклин	Цефазолин	Офлоксацин	Цифран СТ	Макропен	Левомецетин	Метронидазол	Тинидазол
24	45	88	96	98	43	12		
18	36	83	92	98	36	6		
35	49	89	97	99	38	9		
36	52	92	98	100	42	16		
13	23	80	84	96	25	–		
15	30	85	89	95	30	8		
23,5	39,2	86,2	91,7	97,7	35,7	8,5		
19	51	82	95	100	37	5	68	92
25	38	87	84	98	43	6	64	86
24	42	92	90	99	41	11	52	77
9	50	80	85	97	40	8	46	89
16	30	93	99	100	38	15	67	89
18,6	42,2	86,8	90,6	98,8	39,8	9,0	59,4	86,6

вании эффективность клиндамицина не столь высока, как показано в работе [9].

Еще один классический «пародонтальный» препарат – метронидазол также нельзя считать средством выбора, так как устойчивость анаэробной флоры находится в пределах от 31 до 54 %, что подтверждает результаты исследований [9]. По-видимому, значительная изменчивость свойств бактерий приводит к уменьшению чувствительно-

ального генома в результате блокирования ДНК-гиразы. Наряду с широким спектром активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным патогенам, ципрофлоксацин обладает незначительной токсичностью для организма. Тинидазол, представитель группы нитроимидазола, не только бактерицидно действует на анаэробы, но и обладает антипротозойным эффектом.

**Выводы**

1. В связи с тем, что ни к одному из изучаемых препаратов не была определена 100%-ная чувствительность, выбор антибактериальных средств необходимо производить только после определения чувствительности к ним выделенной у больного микрофлоры.

2. Среди изучаемых антибактериальных препаратов наиболее выраженный антими-

робный эффект наблюдался у цифрана СТ, что делает целесообразным его использование в качестве системного антибиотика в комплексной терапии больных генетически обусловленным пародонтитом.

3. Использование цифрана СТ показано даже при отсутствии возможности выяснения индивидуальной чувствительности в случае необходимости быстрее начала лечения.

**Список литературы**

1. Грудянов А.И., Чернова Г.С., Морозова Л.И. Этиологическая роль некоторых видов микроорганизмов в патогенезе заболеваний пародонта (Обзор). МРЖ 1986; XII, 4: 4–9.
2. Данилевський М.Ф., Борисенко А.В. Вплив мікробіоценозу пародонтальних кишень та імунної системи на перебіг і лікування генералізованого пародонтиту: Мат. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми терапевтичної стоматології» (25–26 березня 2004 р., м. Київ). К., 2003: 58–63.
3. Мащенко І.С., Самойленко А.В. Мікробіологічні аспекти генералізованого і симптоматичного пародонтиту. Мед. перспективи 2000; V, 2: 77–81.
4. Мельничук Г.М., Морозова Л.В., Пажарицька М.М. та ін. Стан мікробіоценозу порожнини рота та пародонтальних кишень у хворих на хронічний генералізований пародонтит. Вісник стоматології 1997; 3: 341–343.
5. Van Winkelhoff A., Rams T. Systemic antibiotic therapy in periodontics. Periodontal 1996–2000; 10: 45–78.
6. Линовецкая О.В. Системное применение антибактериальных препаратов в комплексном лечении генерализованного пародонтита. Современная стоматология 2001; 4: 38–41.
7. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит). К., 1999. 216 с.
8. Мащенко І.С. Вузлові питання клінічної пародонтології. Мед. перспективи 1996; 1: 55–58.
9. Чумакова Ю.Г., Басова С.П., Перекрест В.В. Рациональная антибиотикотерапия в комплексном лечении больных с генерализованным пародонтитом. Укр. мед. часопис 2000; 6 (20): 69–74.
10. Соколова И.И. Клинические аспекты генетически обусловленного пародонтита. Укр. мед. альманах 2003; 3: 151–154.
11. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
12. Краткий определитель бактерий Берги. Под ред. Дж. Хоулта; Пер. с англ. М.: Мир, 1980. 487 с.
13. Куцевляк В.Ф., Любченко О.В. Чувствительность к антибактериальным препаратам микробной флоры пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом по результатам бактериологических исследований. Сучасні проблеми терапевтичної стоматології: Мат. наук.-практ. конф. (25–26 березня 2004 р., м. Київ). К., 2003: 98–100.

**ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ**

*І.І. Соколова*

Наведені результати визначення чутливості до антибактеріальних препаратів мікрофлори пародонтальних кишень 35 хворих на генералізований пародонтит, який перебігає на тлі спадкової схильності до його розвитку. Найбільш виражений антимикробний ефект має препарат цифран СТ. Показана недоцільність застосування для лікування генералізованого пародонтиту таких популярних препаратів, як лінкоміцин, метронідазол, хлорофіліпт.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, мікрофлора пародонтальних кишень, антибіотики, цифран СТ.

**SUBSTANTIATION OF A CHOICE ANTIBACTERIAL OF PREPARATIONS FOR THERAPY GENERALIZED PARODONTITIS**

*I.I. Sokolova*

The results of definition of sensitivity of a microflora of parodontal pockets concerning antibacterial preparations at 35 patients generalized parodontitis are given. Parodontitis proceeds on a background of hereditary predisposition to its development. Most proved is the preparation Tsyfran ST, oppressing all spectrum patogenives. The inexpediency of application for treatment generalized parodontitis of such popular preparations, as Lincomycin, Metronidazole, Chlorophylpt is shown.

**Key words:** generalized parodontitis, microflora of parodontal of pockets, antibiotics, Tsyfran ST.

*Поступила 23.01.04*

## АДАПТАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ К ИМПЛАНТАТАМ ИЗ САПФИРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Е.Н. Рябоконтъ*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обобщены результаты экспериментальных исследований перестройки и состояния окружающих имплантат из сапфира тканей. Изучены особенности процессов, протекающих вокруг имплантата.

**Ключевые слова:** костная ткань, имплантаты, сапфир, адаптация.

В последние десятилетия в мире активно ведутся разработки различных имплантационных материалов и внедрение их в практику, так как результаты хирургического лечения больных в значительной степени зависят от рационального подбора материалов, применяемых для возмещения того или иного дефекта. Все большее применение для этих целей находят материалы кристаллического строения, в частности на основе корунда ( $Al_2O_3$ ), которые относятся к диэлектрическим материалам. В отличие от металлических конструкций диэлектрики выгодно отличаются отсутствием электропроводности и коррозии. Они лишены недостатков, присущих металлам.

Наше внимание привлек такой имплантационный материал, как монокристаллический оксид алюминия (сапфир), отличающийся отсутствием коррозии, инертностью к биологическим тканям, химической устойчивостью, электролитической нейтральностью, радиационной стойкостью, повышенной прочностью, большой износостойкостью. Кроме того, одну из решающих ролей играет прочность соединения имплантата с костью, которая зависит от схожести кристаллической структуры имплантата и минеральной составляющей костной ткани – кристаллов гидроксиапатита. Оценка степени несоответствия параметров кристаллических решеток гидроксиапатита и сапфира по соотношениям, применяемым при исследовании эпитаксиального ориентированного роста, показала удовлетворительную сходимость у сравниваемых кристаллов углового несоответствия периодичности и углов между парами взаимосопрягающихся атомных цепочек [1, 2].

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей адаптации костной ткани к имплантатам из сапфира отечественного производства.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 9 белых крысах линии Вистар. Жи-

вотные были распределены на 3 группы, по 3 в каждой. Все животные содержались в одинаковых условиях вивария. Всем им под внутривенным гексеналовым наркозом (после стрижки шерсти в области левой голени и обработки кожи дважды 5% -ным раствором йода) производили разрез кожи по внутренней поверхности большеберцовой кости. Рассекали надкостницу и скелетировали кость. Бором diam. 1,4 мм создавали костный канал на всю толщину, перпендикулярно продольной оси кости, куда имплантировали сапфировые цилиндры diam. 1,5 мм и длиной 5 мм с натягом. Рану зашивали кетгутом наглухо и обрабатывали 5% -ным раствором йода.

Животным имплантировали сапфировые образцы производства НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины (г. Харьков).

Из эксперимента животных выводили через 14, 28 и 90 суток декапитацией с предварительной наркотизацией парами эфира. Вычленили большеберцовые кости, которые освобождали от мягких тканей и исследовали макроскопически (визуально).

Гистологическому исследованию подвергали большеберцовые кости, которые фиксировали в 10% -ном нейтральном растворе формалина. Производили рентгенографию костных блоков. Затем материал декальцинировали в 5% -ном растворе азотной кислоты. После декальцинации удаляли имплантаты из материала, проводили через спирты восходящей концентрации, заключали в парафин и готовили срезы. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Изучение препаратов проводили с помощью микроскопа МБИ-3, а микрофотографирование – на установке «Ratenow-D-14-l».

Экспериментальное исследование проведено в виварии ХГМУ.

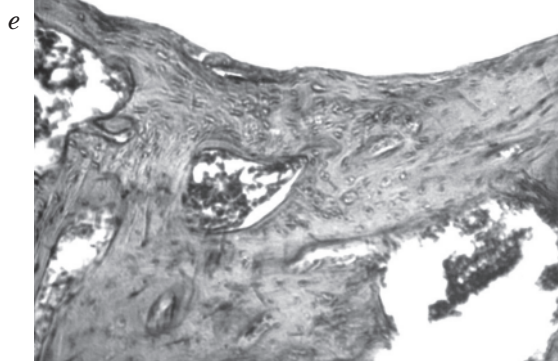
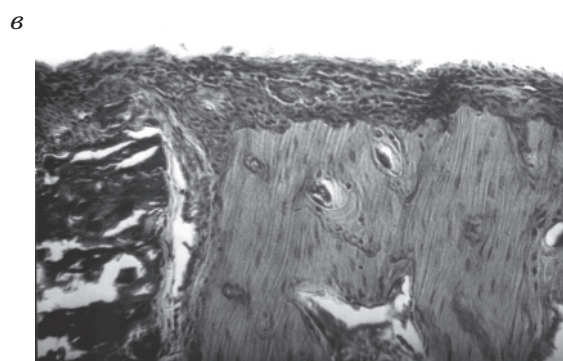
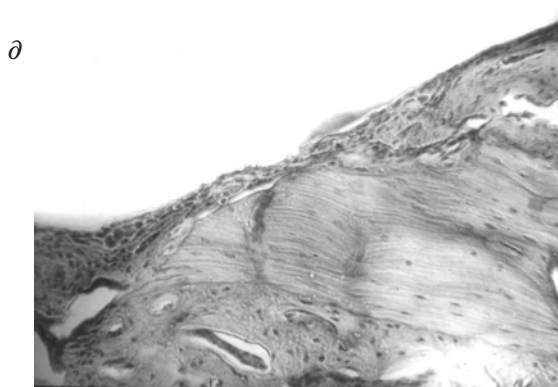
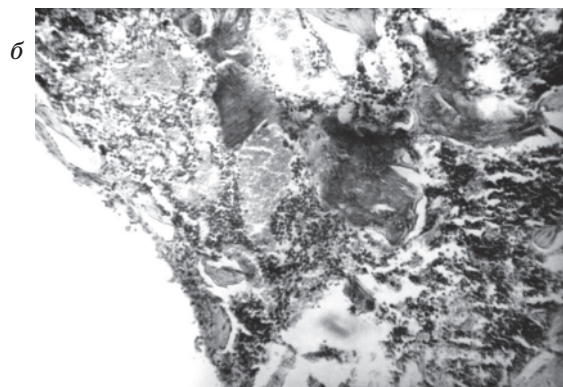
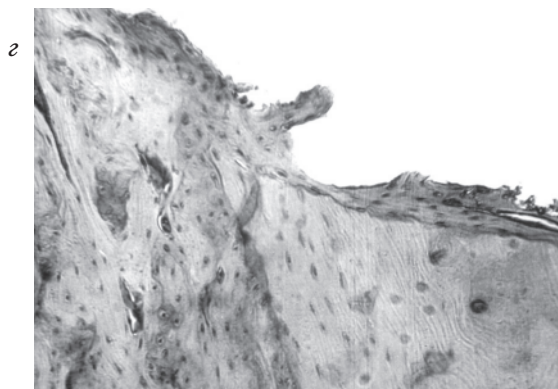
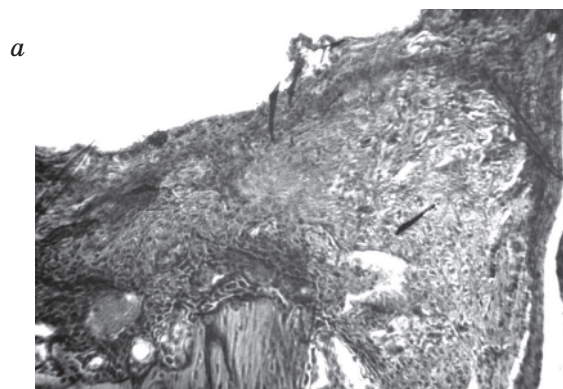
**Результаты и их обсуждение.** Результаты микроскопического исследования препарата (рисунок) показали, что через 14 суток после операции просвет канала штифта имел

гладкую поверхность и был выстлан тонким слоем соединительной ткани, более внутренний слой имел гомогенный характер. В связи с неравномерным просветом канала в тех местах, где между штифтом и кортикальным слоем имелось пространство, формировался регенерат из хондроидной и остеоидной ткани (рисунок, *а*).

Стенка канала штифта в области костномозгового канала имела почти гладкую по-

верхность и не имела соединительнотканной прослойки. В прилежащих участках костного мозга обнаруживались расширенные, заполненные кровью сосуды, которые располагались среди костного мозга (рисунок, *б*).

Через 28 суток после имплантации определялось, что в части мест стенка канала штифта образована тонким слоем соединительной ткани, имеющей в своем составе преимущественно фибробласты и окруженные



Микрофото имплантата, х 200:

*а* – гладкая внутренняя поверхность канала имплантата и поле хондроидно-остеоидного регенерата вблизи края кортикального слоя диафиза, 14-е сут.; *б* – почти гладкая поверхность канала имплантата без соединительнотканного слоя, 14-е сут.; *в* – тонкий соединительнотканый слой с мелкими секвестроподобными фрагментами и более крупными фрагментами в костном мозге, 28-е сут.; *г* – остеоинизированный участок стенки канала с выстилкой из компактной грубопучковой ткани, 28-е сут.; *д* – гладкая внутренняя поверхность канала имплантата, стенка которого образована из грубопучковой костной ткани, 90-е сут.; *е* – стенка канала имплантата с выраженной перестройкой костных структур, 90-е сут.

макрофагами мелкие секвестры (рисунок, в). Более крупные секвестры определялись среди соединительной ткани и клеточного костного мозга вблизи стенки канала имплантата. Кортикальный слой – с мелкозубренным краем, прилежащим к каналу имплантата, с окрашенными остеócитами и умеренно расширенными каналами кортикального слоя (рисунок, в). На значительном протяжении канал штифта образован грубопучковой костной тканью, пластинки которой расположены тангенциально к стенке канала имплантата и спаяны с поверхностью кортикального слоя и компактной костной тканью, которая формирует различной толщины перегородку в костномозговом канале (рисунок, з). В таких участках иногда обнаруживаются различной величины выросты на внутренней поверхности канала штифта, которые врастают в углубления в поверхности имплантата. Эти данные позволяют сделать вывод, что грубопучковая костная ткань может формироваться прямо на поверхности материала имплантата.

При микроскопическом исследовании стенок канала сапфирового имплантата через 90 суток изменения были следующими. Почти на всем протяжении стенка канала штифта с гладкой внутренней поверхностью состоит из грубопучковой костной ткани, которая имеет направление пластинок тангенциально по отношению к длинной оси канала, то есть как бы обертывает имплантат (рисунок, д). В новообразованную костную ткань, которая спаяна с торцом кортикального слоя, впаяны участки предсуществующей кости, а в области костномозгового канала новообразованная костная ткань образует массивную остеоинизированную перегородку (рисунок, д, е).

Во всех прилежащих к стенке канала штифта участках костной ткани обнаруживается выраженная перестройка костных структур с формированием беспорядочно расположенных костных пластинок, остеонов и ячеек, что может свидетельствовать о раз-

нонаправленных микровлияниях штифта на прилежащие костные структуры.

На рентгенограммах костей резорбции костной ткани, избыточного или недостаточного ее образования в области введения имплантата в сроки 14, 28 и 90 суток после имплантации сапфира в костную ткань не наблюдалось. Воспалительных и специфических явлений в области сапфирового имплантата не обнаружено.

#### Выводы

Сапфир отечественного производства отделяется от костной ткани тонким соединительно-тканым слоем, который определяется на меньшей части стенки канала имплантата, за которым располагаются новообразованные костные балочки, формирующие как бы второй слой стенки канала имплантата.

При использовании сапфира определяются мелкие костные фрагменты, которые врастают в щели и неровности материала, и костная ткань формируется прямо на поверхности имплантата, что говорит об индифферентности материала.

Воспалительных явлений в области сапфирового имплантата не обнаружено.

Микрподвижность имплантата вызывает перестройку структуры костных образований в сроки до 90 суток, на что указывает образование вокруг него новых костных структур.

Образование костного канала бором вызывает повреждение костной ткани с образованием мелких секвестров и безостеоидных полей в кортикальном слое. На протяжении последующих сроков наблюдений мелкие фрагменты рассасываются, а на безостеоидных участках образуется костная ткань, которая спаивается в единую структуру.

Данные патоморфологических и рентгенологических исследований свидетельствуют о высокой степени биосовместимости отечественного имплантационного материала – сапфира производства НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины.

#### Список литературы

1. Добровинская Е.Р., Литвинов Л.А., Пищик В.В. Монокристаллы корунда. К.: Наук. думка, 1994. 256 с.
2. Литвинов Л.А. Сапфировые стоматологические имплантаты. 1. Свойства, конструкции, результаты апробации: Препринт ИМК-89-15. Харьков, 1989. 16 с.

#### АДАПТАЦІЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ДО ІМПЛАНТАТІВ З САПФІРУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Є.М. Рябоконт

Узагальнено результати експериментальних досліджень перебудови і стану оточуючих імплантат з сапфіру тканин. Вивчено особливості процесів, що мають місце біля імплантатів.

**Ключові слова:** кісткова тканина, імплантати, сапфір, адаптація.

## ADAPTATION OF OSSEOUS TISSUE TO IMPLANTS FROM A SAPPHIRE IN EXPERIMENT

*E.N. Ryabokon*

The article generalizes result of experimental investigations aimed at study of reconstruction and state of adjacent tissues around implants, made of sapphire. Data about peculiarities in the processes, which take place around implants are cited.

**Key words:** *osseous tissue, implants, sapphire, adaptation.*

Поступила 02.02.04

## КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МАТЕРИАЛОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЗУБОДЕСНЕВЫХ ПРЕДОХРАНИТЕЛЕЙ

*В.Г. Томилин**Харьковский государственный медицинский университет*

Разработан способ оценки клиничко-технологического качества материалов для изготовления индивидуальных зубодесневых предохранителей (ИЗДП). Проведен комплексный учет показателей физико-механических свойств и клиничко-технологических показателей ортопедических конструкций, в том числе и свойства водопоглощения в различные сроки клиничского применения. Использование интегрального показателя клиничко-технологического качества позволяет оценивать существующие и перспективные материалы для ортопедических конструкций и увеличить эффективность клиничского применения ИЗДП.

**Ключевые слова:** *индивидуальный зубодесневой предохранитель, «Боксил-Экстра», «Боксил», «Биопласт», водопоглощение, микропористость, прочность, методика изготовления, компенсационное покрытие, экспресс-диагностика.*

Изучению вопроса, касающегося разработки отечественных материалов для изготовления индивидуальных зубодесневых предохранителей (ИЗДП), на протяжении последних лет уделялось недостаточно внимания. О попытках решения проблемы выбора материалов, об их физико-механических свойствах, о реакции мягких тканей полости рта, соприкасающихся с поверхностью ИЗДП, свидетельствуют немногочисленные литературные данные. Основными же направлениями исследований являлись выбор конструкции и методы изготовления ИЗДП, решение вопросов улучшения их фиксации в полости рта и уменьшения их влияния на дыхание спортсменов, а также уменьшения толщины и громоздкости, увеличения срока годности, способов обработки и хранения [1–4].

В последние годы в научной литературе стали появляться сведения об использовании новых материалов для изготовления ИЗДП на основе жидких каучуков [5].

Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка клиничко-технологических свойств и качества материалов, применяемых для изготовления ИЗДП.

**Материал и методы.** С целью обоснования выбора материала для изготовления

ИЗДП нами в условиях экспериментальной лаборатории АО «СТОМА» было отобрано 10 образцов из материала «Биопласт», 10 образцов из материала «Боксил» и 20 образцов из материала «Боксил-Экстра» и изучены их клиничко-технологические свойства: общее рабочее время, время смешивания и время вулканизации (охлаждения вулканизата). Кроме того, с учетом функционального применения материалов изучены их водопоглощение и микропористость согласно ТУ Украины 24.6-00481318-008–2002.

**Результаты и их обсуждение.** Общее рабочее время  $T_{\text{общ}}$  изученных материалов колебалось в пределах 94,2÷121,2 с, при этом материал «Боксил» составляло (121,2±5,9) с и было достоверно больше ( $p<0,05$ ) соответствующего показателя материала «Боксил-Экстра» – (94,2±3,1) с. Оба материала по этому показателю соответствуют требованиям ISO, однако новый отечественный материал «Боксил-Экстра» обладает более высокой надежностью воспроизведения – 96,7 %, что выгодно отличает его от материала «Боксил», надежность воспроизведения которого составляет 95,2 %.

Время смешивания  $T_{\text{смш}}$  изученных материалов колебалось в пределах 5,3÷5,5 с, при



этом материала «Боксил» составляло ( $5,5 \pm 0,6$ ) с и достоверно не отличалось ( $p > 0,05$ ) от соответствующего показателя материала «Боксил-Экстра» – ( $5,3 \pm 0,4$ ) с. Оба материала по этому показателю соответствуют требованиям ISO, однако материал «Боксил-Экстра» обладает несколько более высокой надежностью воспроизведения – 92,5 %, тогда как у материала «Боксил» этот показатель составляет 89,1 %.

Время вулканизации  $T_{\text{отв}}$  изученных материалов колебалось в пределах  $88,9 \div 115,7$  с, при этом материал «Боксил» составляло ( $115,7 \pm 5,2$ ) с и достоверно отличалось ( $p < 0,05$ ) от соответствующего показателя материала «Боксил-Экстра» – ( $88,9 \pm 6,2$ ) с. Оба материала по этому показателю соответствуют требованиям ISO, при этом надежность воспроизведения у материала «Боксил» несколько выше, чем у материала «Боксил-Экстра»: 95,4 и 93,0 % соответственно.

Водопоглощение экспериментальных образцов, изготовленных из разных материалов, различалось. Так, если у материала «Биопласт» этот показатель составляет ( $0,170 \pm 0,050$ ) %, то материала «Боксил» – ( $0,010 \pm 0,001$ ) %, а материала «Боксил-экстра» – ( $0,009 \pm 0,001$ ) %. Указанные показатели водопоглощения достоверно ( $p < 0,001$ ) различаются, что выгодно (с учетом особенностей клинического применения ИЗДП) отличает материал «Боксил-Экстра», поскольку его водопоглощение на два порядка ниже, чем материала «Биопласт». Сравнительно низкий уровень водопоглощения в значительной мере может благоприятствовать

более длительному применению ИЗДП, изготовленных из материала «Боксил-Экстра», и является предпосылкой более эффективного обеззараживания ИЗДП, а также уменьшения потенциальной возможности бактериального загрязнения ортопедических конструкций. Следует отметить, что надежность воспроизведения показателей водопоглощения достоверно ( $p < 0,05$ ) и значительно (на 27,0 %) выше у материала «Боксил-Экстра».

Микропористость экспериментальных образцов, изготовленных из разных материалов, характеризовалась достоверными колебаниями как по показателю количества пор, так и по их размерной характеристике (табл. 1). Так, если у материала «Биопласт» обобщенный показатель микропористости – количество пор на единицу площади – составляет ( $110,2 \pm 8,3$ ) ед/мм<sup>2</sup> при средней площади пор ( $0,149 \pm 0,007$ ) мкм<sup>2</sup>, то у материала «Боксил-Экстра» эти показатели составляют ( $327,5 \pm 14,7$ ) ед/мм<sup>2</sup> и ( $0,113 \pm 0,003$ ) мкм<sup>2</sup>. То есть у материала «Боксил-Экстра» количество пор в единице площади в 3 раза больше, а их средние размеры (площадь) в 1,2–1,3 раза меньше.

В результате анализа установлено, что количество и размеры микропор в значительной мере варьировали. Так, материал «Боксил-Экстра» достоверно ( $p < 0,05$ ) превосходит материал «Биопласт» по количеству крупных микропор, но при этом средние размеры крупных микропор у материала «Боксил-Экстра» достоверно не отличаются ( $p > 0,05$ ) от таковых материалов «Боксил» и «Биопласт».

Таблица 1. Характеристика микропористости поверхности материалов для изготовления индивидуальных зубодесневых предохранителей

Количественно-размерная характеристика микропористости	«Биопласт»	«Боксил»	«Боксил-Экстра»
Крупные			
к-во пор	$7,5 \pm 0,9$	$14,3 \pm 1,2$	$13,0 \pm 1,1$
размер пор, мкм <sup>2</sup>	$0,423 \pm 0,014$	$0,421 \pm 0,009$	$0,448 \pm 0,017$
Средние			
к-во пор	$27,0 \pm 1,9$	$46,5 \pm 2,8$	$48,4 \pm 2,6$
размер пор, мкм <sup>2</sup>	$0,227 \pm 0,007$	$0,242 \pm 0,007$	$0,245 \pm 0,006$
Мелкие			
к-во пор	$76,5 \pm 4,0$	$261,5 \pm 3,5$	$266,4 \pm 3,2$
размер пор, мкм <sup>2</sup>	$0,098 \pm 0,004$	$0,091 \pm 0,002$	$0,095 \pm 0,002$
Всего			
к-во пор	$110,2 \pm 8,3$	$321,4 \pm 16,8$	$327,5 \pm 14,7$
размер пор, мкм <sup>2</sup>	$0,149 \pm 0,007$	$0,127 \pm 0,003$	$0,113 \pm 0,003$

Примечание. Всех образцов по 10.

Кроме того, материал «Боксил-Экстра» достоверно ( $p < 0,05$ ) превосходит «Биопласт» по количеству средних микропор и не столь значительно по размерам средних микропор ( $p < 0,05$ ).

Что касается мелких микропор, то у материала «Боксил-Экстра» их количество достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у материала «Биопласт», а их средние размеры примерно одинаковы.

Таким образом, сравниваемые материалы характеризуются разной пористостью, что требует соответствующей коррекции технологии изготовления ИЗДП и разработки методики уменьшения микропористости, в первую очередь для материала «Боксил-Экстра» (что может достигаться, например, нанесением компенсационных покрытий на гипсовую модель). Не менее значимым для клинического применения ИЗДП является выявленная в ходе исследования взаимосвязь между показателями микропористости и прочности, а также уровнем водопоглощения материала.

Установлено, что водопоглощение материала «Боксил-Экстра» резко возрастает при прочности материала ниже  $4,0 \text{ Н/мм}^2$ , что в определенной степени может влиять на размерную точность ортопедических конструкций (рис. 1). Кроме того, значительное увеличение прочности материала для ИЗДП практически не уменьшает параметры водопоглощения. Оптимальным уровнем прочности, при котором водопоглощение материала минимальное, следует считать  $4,0\text{--}4,1 \text{ Н/мм}^2$ . Поскольку при последующих разработках аналогичных материалов, а также при совершенствовании существующих возникает потребность в достижении тех или иных заданных параметров,

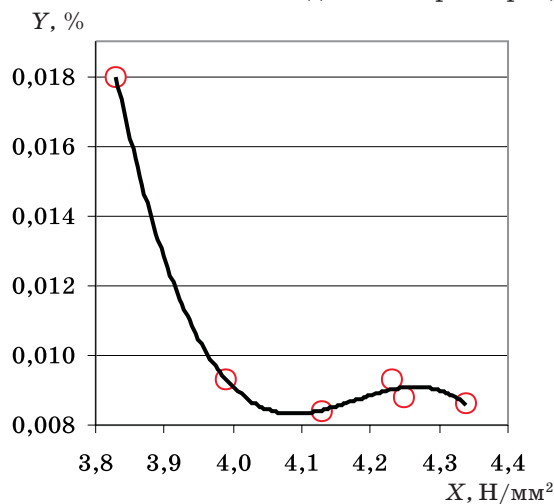


Рис. 1. Взаимозависимость между водопоглощением  $Y$  и прочностью  $X$  материала «Боксил-Экстра»

то для этих целей можно использовать полиномиальную функцию  $Y = 20,1 - 14,5x + 3,46x^2 - 0,27x^3$ , где  $x$  – показатель водопоглощения ИЗДП, %. С ее помощью, измерив прочность материала, можно рассчитать уровень водопоглощения. Эту же зависимость можно, трансформировав, применить для расчета уровня прочности через показатель водопоглощения. Указанное принципиально важно для ортопедической стоматологии, поскольку при длительном применении ИЗДП необходимо решить вопрос о его изношенности, а значит, измерив водопоглощение ИЗДП, можно прогнозировать уровень его прочности на разрыв.

Аналогичная зависимость выявлена и при изучении пористости и водопоглощения трех исследуемых материалов для изготовления ИЗДП (рис. 2). Установлено, что водопоглощение данными материалами функционально определяется показателями их  $X$ , шт/см

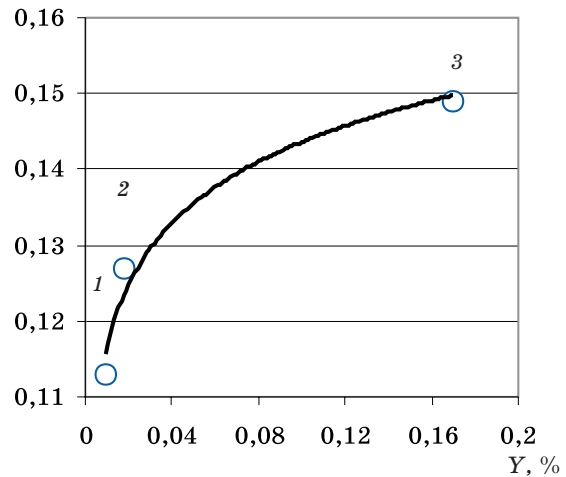


Рис. 2. Взаимозависимость между пористостью  $X$  и водопоглощением  $Y$  материалов для изготовления индивидуальных зубодесневых предохранителей:  
1 – «Боксил-Экстра»; 2 – «Боксил»; 3 – «Биопласт»

микропористости, причем эта зависимость наиболее точно отображается логнормальной функцией  $Y = 0,1704 + 0,01161 \ln(x)$ . Принципиально важным обобщением данной зависимости является понимание взаимосвязи между уровнем водопоглощения и микропористостью, что при дальнейшей разработке данного вопроса позволит обосновать экспресс-диагностику пригодности ИЗДП для дальнейшего применения, то есть резкое увеличение пористости или водопоглощения ортопедических конструкций из материала «Боксил-Экстра» – диагностический признак функциональной непригодности ИЗДП.

Исходя из необходимости комплексной оценки материала для изготовления ИЗДП, было сформулировано понятие и разработан способ оценки клинико-технологического качества материалов, применяемых для изготовления ИЗДП. Клинико-технологическое качество материала – обобщенный показатель, интегрально характеризующий не только физико-механические свойства материала при изготовлении ИЗДП – деформацию сжатия, восстановление после деформации сжатия, прочность, линейную усадку, но и технологические параметры процесса клинического применения ортопедической конструкции – общее рабочее время, время смешивания, свойство водопоглощения и пористость. Определяющими критериями ИЗДП согласно существующему регламенту оценки являются его физико-механические свойства, которые нормируются ISO, в то время как ряд клинико-технологических параметров не нормируется (например, уровень водопоглощения и микропористости) или в требованиях ISO устанавливается только максимальное или минимальное пороговое значение показателя.

Международными требованиями к этому классу материалов не учитываются особенности эксплуатации стоматологических ортопедических конструкций, в них отсутствует система оценки «изнашиваемости» и риска разрушения ИЗДП. Требования к материалам для изготовления ИЗДП в обобщенном виде должны включать требования к физико-механическим свойствам и требования к условиям эксплуатации ортопедической конструкции. Таким образом, клинико-технологическое качество материала, применяемого для изготовления ИЗДП, – динамичный многокомпонентный показатель, определяющийся особенностями конкретного материала в процессе его клинического применения. До последнего времени отсутствовали стандартизованные методы оценки клинико-технологического качества материалов, что и послужило предпосылкой к разработке по результатам проведенного исследования способа оценки качества ИЗДП.

Задача, положенная в основу способа, заключается в оценке свойств стоматологического материала и включает определение и последовательный качественно дихотомический анализ физико-механических показателей специально изготавливаемых экспериментальных образцов в сочетании с анализом технологических свойств. Клинико-технологическое качество стоматологического материала оценивают с учетом показателя водопоглощения, который измеряют на раз-

личных этапах клинического применения материала, после чего выполняют количественную оценку по интегральному показателю клинико-технологического качества согласно формуле  $Q_{\text{ИЗДП}} = (I_1/I_0 + S_1/S_0 + K_1/K_0 \dots N_1/N_0) \cdot k_{\text{ИЗДП}} \cdot \log_2 k_{\text{ИЗДП}}/N$ , где  $Q_{\text{ИЗДП}}$  – интегральный показатель клинико-технологического качества материала;  $I_0, S_0, K_0$  – нормативные значения его физико-механических свойств;  $I_1, S_1, K_1$  – полученные экспериментальным путем соответствующие физико-механические показатели;  $N$  – общее количество учитываемых при оценке физико-механических свойств оттиска, изготовленного из конкретного материала;  $k_{\text{ИЗДП}}$  – показатель водопоглощения материала для ИЗДП, %.

Клинико-технологическое качество материала, применяемого для изготовления ИЗДП, – интегральный показатель, который учитывает не только достижение оптимальных физико-механических свойств, но и показатели, влияющие на клиническое применение материала и долговечность использования ортопедической конструкции. Разработанный нами способ оценки качества материала применен для материалов «Биопласт», «Боксил» и «Боксил-Экстра».

Результаты экспериментального изучения основных свойств, а также компоненты промежуточных расчетов формулы по оценке интегрального показателя клинико-технологического качества материалов для изготовления ИЗДП приведены в табл. 2.

Интегральный показатель клинико-технологического качества материала «Боксил-Экстра» составляет  $Q_{\text{БЭ}} = +0,773$ , тогда как у материала «Боксил» этот показатель отрицательный ( $Q_{\text{Б}} = -12,989$ ), у материала «Биопласт» также ( $Q_{\text{БП}} = -18,356$ ), что указывает на критически низкое качество последних двух и хорошее – материала «Боксил-Экстра» вследствие значительно лучших показателей линейной усадки и водопоглощения.

Расширение в последующем перечня показателей и критериев, значимых для эффективного клинического применения ИЗДП, позволит с использованием предложенного интегрального показателя клинико-технологического качества сравнивать существующие и перспективные материалы для ортопедических конструкций типа ИЗДП.

### Выводы

1. Сравнительное изучение клинико-технологических и физико-механических свойств материала «Боксил-Экстра» подтвердило не только его соответствие требованиям ISO, но

Таблица 2. Сводные данные для оценки клинико-технологического качества материалов, применяемых для изготовления индивидуальных зубодесневых предохранителей

Критерии оценки и компоненты формулы интегрального показателя качества материалов	«Биопласт»	«Боксил»	«Боксил-Экстра»
<i>Клинико-технологические параметры</i>			
Общее рабочее время $T_{\text{общ}}^*$ , мин	–	121,2±5,9	94,2±3,1
Время смешивания $T_{\text{смш}}^*$ , мин	–	5,5±0,6	5,3±0,4
Время вулканизации $T_{\text{отв}}^*$ , мин	–	115,7±5,2	88,9±6,2
Уровень водопоглощения вулканизата, %			
$k_{\text{издп}}$	0,170±0,050	0,010±0,001	0,009±0,001
$-k_{\text{издп}} \log_2 100k_{\text{издп}}$	-1,259	-0,033	0,029
<i>Физико-механические свойства</i>			
Деформация сжатия ( $5,0 \leq S \leq 20,0$ )			
S, %	1,45±0,13	2,30±0,30	4,80±0,20
$S_1/S_0$	3,448	2,174	1,04
Восстановление после деформации сжатия			
$I_{\text{вс}}$ , %	99,95±0,03	95,0±1,1	97,5±0,03
$I_1/I_0$	1,052	1,000	1,026
Прочность на разрыв*, Н/мм <sup>2</sup>			
	–	3,6±0,2	4,11±0,15
Линейная усадка			
$\Delta L$ , %	1,18±0,02	1,20±0,08	0,20±0,04
$\Delta L_1/\Delta L_0$	4,237	4,167	25,000
Интегральный показатель клинико-технологического качества $Q_{\text{издп}}$			
	-18,356	-12,989	+0,773

\* Приняты за 1,00, поскольку не нормируются ISO.

и продемонстрировало его преимущества перед «Биопластом» и «Боксилом». В частности, разработанный материал превосходит аналога вследствие меньшей деформации сжатия, меньшей линейной усадки и меньшего водопоглощения при возросшей (по сравнению с материалом «Боксил») прочности на разрыв. Указанные свойства выгодно отличают «Боксил-Экстра», особенно если иметь в виду специфику клинического применения индивидуальных зубодесневых предохранителей (ежедневное обеззараживание в водной среде, контакт материала со средой полости рта, силовые нагрузки).

2. Установлено, что водопоглощение вулканизата из «Боксил-Экстра» взаимосвязано с уровнем его микропористости; выявлены количественные зависимости, которые могут быть использованы для диагностики изношен-

ности ортопедической конструкции. При этом критериями изношенности индивидуального зубодесневого предохранителя может быть как уровень водопоглощения, так и микроскопическая оценка изменившейся пористости.

3. Обоснована и апробирована система оценки клинико-технологического качества материалов для изготовления индивидуального зубодесневого предохранителя, с использованием которой выполнен сравнительный анализ имеющихся материалов и которая может применяться при оценке новых и разработке перспективных стоматологических материалов для аналогичных стоматологических конструкций.

В настоящее время проводится комплексная рангово-рейтинговая оценка материалов для изготовления индивидуального зубодесневого предохранителя.

### Список литературы

1. Домбровский А.А. Профилактика травматизма зубочелюстной системы при помощи ротового предохранителя у спортсменов, занимающихся боксом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рига, 1969. 26 с.
2. Томилин В.Г. Материалы и методы изготовления индивидуального зубодесневого предохранителя. Тези мат. III конф. Харківськ. обл. клін. лікарні «Роль сучасних методів діагностики в лікуванні та реабілітації хворих». Харків, 2004: 62.
3. Томилин В.Г. Методика изготовления индивидуального зубодесневого предохранителя. Укр. стомат. альманах, Полтава, 2004; 5–6: 57–60.

4. Балалаева Н.М. Применение полиуретана СКУ-ПФЛ как базисного материала для изготовления боксерских шин и пластиночных зубных протезов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 1983. 22 с.

5. Ревзин И.И. Защитно-челюстные шины из эластичной пластмассы для боксеров. Стоматология 1956; 5: 42.

#### КЛІНІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ МАТЕРІАЛІВ, ЗАСТОСОВУВАНИХ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ЗУБОЯСЕННИХ ЗАПОБІЖНИКІВ

**В.Г. Томілін**

Розроблено спосіб оцінки клініко-технологічної якості матеріалів для виготовлення індивідуальних зубоясенних запобіжників (ІЗЯЗ). Проведено комплексний облік показників фізико-механічних властивостей і клініко-технологічних показників ортопедичних конструкцій, у тому числі і властивості водопоглинання в різний термін клінічного застосування. Використання інтегрального показника клініко-технологічної якості дозволяє оцінювати існуючі і перспективні матеріали для ортопедичних конструкцій і збільшити ефективність клінічного застосування ІЗЯЗ.

**Ключові слова:** індивідуальний зубоясенний запобіжник, «Боксил-Екстра», «Боксил», «Біопласт», водопоглинання, мікропористість, міцність, методика виготовлення, компенсаційне покриття, експрес-діагностика, інтегральний показник.

#### CLINIC-TECHNOLOGICAL CHARACTERISTIC ESTIMATION QUALITY OF MATERIALS, APPLICABLE FOR FABRICATION INDIVIDUAL DENT-GINGIVAL PROTECTIVES

**V.G. Tomilin**

Methods of estimation clinic-technological quality of material for fabrication individual dent-gingival protectives (IDGP) have been developed. Complex account of the factors physico-mechanical characteristic and clinic-technological factors, including characteristic suck up of water at different periods of the clinical using orthopedic design has been conducted. Use the integral factor clinic-technological quality, allows to compare existing and perspective material for orthopedic design and enlarge efficiency of the clinical using IDGP.

**Key words:** individual dent-gingival protectives, «Boksil-Extra», «Boksil», «Bioplast», suck up of water, microporosity, durability, method of fabrication, compensation covering, express-diagnostics, integral factor.

Поступила 29.11.04

## ГІГІЕНА ТА ЕКОЛОГІЯ

ОБОСНОВАНИЕ ПРОГНОЗА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ  
ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО КСИЛИТА  
В ВОДЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ*М.В. Кривонос, И.Н. Чеховская**Харьковский государственный медицинский университет*

Установлено, что оксиэтилированный ксилит (Л-655-2-100) ухудшает органолептические свойства воды, повышает биохимическую потребность кислорода, снижает содержание растворенного в воде кислорода, тормозит процессы минерализации органических соединений и оказывает токсическое воздействие на водные организмы, тем самым негативно влияя на процессы самоочищения водоемов. Изучен механизм биологического действия Л-655-2-100. Установлены действующая, пороговая и максимально недействующая дозы в опытах на крысах, мышах и морских свинках.

**Ключевые слова:** полиоксипропиленполиолы, органолептические свойства воды, санитарный режим водоемов.

Широкое внедрение в народное хозяйство химических веществ и химических технологий зачастую сопряжено с загрязнением среды обитания человека, что негативно влияет на его здоровье [1, 2].

В целях предупреждения отрицательных последствий воздействия химических соединений на биосферу в нашей стране создана система профилактических мероприятий, среди которых одним из главных является токсикологическая оценка ксенобиотиков и композиций, ограничение их допустимых уровней в окружающей среде. В этой связи токсикометрия занимает значительное место в принятии радикальных решений по предотвращению вредного воздействия химических веществ на организм и позволяет целенаправленно осуществлять отбор менее токсичных и опасных соединений.

Одним из вредных химических веществ является оксиэтилированный ксилит – многокомпонентная смесь, широко используемая для производства искусственной кожи, пенополиуретанов, пенопластов, пластмасс. Попадая со сточными водами промышленных предприятий в водоемы, эта смесь вместе с другими вредными веществами загрязняет их, отрицательно влияет на флору и фауну.

Целью настоящей работы являлось обоснование прогноза потенциальной опасности оксиэтилированного ксилита в связи с его регламентацией в воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения.

**Материал и методы.** Программа исследований предусматривала решение следующих задач: изучить влияние оксиэтилированного ксилита (полиоксипропиленполиол марки Л-655-2-100) на органолептические свойства воды и процессы естественного самоочищения водоемов; определить параметры токсичности, кумулятивные, кожно-раздражающие, кожно-резорбтивные и аллергенные свойства; обосновать особенности механизма биологического действия, пороговую и максимально недействующую дозу в условиях подострого опыта; исследовать отдаленные последствия воздействия ксенобиотика на организм теплокровных животных и разработать безвредные уровни содержания оксиэтилированного ксилита в воде водоемов.

Острую токсичность изучали на 115 белых крысах, 120 белых мышах и 12 морских свинках. Дозы выбирали таким образом, чтобы определить смертельный эффект в интервале  $ДЛ_0$  –  $ДЛ_{100}$ . При постановке опыта учитывали методические рекомендации [3–6]. Среднесмертельные дозы ( $ДЛ_{50}$ ) рассчитывали по Керберу. Оксиэтилированный ксилит вводили с помощью зонда внутрижелудочно утром до кормления животных. Наблюдение за состоянием животных вели две недели с периодическим взвешиванием, регистрацией времени гибели и учетом клинической картины острого отравления. Экспериментальную часть исследований по обоснованию прогноза безвредных уровней содержания окси-

этилированного ксилита в воде водоемов выполнены с учетом следующих документов: «Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов», № 1296–75; «Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов», № 1943–78. Результаты исследований статистически обрабатывали с помощью критерия Стьюдента–Фишера, критерия  $\chi^2$  и Вилкоксона.

**Результаты и их обсуждение.** Химические вещества, поступающие в водоемы со сточными водами промышленных предприятий, могут в той или иной степени изменять органолептические свойства воды, нарушать процессы естественного самоочищения водоемов и ограничивать условия водопользования населения. При постановке опытов прежде всего изучали стабильность оксиэтилированного ксилита в водных растворах. От степени устойчивости веществ к гидролитическому окислению во многом зависит постановка других экспериментов и наблюдений. Выяснение этих особенностей влечет за собой важный практический вывод: нестойкие вещества, находящиеся в сточных водах, не требуют столь высокой степени очистки, как это необходимо в отношении стабильных химических соединений. Результаты опытов с использованием интерферометра показали, что содержание оксиэтилированного ксилита в растворе на 3-и сутки наблюдения составляло от 50 до 96 % в зависимости от исходной концентрации испытуемого вещества. Скорость гидролитического разложения ксенобиотика существенно снижалась с возрастанием его концентрации. Так, при дозе препарата 10 мг/л на 30-е сутки в растворе содержалось 54 % его исходного количества, тогда как при 1000 мг/л уровень достигал 96 % от начальной концентрации. Эти данные свидетельствуют о высокой стабильности исследуемого ксенобиотика в водных растворах, что подтверждалось также косвенными методами – изучением интенсивности запаха, привкуса, пенообразования в динамике наблюдения. Количественная оценка гидролитической деструкции и трансформации ксенобиотика хроматораспределительным методом показала наличие в водных растворах на 10-й месяц экспозиции низкомолекулярных метаболитов – углеводов, уксусного, пропионового, кротонового альдегидов, ацетона, метанола, этанола, изобутанола, этилацетата, метилэтилкетона, диоксана и др. Наличие в модельных водоемах испытуемого со-

единения по истечении 10 месяцев указывает на высокую устойчивость оксиэтилированного ксилита к гидролитическому разложению. Исследуемый ксенобиотик в испытанных концентрациях от 0,1 до 1000 мг/л не оказывал влияния на запах, привкус, прозрачность, цвет водных растворов и обеспечивал пенообразующие свойства. Пороговая концентрация по пенообразованию установлена на уровне 0,3 мг/л.

Среди большого разнообразия сторон отрицательного влияния вредных веществ промышленных сточных вод на водоем особое внимание уделяется воздействию их на санитарный режим. Показателями интенсивности процессов самоочищения в водоеме в основном является биохимическое потребление кислорода (БПК) и степень минерализации органических веществ ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ) [7]. Для более полного раскрытия характера воздействия ксенобиотика на процессы самоочищения дополнительно изучали динамику содержания растворенного в воде кислорода ( $\text{O}_2$ ), активную реакцию воды (рН), развитие и размножение водных организмов – *Daphnia magna*, одноклеточных водорослей (*Dunaliella salina*, *Pedinomonas tenuis*), сапрофитной микрофлоры. Изучение влияния оксиэтилированного ксилита на санитарный режим водоемов показало, что препарат в концентрациях более 10 мг/л повышает БПК<sub>5</sub>, БПК<sub>20</sub>, снижает содержание растворенного в воде кислорода, тормозит процессы аммонификации и нитрификации органических веществ, оказывает токсическое воздействие на рост и размножение дафний и одноклеточных водорослей. Препарат в дозе до 50 мг/л не оказывал воздействия на рост и размножение сапрофитной микрофлоры. Превышения пределов рН (6,5–8,5), регламентированных «Правилами охраны поверхностных вод от загрязнения сточными водами» (1974), в концентрациях до 1000 мг/л не установлено. Лимитирующий общесанитарный признак вредности – влияние оксиэтилированного ксилита на водные организмы (*Daphnia magna*).

Первоочередной задачей токсикологических исследований являлось установление параметров токсичности, видовой чувствительности и клинической картины отравления при пероральном пути поступления оксиэтилированного ксилита в организм экспериментальных животных. Результаты токсикометрии показали, что исследуемый ксенобиотик относится к малотоксичным соединениям (4-й класс опасности), не обладающим видовой чувствительностью и кумулятивными свойствами (табл. 1).

Таблиця 1. Параметри токсикометрії оксиетилованного ксиліта (Л-655-2-100)

Вид животиных	Параметри токсичності, г/кг					ET <sub>50</sub> , ч	K <sub>к</sub>
	ДЛ <sub>0</sub>	ДЛ <sub>16</sub>	ДЛ <sub>50</sub>	ДЛ <sub>84</sub>	ДЛ <sub>100</sub>		
Білі крыси	20,0	24,00	32,90	42,00	50,0	21,70	10,15
Білі миші	20,0	22,79	31,25	39,89	50,0	22,30	12,30
Морські свинки	20,0	21,89	30,00	38,32	50,0	21,12	8,39

Среднеэффективное время гибели животных (ET<sub>50</sub>) укладывалось в первые сутки наблюдения. В клинической картине острого отравления преобладали симптомы нарушения дыхания, кровообращения и деятельности центральной нервной системы.

Кожно-раздражающие и аллергенные свойства оксиетилованного ксилита не установлены, кожно-резорбтивные обнаружались в слабой степени по увеличению интенсивности сверхслабого свечения крови белых крыс после 4-часовых накожных аппликаций препаратом, сравнительно с контрольной группой наблюдения (табл. 2), что позволяет судить об усилении свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов.

Таблиця 2. Інтенсивність біохемілюмінесценції крові білих крыс в умовах оцінки кожно-резорбтивного дії (M±m)

Время от момента аппликации в динамике наблюдения, ч	Інтенсивність біохемілюмінесценції, імп/с	
	Л-655-2-100	Контроль
Исх. фон	970,2±32,6	950,7±27,2
1	983,6±42,7	960,7±34,5
2	12,05±72,9*	923,5±41,6
3	1352,1±60,7*	981,6±27,8
4	1762,6±48,7*	952,3±54,9

\* p<0,05; различия достоверны.

С целью обоснования особенностей механизма биологического действия оксиетилованного ксилита и установления пороговой и максимально недействующей дозы был проведен подострый эксперимент. Исследования показали, что оксиетилованный ксилит в 1/10, 1/100 ДЛ<sub>50</sub> снижал содержание в крови эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, SH-групп, глутатиона и активность пероксидазы, каталазы, глутатионпероксидазы (p<0,05).

Изучение состояния окислительно-восстановительных процессов показало нарушение динамики активности церулоплазмينا,

лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (p<0,05). Во внутренних органах (печени, почках, надпочечниках, сердце, головном мозге) под воздействием 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> отмечались дистрофические и деструктивные изменения. Во всех случаях 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не влияла на структурно-метаболические показатели.

Анализ органолептических, общесанитарных и санитарно-токсикологических показателей позволил обосновать предельно допустимую концентрацию оксиетилованного ксилита в воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения на уровне 0,3 мг/л. Лимитирующий признак вредности – органолептический (пенообразование).

#### Выводы

1. Оксиетилованный ксилит (Л-655-2-100) в концентрациях до 100 мг/л не влияет на органолептические свойства воды – запах, привкус, мутность, цвет водных растворов; в концентрациях более 0,3 мг/л – сообщает воде пенообразующие свойства.

2. Оксиетилованный ксилит в концентрациях 10 мг/л и более повышает биохимическую потребность в кислороде, снижает содержание растворенного в воде кислорода, тормозит процессы аммонификации и нитрификации органических соединений и оказывает токсическое воздействие на водные организмы – дафнии, одноклеточные водоросли (*Dunaliella salina*, *Pedinomonas tenuis*).

3. Оксиетилованный ксилит относится к малотоксичным веществам (4-й класс опасности), не обладающим кумулятивными, кожно-раздражающими свойствами и видовой чувствительностью. В условиях подострого воздействия на теплокровных животных 1/10, 1/100 ДЛ<sub>50</sub> нарушает окислительно-восстановительные процессы, стимулирует свободнорадикальное и перекисное окисление липидов, вызывает дистрофические изменения структурно-функциональных единиц во внутренних органах и тканях, играющих ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков. Максимально недействующая доза – 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>.



**Список литературы**

1. Волощенко О.И., Мудрый И.В. Гигиеническое значение поверхностно-активных веществ. К.: Здоров'я, 1991. 174 с.
2. Проданчук М.Г., Мудрый И.В. Поверхнево-активні речовини в агропромисловому комплексі: еколого-гігієнічні аспекти. К.: Наук. думка, 2000. 128 с.
3. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. 173 с.
4. Тиунов Л.А. Подходы к определению чувствительности экспериментальных животных для токсикологических исследований. Общие вопросы промышленной токсикологии. М., 1967: 55–59.
5. Красовский Г.Н. Методические указания к проведению и оценке результатов острого опыта и их обоснование. Санитарная охрана вод от загрязнения промышленными сточными водами. М.: Медицина, 1965: 46–49.
6. Красовский Г.Н., Шаган С.А. К оценке механизма кумулятивного действия токсических веществ. Гигиена и санитария 1970; 7: 13–17.
7. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов. Белгород, 2001. 442 с.

**ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОГНОЗУ ПОТЕНЦІЙНОЇ НЕБЕЗПЕКИ ОКСИЕТИЛЬОВАНОГО КСИЛІТУ У ВОДІ ВОДНИХ ОБ'ЄКТІВ**

**М.В. Кривоносов, І.М. Чеховська**

Установлено, що оксиетильований ксиліт (Л-655-2-100) погіршує органолептичні властивості води, підвищує біохімічну потребу кисню, знижує вміст розчиненого у воді кисню, гальмує процеси мінералізації органічних сполук і здійснює токсичний вплив на водянні організми, тим самим негативно впливаючи на процеси самоочищення водойм. Вивчено механізм біологічної дії Л-655-2-100. Установлені діюча, гранична і максимально недіюча дози в дослідах на пацюках, мишах і морських свинках.

**Ключові слова:** поліоксипропіленполіоли, органолептичні властивості води, санітарний режим водойм.

**SUBSTANTIATION OF PROGNOSIS OF OXYETHYLATED XYLITE POTENTIAL DANGER IN THE WATER OF WATER OBJECTS**

**M.V. Krivonosov, I.N. Chehovskaya**

It is revealed that oxyethylated xylite (L-655-2-100) on organoleptic properties of water, increases biochemical oxygen demand, decreases content of oxygen, dissolved in water, inhibits the processes of organic compounds mineralization and has toxic influence upon water organisms, thus influencing negatively the processes of self-purification of reservoirs. The mechanism of biological effect of L-655-2-100 is investigated. Effective, threshold and maximum ineffective doses are established in experiments on rats, mice and guinea-pigs.

**Key words:** polyoxypropylenepolyols, organoleptic properties of water, sanitary regimen of reservoirs.

Поступила 25.10.04

## ВЛИЯНИЕ ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА ТРИОВИТ НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА АЗОТНОЙ КИСЛОТЫ

*Т.А. Билько*

*Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев*

Проведены гематологические исследования у 19 рабочих химического завода, которые ежедневно принимали по две капсулы витаминного комплекса Триовит или плацебо. Выявлена тенденция к нормализации нарушенных клеточных защитных реакций организма, что указывало на улучшение его адаптационных возможностей, в частности соотношения между макрофагальными и микрофагальными реакциями, эффекторным и аффекторным звеньями иммунного ответа организма, при отсутствии существенного влияния, в том числе и неблагоприятного, на основные показатели состояния периферической крови и структуру лейкограммы.

**Ключевые слова:** рабочие химического производства, периферическая кровь, Триовит, индексы соотношения лейкоцитов.

На протяжении многих лет в лаборатории медико-биологических критериев профессиональных воздействий Института медицины труда в качестве самостоятельного направления исследований используется коррекция изменений гомеостаза с применением целенаправленных фармакологических препаратов, действие которых реализовалось на установленные ведущие патогенетические звенья неблагоприятного влияния факторов производственной и окружающей среды. Правомерность такого подхода была доказана нами в исследованиях при участии людей-добровольцев.

Ранее проведенными нами исследованиями рабочих, занятых в производстве слабоконцентрированной азотной кислоты, установлена ведущая роль нарушения прооксидантно-антиоксидантного статуса организма, а именно антиоксидантной недостаточности, в механизме реализации хронического влияния низких уровней (ниже среднесменных ПДК) комплекса загрязнителей производственной среды, которые включали оксиды азота и аммиак, а также наличие вторичного комбинированного иммунодефицита с признаками иммунокомплексного патологического процесса [1, 2]. Гематологическими исследованиями у рабочих химического завода установлено преобладание макрофагальной клеточной защитной реакции вследствие умеренно выраженного относительного моноцитоза (снижение соотношения нейтрофилов и моноцитов), а также включение аффекторного клеточного звена в иммунном ответе организма (снижение соотношения лимфоцитов и моноцитов) [1]. Последнее может свидетельст-

вовать о возможной реализации аутоиммунного процесса в организме. На основании выявленных нарушений гомеостаза научно обосновано применение средств для их коррекции. Подбор профилактических препаратов осуществлялся с учетом их направленности на улучшение неспецифической сопротивляемости организма, активацию окислительно-энергетического обмена. К таким средствам относятся витамины, микроэлементы, пищевые добавки [3–5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния витаминного комплекса Триовит на клеточный состав периферической крови у рабочих производства азотной кислоты.

В состав капсулы Триовита входит селен (50 мкг), провитамин А – бета-каротин (10 мг), токоферола ацетат – витамин Е (40 мг), аскорбиновая кислота – витамин С (100 мг). Наряду с другими показаниями, применение Триовита рекомендовано людям, которые проживают в экологически неблагоприятных регионах – промышленных районах, центрах крупных городов.

**Материал и методы.** Исследования проведены в марте–мае – в период максимальной сезонной производственной нагрузки. В исследовании приняли участие 19 рабочих химического завода (смешанная группа – мужчины и женщины), которые были разбиты на две группы: 1-я – 9 чел., ежедневно перед началом рабочей смены принимали по 2 капсулы Триовита; 2-я – 10 чел., принимали плацебо. Исследовали клеточный состав периферической крови в исходном состоянии, в динамике через 2, 4, 6 недель по-

сле начала приема капсул и через 6 недель после их отмены.

Проводили общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, лейкоцитов и определением содержания гемоглобина унифицированными методами [6], а также подсчетом индексов соотношения отдельных популяций лейкоцитов в периферической крови (частное от деления процентного содержания клеток): индексы соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (Н/Л), нейтрофилов и моноцитов (Н/М), лимфоцитов и моноцитов (Л/М), лимфоцитов и эозинофилов (Л/Э) [7].

Результаты исследований обработали статистически с вычислением t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Исходное количество эритроцитов и содержание гемоглобина в обсле-

дованных группах было на уровне таковых у доноров (таблица). Не наблюдалось различий между группой, принимавшей Триовит, и группой, принимавшей плацебо. В динамике коррекции Триовитом, по сравнению с исходным состоянием, начиная со 2-й недели развивалась умеренная относительная лейкопения, которая сохранялась и после отмены витаминного комплекса. Склонность к снижению абсолютного содержания лейкоцитов в периферической крови наблюдалась и в группе, принимавшей плацебо, однако она не достигала статистически значимых различий с показателями как в исходном состоянии, так и группы, принимавшей Триовит.

По данным усредненной лейкограммы, наблюдалось увеличение количества эозинофилов и снижение количества моноцитов в груп-

*Показатели периферической крови в исходном состоянии и в динамике в группах, принимавших Триовит и плацебо ( $M \pm m$ )*

Показатель	Доноры	Группы обследованных					
		принимавшие	исх. состояние	через 2 нед	через 4 нед	через 6 нед	после отмены
Эритроциты, $\times 10^{12}$ л	3,6 $\pm$ 0,05	Плацебо	4,3 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1
		Триовит	4,2 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,1
Гемоглобин, г/л	130,0 $\pm$ 1,0	Плацебо	140,2 $\pm$ 6,3	136,3 $\pm$ 4,0	132,9 $\pm$ 5,6	132,9 $\pm$ 5,6	137,3 $\pm$ 3,8
		Триовит	137,8 $\pm$ 3,9	134,1 $\pm$ 5,6	134,1 $\pm$ 1,8	134,1 $\pm$ 4,8	137,5 $\pm$ 4,7
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	5,7 $\pm$ 0,2	Плацебо	5,6 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	4,9 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,3
		Триовит	6,5 $\pm$ 0,5	5,0 $\pm$ 0,4 <sup>#</sup>	4,3 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	4,4 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	4,3 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>
Эозинофилы, %	1,8 $\pm$ 0,2	Плацебо	1,6 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 1,0 <sup>#</sup>
		Триовит	2,1 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,4 <sup>#*</sup>	4,0 $\pm$ 0,5 <sup>#*</sup>	4,1 $\pm$ 0,9 <sup>#</sup>
Лимфоциты, %	34,4 $\pm$ 0,6	Плацебо	37,6 $\pm$ 3,5	37,6 $\pm$ 1,7	37,0 $\pm$ 2,9	37,0 $\pm$ 2,3	37,7 $\pm$ 2,4
		Триовит	31,6 $\pm$ 2,6	34,4 $\pm$ 3,3	39,8 $\pm$ 2,4 <sup>#</sup>	38,9 $\pm$ 2,6 <sup>#</sup>	36,1 $\pm$ 2,5
Моноциты, %	2,8 $\pm$ 0,2	Плацебо	9,6 $\pm$ 1,1	7,1 $\pm$ 0,8	5,9 $\pm$ 0,4 <sup>#</sup>	5,9 $\pm$ 0,4 <sup>#</sup>	7,6 $\pm$ 1,2
		Триовит	9,6 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 0,4 <sup>#*</sup>	5,1 $\pm$ 0,7 <sup>#</sup>	5,2 $\pm$ 0,8 <sup>#</sup>	7,0 $\pm$ 1,0
Нейтрофилы палочкоядерн., %	1,2 $\pm$ 0,1	Плацебо	2,0 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,1 <sup>#</sup>	1,8 $\pm$ 0,3
		Триовит	2,1 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,4
Нейтрофилы, сегментоядерн., %	59,9 $\pm$ 0,6	Плацебо	50,4 $\pm$ 4,4	52,0 $\pm$ 2,2	53,5 $\pm$ 2,8	52,3 $\pm$ 2,7	48,8 $\pm$ 2,9
		Триовит	54,5 $\pm$ 2,6	57,0 $\pm$ 3,5	49,8 $\pm$ 2,9	50,2 $\pm$ 2,5	51,1 $\pm$ 2,6
Нейтрофилы/лимфоциты	1,8 $\pm$ 0,1	Плацебо	1,6 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2
		Триовит	1,9 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2
Нейтрофилы/моноциты	24,1 $\pm$ 1,9	Плацебо	8,0 $\pm$ 2,9	8,4 $\pm$ 1,1	10,1 $\pm$ 2,8	9,6 $\pm$ 0,8	8,1 $\pm$ 1,2
		Триовит	6,5 $\pm$ 1,0	13,2 $\pm$ 1,2 <sup>*</sup>	10,9 $\pm$ 2,3	12,0 $\pm$ 1,8 <sup>#</sup>	8,9 $\pm$ 1,3
Лимфоциты/моноциты	13,5 $\pm$ 1,1	Плацебо	5,0 $\pm$ 1,4	5,7 $\pm$ 0,5	8,4 $\pm$ 1,5	6,7 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 1,2
		Триовит	3,5 $\pm$ 0,5	8,0 $\pm$ 1,1 <sup>#</sup>	8,4 $\pm$ 1,9 <sup>#</sup>	9,1 $\pm$ 1,3 <sup>#</sup>	5,9 $\pm$ 0,8 <sup>#</sup>
Лимфоциты/эозинофилы	21,6 $\pm$ 2,3	Плацебо	28,0 $\pm$ 4,7	25,6 $\pm$ 4,5	22,9 $\pm$ 5,8	23,8 $\pm$ 4,6	17,5 $\pm$ 4,6 <sup>#</sup>
		Триовит	20,6 $\pm$ 4,0	22,7 $\pm$ 4,9	23,4 $\pm$ 6,0	11,3 $\pm$ 1,6 <sup>#*</sup>	14,7 $\pm$ 3,8

\* Различия достоверны по сравнению с группой плацебо; # по сравнению с исходными данными.

пе, приймавшій Триовіт. В групі приймавчих плацебо моноцитопенія була виражена в меншій ступені і спостерігалась тільки після 4-ї і 6-ї тижнів. В обох групах не виявлено зміни відносного вмісту нейтрофілів в периферическій крові.

Приєм Триовіта і плацебо суттєво не вплив на співвідношення клітинних реакцій неспецифіческій і специфіческій захисти (Н/Л), котрі в обох групах були на рівні таких у донорів. В той же час приєм Триовіта, в відмінні від плацебо, починаючи з 2-ї тижні зменшував вираженість преваляції у досліджуваних макрофагальній захистній у клітинній реакції над макрофагальній, о чім свідчувала деяка нормалізація Н/М. Останнє було пов'язано з встановленою у них, за даними лейкограми, помірного відносного моноцитопенії. Триовіт також мав нормалізуючий вплив на співвідношення ефекторної і афекторної клітинної ланки імунної відповіді (тенденція до нормалізації Л/М), посилюючи ефекторні механізми. Триовіт і плацебо мало впливали на співвідношення реакцій гіперчутливості затриманого і

немедленного типів (Л/Э), котрі у досліджуваних в початковому стані не відзначались від такого у донорів. Однак все ж слід відзначити переваляцію гіперчутливості негайного типу у досліджуваних, приймавчих Триовіт в течение 6 тижнів, в зв'язі з виявленою в цей час відносною еозинофілією.

Таким чином, проведені гематологічними дослідженнями не виявлено клінічно значимих змін клітинного складу периферическій крові у досліджуваних в динаміці застосування вітамінно-комплексу Триовіт. Однак на фоні помірного відносного лейкопенії спостерігалась помірна відносна еозинофілія і моноцитопенія. Останнє супроводжувалося нормалізацією показувачів, характеризуючих співвідношення макрофагальних і макрофагальних реакцій, ефекторної і афекторної ланки імунної відповіді організму, переваляція явищ гіперчутливості негайного типу. В цілому це може бути розцінено як підвищення після приєму Триовіта адаптаційного потенціалу організму досліджуваних.

#### Список літератури

1. Білько Т.А. Влияние оксидов азота на состояние периферической крови у рабочих производства азотной кислоты. Гигиена труда 2004; 35: 71–80.
2. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Покровская Т.Н., Билько Т.А., Палийчук С.П., Терещенко В.Г. Влияние оксидов азота на иммунологическую реактивность организма рабочих химического завода. Довідля та здоров'я 2003; 1 (24): 31–37.
3. Лисицина Т.С., Кожарская Г.В. Влияние экологических факторов на состояние иммунитета и эффективность специфической профилактики. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения заболеваний: Тез. докл. Свердловск, 1991: 5.
4. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. К.: Здоров'я, 1995. 210 с.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО, 1995. 215 с.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 312 с.
7. Осин А.Я., Осина Т.Д. Информативность индексов соотношения лейкоцитов периферической крови при бронхиальной астме у детей. Лаб. дело 1987; 2: 35–39.

#### ВПЛИВ ВІТАМІННОГО КОМПЛЕКСУ ТРІОВІТ НА КЛІТИННИЙ СКЛАД ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У РОБІТНИКІВ ВИРОБНИЦТВА АЗОТНОЇ КИСЛОТИ

Т.О. Білько

Проведено гематологічні дослідження у 19 робітників хімічного заводу, які щодня приймали по дві капсули вітамінного комплексу Триовіт або плацебо. Виявлена тенденція до нормалізації порушених клітинних реакцій захисту організму, що свідчило про поліпшення його адаптаційних можливостей, зокрема, співвідношень між макрофагальною та мікрофагальною реакціями захисту та ефекторним і афекторним ланцюгами імунної відповіді організму, за відсутності суттєвого впливу, у тому числі і несприятливого, на основні показники стану периферичної крові та структуру лейкограми.

**Ключові слова:** робітники хімічного виробництва, периферична кров, Триовіт, індекси співвідношення лейкоцитів.

#### INFLUENCE OF THE VITAMIN COMPLEX TRIOVITE ON CELLULAR COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD AT WORKINGS OF PRODUCTION OF NITRIC ASID

T.A. Bilko

Hematological studies on 19 workers of a chemical plant daily administrated for 2 capsules with vitamin complex TrioVite and placebo were carried out. A tendency for normalization of the broken cellular

reactions of organism defense certified the improvement of his adaptation possibilities was revealed. In particular, correlations between microphagal and macrophagal defense reactions (SNM) that effect and affect link in immune reactions of an organism (SLM), in default of the substantial influencing, including unfavorable, on the basic indexes of the state of peripheral blood and structure of leukogram.

**Key words:** working of chemical plant, peripheral blood, Triovite, indexes of parity of leukocytes.

Поступила 04.10.04

## ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ УСЛОВИЯМИ ТРУДА И СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ ЛИТЬЕМ В ПОСТОЯННЫЕ МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

*Д.П. Перцев, А.В. Арсеньев*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены условия труда и их влияние на уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности рабочих, занятых литьем в постоянные металлические формы. Дана оценка влияния каждого фактора на уровень заболеваемости. Установлено, что ключевым фактором, оказывающим значимое влияние на состояние здоровья рабочих, является микроклимат в цехе.

**Ключевые слова:** *металлические формы, условия труда, микроклимат, заболеваемость с временной утратой трудоспособности.*

Одним из прогрессивных способов получения отливок является литье в постоянные металлические формы – в кокиль. При этом виде литья пылеобразующие материалы используются только для изготовления стержней и при отдельных технологических процессах. Отсутствие в воздухе рабочей зоны высоких уровней мелкодисперсной пыли изменило спектр вредных факторов производственной среды, считавшийся традиционным для литейных цехов и, несомненно, оказало влияние на изменение заболеваемости с временной утратой трудоспособности рабочих. С участием лаборатории гигиены труда в машиностроении Харьковского НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний были изучены условия труда в литейных цехах на трех предприятиях Харькова, где получают отливки различными технологическими способами. Настоящая работа является продолжением исследований, которые проводятся в этой области [1–4].

**Материал и методы.** На заводе «Серп и Молот» изучали условия труда при литье чугуна в облицованный кокиль, на заводе «Автрамат» – при литье алюминиевых сплавов в кокиль, на заводе «Электротяжмаш» – при литье бронзы, латуни и других цветных металлов в кокиль. Были рассмотрены особенности этих технологических процессов. Определен комплекс факторов производственной среды. С использованием общепринятых гигиенических методик проведены замеры и

дана оценка микроклимата производственных помещений, уровней шума, вибрации, содержания в воздухе рабочей зоны химических веществ. Проведен хронометраж рабочего дня основных профессиональных групп рабочих. Собрана первичная информация и изучена заболеваемость рабочих с временной утратой трудоспособности. Статистический анализ проводился методом многомерного корреляционно-регрессионного анализа. Дана оценка влияния каждого фактора на уровень заболеваемости.

**Результаты.** Изучение особенностей технологических процессов показало, что виды литья различаются по характеру производственных операций. Литье чугуна в облицованный кокиль – процесс, где основные операции (приготовление облицовочной смеси, ее вдувание, заливка и выбивка) проходят на автоматической линии заливки. Литейные процессы на заводах «Автрамат» и «Электротяжмаш» происходят с высокой долей ручного труда, где только очень трудоемкие операции (доставка шихты, расплава, готовых отливок и т.п.), а также обрубка механизированы.

Практически на всех основных участках цехов условия труда характеризовались как неблагоприятные.

*По микроклимату.* Высокая температура воздуха со среднесменным превышением допустимых величин на 3–10 °С (максимальные значения до 45 °С при операциях, где

идет работа непосредственно с готовым расплавом). Значительные уровни инфракрасного излучения – от 400 до 3000 Вт/м<sup>2</sup>.

*По содержанию пыли.* На постоянных рабочих местах содержание в воздухе аэрозолей дезинтеграции сплавов металлов превышало предельно допустимые концентрации (ПДК) в 2–3 раза. На рабочих местах, где готовят стержневую массу, облицовку кокилей, концентрации мелкодисперсной кварцсодержащей пыли превышали ПДК в 3–7 раз.

*По содержанию вредных химических веществ.* Содержание аэрозолей из расплавленных металлов превышало ПДК в 2 раза, оксида углерода – в 2–7 раз, продуктов термодеструкции фенолформальдегидных смол при литье в облицованный кокиль – в 1,2–3,0 раза.

*Шум* на всех рабочих местах был постоянным, широкополосным. Эквивалентный уровень шума был на 3–29 дБ выше предельно допустимого уровня (ПДУ).

*Вибрации* подвергались в основном рабочие профессиональных групп, занятые работой с обрубными инструментами, превышение ПДУ составляло 1–10 дБ.

*Тяжесть труда* по большинству показателей была 3.2–3.4 степени.

*Напряженность труда* по большинству показателей отнесена к 3.1–3.2 степени.

Тяжесть и напряженность труда оценивали согласно «Гигиенической классификации труда» № 528 от 27.12.01.

Рабочие были объединены в группы в зависимости от выполняемых технологических операций. После предварительного рассмотрения были исключены инженерно-технический персонал (как не находящийся постоянно в условиях воздействия неблагоприятных вредных факторов производства) и обрубщики. Обрубщики были исключены по ряду соображений: расположение обруб-

ных участков в отдельном помещении, доводка отливок поршней на полуавтоматах, единичное использование мелкого обрубного инструмента.

В результате для анализа были скомплектованы 25 профессиональных групп рабочих: 10 – занятых литьем чугуна в облицованный кокиль, 8 – литьем алюминиевых сплавов, 7 – литьем бронзы, латуни и других цветных металлов. Каждая из этих групп насчитывала по 7–12 рабочих.

При проведении анализа предполагалось, что уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности является резульативным показателем, который в значительной мере обусловлен вредными условиями труда рабочих. В качестве показателей, характеризующих труд рабочих, брали уровни вредных факторов на постоянных рабочих местах для каждой из 25 профессиональных групп. Некоторое представление о наиболее существенных показателях дают выборочные характеристики, полученные методами описательной статистики (таблица).

Уровень заболеваемости задавался средним по профессиональной группе числом дней временной нетрудоспособности рабочих. Для пыли, шума, вибрации, содержания химических веществ в воздухе рабочей зоны использовались среднесменные относительные уровни превышения ПДК и ПДУ, вычисляемые по формуле

где  $x_i$  и  $X_i$  – соответственно относительные и абсолютные значения показателей.

Для оценки микроклимата рассчитывали интегральный показатель, который получался суммированием относительных превышений допустимых уровней каждой из составляющей микроклимата (температуры, относительной влажности, скорости движения

*Выборочные характеристики наиболее существенных показателей*

Показатель	Среднее	Ошибка среднего	Минимальное значение	Максимальное значение
Заболеваемость, дней в году	147,8	5,72	113,2	189,1
Температура воздуха, °С	29,7	1	23,7	40,9
Инфракрасное излучение, Вт/м <sup>2</sup>	1655,8	201,9	349	3560
Пыль, мг/м <sup>3</sup>	3,82	0,8	1	15,3
Шум, дБ	92,5	1,23	84	102
Оксид углерода, мг/м <sup>3</sup>	20,2	2,3	16	28,2
Вибрация, дБ	47	7,8	30	123
Тяжесть труда, отн. ед.	3,38	0,19	2,3	5,36
Напряженность труда, отн. ед.	1,03	0,26	0,14	4,45

воздуха и уровня инфракрасного излучения). Аналогично интегральный показатель для тяжести труда учитывал физическую динамическую нагрузку, массу перемещаемого груза, статическое напряжение, рабочую позу, наклоны корпуса и перемещение в пространстве; для напряженности – интеллектуальное напряжение, сенсорное напряжение, монотонность работы и режим труда.

Проведенный корреляционно-регрессионный анализ показал, что заметное влияние на заболеваемость рабочих рассматриваемых профессиональных групп оказывают только два фактора: микроклимат ( $x_1$ ) и тяжесть труда ( $x_2$ ). Соответственно уравнение регрессии имеет вид

$$Y - 76,6 = 36,9 + 3,17x_1 + 0,16x_2,$$

где  $Y$  – число дней с временной утратой трудоспособности; 76,6 – показатель заболеваемости условного контроля (средние показатели по городу).

Оценки коэффициентов в уравнении регрессии были получены при уровне значимости  $p < 0,001$ , а коэффициент детерминации был равен  $R^2 = 0,682$ . Таким образом, вариация результативного показателя  $Y$  на 68 %

обусловлена влиянием микроклимата и тяжестью труда. В частности, сопоставление  $\Delta$ -коэффициентов для этих показателей указывает на то, что наибольшую долю влияния на заболеваемость имеет микроклимат (63,5 %).

#### Выводы

1. На рабочих местах, где получают отливки в постоянных металлических формах, регистрируется комплекс вредных факторов производственной среды, складывающийся из неблагоприятного микроклимата, высоких уровней пыли различного характера и химических соединений, шума, вибрации в сочетании с тяжестью и напряженностью труда.

2. У рабочих, занятых на изучаемых производствах, уровень заболеваемости по числу дней нетрудоспособности выше средних показателей по городу на 40–120 дней.

3. Установлена прямая связь между состоянием здоровья рабочих, занятых литьем в постоянные металлические формы, и неблагоприятным микроклиматом и тяжестью труда.

#### Список литературы

1. Нагорный П.А., Перцев Д.П., Мартыненко И.Г., Бершадская С.С. Гигиеническая оценка условий труда рабочих, занятых кокильным литьем алюминиевых сплавов: Гигиена труда. К., 1991; 27: 17–20.
2. Перцев Д.П. К состоянию здоровья рабочих, занятых литьем металлов в кокиль: Биологическое действие факторов окружающей среды. Харьков, 1996: 79–83.
3. Нагорный П.А., Перцев Д.П. Гигиеническая характеристика пылевого фактора при литье металлов в облицованный кокиль: Мат. итог. регион. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию санэпидслужбы Украины. Харьков, 1998: 187–188.
4. Нагорный П.А., Перцев Д.П., Короткая Л.А., Шлег И.С. Гигиеническая оценка вредных физических факторов в литейном производстве. Гигиена населенных мест. К., 1999; 34: 362–365.

#### ВИВЧЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ УМОВАМИ ПРАЦІ ТА СТАНОМ ЗДОРОВ'Я ПРАЦІВНИКІВ, ЩО ЗАЙНЯТІ ЛИТТЯМ У ПОСТІЙНІ МЕТАЛЕВІ ФОРМИ

*Д.П. Перцев, А.В. Арсен'єв*

Вивчено умови праці та їх вплив на рівень захворюваності з тимчасовою втратою працездатності працівників, що зайняті литтям у постійні металеві форми. Дана оцінка впливу кожного фактора на рівень захворюваності. Встановлено, що ключовим чинником, який значно впливає на стан здоров'я працівників, є мікроклімат у цеху.

**Ключові слова:** металеві форми, умови праці, мікроклімат, захворюваність з тимчасовою втратою працездатності.

#### STUDYING CONNECTION BETWEEN WORKING CONDITIONS AND A STATE OF HEALTH OF THE WORKERS ENGAGED WITH MOULDING IN CONSTANT METAL MOULDS

*D.P. Pertsev, A.V. Arsenyev*

Working conditions and their influence on level of morbidity with temporary disability of the workers engaged with moulding into constant metal moulds are investigated. The estimation of influence of each factor on a level of morbidity is given. It is determined that the key factor rendering a significant influence on a state of health of workers is a microclimate.

**Key words:** metal moulds, working conditions, a microclimate, morbidity with temporary disability.

*Поступила 19.11.03*

## Авторам журналу

## 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.