

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

РОЛЬ АКТИВАТОРОВ И БЛОКАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.А. Мохорт, Е.Н. Титовская

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, г. Киев

Представлены данные литературы, касающиеся классификации и структуры калиевых каналов в сердечных, гладких и скелетных мышцах. Охарактеризованы механизмы действия активаторов и блокаторов калиевых каналов и их роль в лечении сосудисто-сердечных заболеваний.

Ключевые слова: калиевые каналы, структура калиевых каналов, активаторы и блокаторы.

Калиевые каналы возбудимых мембран представляют собой гетерогенную группу каналов, среди которых выделяют потенциал-зависимые, Ca^{2+} -зависимые, рецепторзависимые и др. Вещества, способствующие активации этих каналов, уменьшают возбудимость мембран, а подавляющие – увеличивают ее. Некоторые применяемые в медицинской практике препараты непосредственно влияют на калиевые каналы. Это миотропные гипотензивные препараты BRL 34915 и миноксидил, диазоксид, пинацидил, противодиабетические средства.

Группа каналов, избирательных по отношению к ионам K^+ , выделяется среди других необычной гетерогенностью. Уже описано более 10 различных типов калиевых каналов, процесс их изучения и открытие новых разновидностей продолжаются. При всем многообразии функций калиевых каналов основной эффект, возникающий при их активации, представлен, как понижение возбудимости мембран. Происходит это потому, что при открывании названных каналов потенциал мембран смещается в сторону равновесного потенциала калия, то есть в сторону гиперполяризации. При этом порог возбудимости клеток возрастает. Следовательно, вещества, способствующие активации калиевых каналов, должны уменьшать возбудимость клеток, а вещества, их закрывающие, – увеличивать ее [1].

Потенциалзависимые калиевые каналы представлены тремя основными видами.

Канал задержанного выпрямления активируется при деполяризации свыше -45 мВ,

медленно инактивируется и играет важную роль в реполяризации, завершающей потенциалы действия. Каналы такого типа описаны в аксонах, нейронах, мышечных клетках. Они характерны для клеток, которые генерируют потенциалы действия малой длительности (1–10 мс при 20°C). Тетраэтиламмоний, стрихнин, хинин, тетракаин, ионы Cs^+ , Ba^{2+} , Zn^{2+} угнетают функцию этих каналов.

Каналы аномального выпрямления обладают важной особенностью – закрываются при деполяризации и открываются при гиперполяризации. Они обнаружены у позвоночных и, по-видимому, имеются в скелетных мышцах высших животных. Возможно, что каналы этого типа также определяют особую форму потенциала действия, присутствующую волокнам Пуркинье в сердце. Их блокирует тетраэтиламмоний, ионы Cs^+ , Ba^{2+} , Na^+ , Li^+ , Rb^+ , формальдегид.

Каналы транзиторного выходящего А-тока обладают уникальной особенностью – открываться при деполяризации в диапазоне от -65 до -40 мВ на фоне предшествующей гиперполяризации. Они обнаружены в различных нейронах, например, в пирамидных клетках гиппокампа. Функция их заключается в том, что они уменьшают частоту разрядов, формирующих «пачку» импульсов в клетках, обладающих данным типом активности. Это определяется тем, что появление транзиторного выходящего А-тока в момент, когда потенциал мембраны сдвигается в позитивном направлении, приближаясь к порогу генерации очередного спайка, задерживает деполяризацию. Таким образом, интер-

вал между соседними разрядами удлиняется. Канал транзитного выходящего А-тока на большинстве моделей малочувствителен к тетраэтиламмонiu, но блокируется аминопиридинами и хинидином.

Ca²⁺-зависимые калиевые каналы представляют гетерогенную группу и подразделены на каналы с высокой (100–250 pS), промежуточной (18–50 pS) и малой (10–14 pS) проводимостью. Эти каналы активируются при повышении внутриклеточного содержания Ca²⁺. Кроме того, во многих случаях они оказываются также рН-зависимыми, проявляя потенциалзависимость и обладая другими особенностями. Такие каналы типичны, в частности, для клеток с «печечной» активностью. Имеются они и на пресинаптических окончаниях. Предполагается, что при накоплении в клетках ионов Ca²⁺, что сопровождается высокочастотной активностью, эти каналы открываются и обеспечивают гиперполяризацию, прекращающую очередную «пачку» [2].

Рецепторзависимые калиевые каналы. Некоторые потенциалзависимые калиевые каналы управляются рецепторами различных биологически активных веществ. Описаны предсердные холинчувствительные каналы, которые открываются в присутствии м-холингомиметиков и обеспечивают эффект уменьшения частоты сердечных сокращений, возникающий при раздражении блуждающего нерва. Вероятно, что ГАМКВ-рецепторы, σ -опиатные рецепторы и некоторые другие также сопряжены с калиевыми каналами. Во всех случаях в регуляции этих каналов участвуют G-белки [2].

В митохондриях методом patch clamp был обнаружен АТФ-чувствительный калиевый канал. Одной из главных его функций является регуляция объема митохондриального матрикса. Работа этого калиевого канала оказывает влияние на многие функции клеток, в частности, предупреждает ишемические повреждения миокарда, что делает поиски регуляторов канала актуальной задачей. Известно, что в качестве регуляторов митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала используют вещества различной природы, выступающие как в роли активаторов, так и ингибиторов канала.

АТФ-чувствительные калиевые каналы играют значительную роль в физиологии сердечно-сосудистой системы. Их активизация, открытие в миокарде предохраняют сердечную мышцу от развития некроза при повторных ишемических атаках и уменьшают негативные последствия стенокардии. В гладкомышечных клетках сосудов открытие этих каналов снижает сосудистый тонус, а активизация

ведет к увеличению коронарного кровотока, уменьшает пред- и постнагрузку и увеличивает сердечный индекс, способствуя ликвидации недостаточности кровообращения. При активизации АТФ-зависимых калиевых каналов наблюдается снижение системного артериального давления [3, 4].

Многие клетки млекопитающих имеют два типа АТФ-чувствительных калиевых каналов: одни находятся в сарколемме (sK_{ATP}), другие – в митохондриальной внутренней мембране ($mitoK_{ATP}$). Кардиальные $mitoK_{ATP}$ -каналы играют основную роль в ишемическом preconditionировании и представляют интерес для лекарств-мишеней. К сожалению, молекулярная структура $mitoK_{ATP}$ -каналов еще не изучена, а sK_{ATP} -каналы состоят из таких субъединиц, как Kir6.1 или Kir6.2 и регулируются рецепторами сульфонилмочевины SUR1, SUR2A или SUR2B (SUR2A в сердце и скелетных мышцах, SUR2B в гладких мышцах). Две изоформы отличаются друг от друга только последними 42 аминокислотами. Структура и функции sK_{ATP} -каналов широко используются в молекулярно-биологических и электрофизиологических методах исследования [5].

Исследования последних лет показали, что АТФ-зависимые калиевые каналы состоят из четырех комплексов, каждый из которых состоит из двух различных белковых субъединиц. Одна субъединица формирует поры (Kir6.2), вторая является регуляторной, обладающей способностью связываться с препаратами сульфонилмочевины (SUR). АТФ-зависимые калиевые каналы в различных тканях имеют обычно одинаковые субъединицы Kir6.2 и различные типы субъединиц SUR. Калиевые каналы бета-клеток поджелудочной железы состоят из Kir6.2 и SUR1, каналы в миоцитах – из Kir6.2 и SUR2A, каналы в гладкомышечных клетках сосудов – из Kir6.2 и SUR2B [3].

АТФ-чувствительные калиевые каналы отвечают за важные функции, такие как вазодилатация, выделение гормонов, сердечный потенциал действия и выделение медиаторов [6]. Проводимость этих каналов уменьшается при повышении в клетках содержания АТФ. Кроме того, модулирующее влияние на эти каналы могут оказывать АДФ, ионы Na⁺ и H⁺. АТФ-чувствительные калиевые каналы присутствуют в мембранах β -клеток поджелудочной железы и в мышечных клетках. Калиевые каналы этого вида представляют большой практический интерес, потому что некоторые лекарственные вещества (бутамид, глибенкламид, diaзоксид), а также местные анестетики угнетают эти каналы, тогда как эффект тетраэтилам-

мония, блокирующего многие другие типы калиевых каналов, незначителен [1, 2].

Изучение кардиопротекторных эффектов препаратов, вызывающих активацию АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий и сарколеммы миокарда, обусловлено их способностью защищать клетку от кальциевой перегрузки и возрастанием эффективности энергообеспечения. Функционирование указанных каналов связано с фундаментальными механизмами гомеостаза, направленными на оптимизацию энергетического обеспечения организма при патологических процессах. Установлено, что блокада АТФ-зависимых калиевых каналов изменяет реакции сердца на стресс и снижает механизмы адаптации организма к действию факторов, сопровождающемуся выбросом значительных доз адреналина [1, 2].

В последние годы значительный интерес вызывает изучение эффективности препаратов новой, достаточно перспективной группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил.

Никорандил был синтезирован в Японии в 1979 г., затем были синтезированы бимакалим, кромакалим, пинацидил и другие активаторы. Было обнаружено, что активатором калиевых каналов является вазодилатор миноксидил.

Экспериментальные данные, результаты клинических исследований зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о высокой антиангинальной и антигипертензивной эффективности модуляторов калиевых каналов, а также о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами [7–10].

Активаторы калиевых каналов делят на три основные группы: агенты, подобные левкромакалину, которые открывают каналы с низкой проводимостью (10–30 pS), то есть АТФ-чувствительные; различные соединения, такие как никорандил, открывают также АТФ-чувствительные калиевые каналы; дегидросалонин 1 открывает каналы с большой проводимостью (100–150 pS), то есть Ca^{2+} -зависимые калиевые каналы. Активаторы 1-й и 2-й группы являются наиболее сильнодействующими на гладкомышечные клетки. Большие дозы активаторов калиевых каналов *in vivo* вызывают снижение диастолического давления с рефлекторной тахикардией, малые дозы могут оказывать избирательное дилатационное действие на отдельные русла сосудов с небольшим эффектом на системное давление. *In vitro* все гладкие мышцы расслабляются с уменьшением спонтанной электрической и механической

активности [11]. У животных активаторы калиевых каналов вызывают вазодилатационные, гипотензивные и антигипертензивные эффекты, сопровождающиеся тахикардией и стимуляцией ренин-ангиотензионовой системы [12].

Активаторы калиевых каналов представляют собой группу лекарств, которая открывает или пролонгирует активность калиевых каналов. Они ускоряют выход K^+ , гиперполяризацию клеточной мембраны, то есть предотвращается внутриклеточное проникновение Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы. При этом происходит уменьшение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что вызывает расслабление в гладких мышечных клетках (в сосудах, бронхах, мочевом пузыре) [11, 12]. Впервые это было показано у коронарорасширяющего средства никорандила.

Никорандил избирательно расширяет венечные артерии и обеспечивает пролонгированное увеличение коронарного кровотока (до 24 ч после введения препарата). Препарат способствует повышению доставки кислорода к миокарду без увеличения потребности сердца в нем, практически не влияет на частоту сокращений сердца, систему проведения и сократительную способность миокарда [7], эффективен при стабильной стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии, однако широкого применения он не получил.

Миноксидил оказывает периферическое вазодилататорное действие, расширяет резистивные сосуды (артериолы); снижает системное артериальное давление, уменьшает нагрузку на миокард. Его применяют в основном при тяжелых формах артериальной гипертензии, резистентной к другим сосудорасширяющим средствам. Обычно назначают в сочетании с β -адреноблокаторами и диуретиками. Было установлено, что прием миноксидила при облысении способствует усилению роста волос. Продолжается изучение эффективности и переносимости препарата.

Препарат BRL 34915 угнетает сократительную активность воротной вены крыс, гиперполяризует мембраны гладкомышечных клеток до уровня, приближающегося к равновесному потенциалу K^+ , усиливает выход $^{86}\text{Rb}^+$. Сходные эффекты вызывает сосудорасширяющее средство пинацидил. Кромакалим, пинацидил и никорандил обуславливают негативный инотропный эффект. Пинацидил также увеличивает вероятность пребывания в открытом состоянии Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов с проводимостью около 200 pS.

Пинацидил, кромакалим и BRL 34915, стимулирующие открытие калиевых кана-

лов гладкомышечных клеток сосудов, проходят клинические испытания как сосудорасширяющие средства для лечения гипертензии и стенокардии. Учитывая, что пинацидил и BRL 34915 расслабляют не только сосуды, но и трахею, кишечник, матку, можно предположить, что средства этого типа могут найти применение и при лечении заболеваний, не связанных с сердечно-сосудистой системой [3].

Способ и место действия активаторов калиевых каналов интенсивно изучаются. Их использование, независимо от специфического места действия, свидетельствует о новом подходе к лечению кардиоваскулярных заболеваний [12]. В медицинской практике на сегодня используются только пинацидил, миноксидил и diazoxid как антигипертензивные средства [11].

Важной группой веществ, оказывающих блокирующее влияние на калиевые каналы, являются аминопиридины. К настоящему времени синтезировано большое число представителей этой группы, заметно различающихся свойствами. Наиболее известный из них – 4-аминопиридин, оказывает угнетающее влияние на различные типы калиевых каналов. При этом удлиняется потенциал действия, возникает деполяризация, повышается возбудимость мембран. Подобная избирательность действия проявляется широким спектром эффектов, возникающих при применении аминопиридинов *in vivo*, главный из которых – увеличение высвобождения различных медиаторов в синапсах периферической и центральной нервной систем. В высоких концентрациях аминопиридины могут увеличивать спонтанное высвобождение нейромедиаторов, повышать сократимость мышечных клеток. В клинических условиях аминопиридины проявляют свойства антагонистов миорелаксантов, а также действуют подобно аналептикам, судорожным ядам. Последнее является серьезным препятствием к их широкому внедрению в практику [2].

К блокаторам калиевых каналов, замедляющим реполяризацию, относятся также антиаритмические препараты 3-го класса и сульфаниламидные препараты (глибенкламид).

Существуют так называемые «чистые» блокаторы калиевых каналов, например, дофетилид, ибутилид, азимилид и др., которые пока еще не нашли применения в клинической практике, и препараты, обладающие, помимо способности замедлять реполяризацию, другими свойствами. К последним, в частности, относится соталол (имеется в виду получивший распространение d/1-соталол) и амиодарон.

Соталол обладает свойствами неселективного β -адреноблокатора. Имеется ряд сообщений, по результатам рандомизированных исследований, о высокой эффективности этого препарата при лечении и профилактике желудочковых аритмий, причем антиаритмическая эффективность и выживаемость больных была выше, чем при использовании препаратов 1-го класса [13, 14]. Однако исследования с использованием соталола показали довольно высокую частоту побочных действий, в частности, аритмогенного эффекта, вероятность которого возрастает с увеличением дозы препарата [15].

В настоящее время амиодарон является самым распространенным антиаритмическим препаратом. Он способен блокировать калиевые каналы и удлинять потенциал действия, замедляя реполяризацию. Помимо этого, он инактивирует быстрые натриевые каналы, подобно антиаритмикам 1-го класса, а также может блокировать медленные кальциевые каналы как антиаритмические препараты 4-го класса. Амиодарон также оказывает неконкурентное ингибирующее действие на α - и β -адренорецепторы, то есть обладает симпатолитическим эффектом. Значительную роль в антиаритмическом действии амиодарона играют его способность тормозить синтез в щитовидной железе тироксина и превращение последнего в трийодтиронин [16].

Для лечения сахарного диабета широко применяется стимуляция секреции инсулина сульфаниламидными препаратами. Их антидиабетическое действие было открыто во Франции. При лечении инфекционных заболеваний сульфаниламидами наблюдался сахароснижающий эффект. Это повлекло за собой ряд клинических и фармакологических исследований в этом направлении. Были обнаружены благоприятные эффекты глибенкламида в отношении сердечно-сосудистой системы. Глибенкламид оказывает антиаритмическое действие, способствуя снижению частоты случаев внезапной смерти. Антиаритмический эффект объясняется блокированием калиевых каналов миокарда, препятствующим укорочению потенциала действия в миокардиальной клетке, возникающего при открытых калиевых каналах [3, 17].

Блокаторы калиевых каналов могут, вероятно, являться важной в практическом отношении группой препаратов как противоаритмические средства. Предполагается, что при ишемическом повреждении миокарда в результате снижения уровня АТФ может наблюдаться открывание АТФ-чувствительных калиевых каналов и выход K^+ во

внеклеточное пространство. Это ведет к нарушениям проводимости и аритмиям. Блокада калиевых каналов может являться одним из путей коррекции этого состояния. Подобный механизм действия предложен для объяснения противоаритмической активности препаратов бетанидина и бретелия тозилата (воздействует в основном на активность волокон Пуркинье, в меньшей степени влияет на миокард левого желудочка, не влияет на ткань предсердия и лишь в слабой степени – на проводимость в атриовентрикулярном узле) [2].

Применяемые в медицинской практике некоторые группы веществ оказывают непосредственное влияние на калиевые каналы (миотропные гипотензивные препараты, противодиабетические средства, производные аминопиридина, нейротропные препараты многих групп).

Так как калиевые каналы того или иного типа имеются во всех возбудимых клетках, то их многообразие создает предпосылки для поиска веществ, обладающих избирательными фармакологическими эффектами, и получения препаратов с новыми свойствами.

Список литературы

1. Gopalakrishnan M., Janis R.A., Trigler D.J. ATP-sensitive potassium channels: pharmacological properties, regulation and therapeutic potential. *Drug. Dev. Res.* 1993; 28: 95–127.
2. Каспаров С.А. О возможностях фармакологической регуляции функций калиевых каналов. *Фармакол. и токсикол.* 1989; 52, 3: 88–93.
3. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов. *CONSILIUM-MEDICUM* 2001; 1: 10.
4. Aduilar-Bryan L., Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocrine Reviews* 2000; 20 (2): 101–135.
5. Tosaki A., Das K. Extracellular Mg^{++} manipulation prevents the proarrhythmic activity of cromacalim in ischemic/reperfused diabetic hearts. *Pharmacol. and Exp. Therap.* 1997; 280: 533–540.
6. Ecker G., Wolf Ch., Wolschann P. Molecular basis of pimarane compounds as novel activators of large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel α -subunit. *Mh. Chem.* 1998; 129: 633–642.
7. Лутай М.И., Дмитриева Т.Ю., Слободской В.А. Антиангинальная и антигипертензивная эффективность препарата никорандил отечественного производства. *Укр. кардиол. журн.* 1996; 6: 12–146.
8. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *cardiovasc. Drugs and Therap.* 1990; 4: 1075–88.
9. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 1989; 63: 66–70.
10. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Amer. J. Cardiol.* 1989; 63: 18–25.
11. Edwards G., Weston A.H. A transmembrane domain of the sulfonylurea receptor mediates activation of ATP-sensitive K^{+} channel by K^{+} channel opener. *Cardiovasc. Drugs.* 1995; 9: 185–193.
12. Giudicelli J.F., Richer C. Potassium channel activators: from pharmacology to the therapeutics. *Therapie* 1989; 44: 419–430.
13. MacNeil D.J., Davies R.O., Deichman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmia. *Amer. J. Cardiol.* 1993; 72: 44–50.
14. Mason J.W. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 445–451.
15. Reiffel J.A., Hahn T., Hartz V. Sotalol for ventricular tachyarrhythmias: beta-blocking and class 3 contributions and relative efficacy vs class 1 drugs after prior drug failure. *Amer. J. Cardiol.* 1997; 79: 1008–1053.
16. Доцицин В.Л. Лечение больных с желудочковыми аритмиями. *Рус. мед. журн.* 2001; 9: 18.
17. Корпачов В.В. Компенсация диабета – профилактика осложнений. *Мед. газета* 2002; 5.

РОЛЬ АКТИВАТОРІВ І БЛОКАТОРІВ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ПРИ ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

М.А. Мохорт, К.М. Тітовська

Наведені дані літератури стосовно класифікації та структури калієвих каналів у серцевих, гладеньких і скелетних м'язах. Охарактеризовані механізми дії активаторів і блокаторів калієвих каналів та їх роль у лікуванні серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: калієві канали, структура калієвих каналів, активатори і блокатори.

ROLE OF POTASSIUM CHANNEL OPENERS AND BLOCKERS IN THE TREATMENT OF HEART DISEASES

N.A. Mohort, K.N. Titovska

The data from literature about classes and structure of potassium channels in cardiac, smooth and skeletal muscles are reviewed. The mechanisms of action potassium channel openers, blockers and their role in the treatment of heart diseases are described.

Key words: potassium channels, structure of potassium channels, potassium channels openers and blockers.

Поступила 22.06.04

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА И МЕТОДЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ

Е.А. Броше

Харьковский государственный медицинский университет

Рассматриваются структурно-метаболическая функция микрофлоры кишечника, качественные и количественные показатели нормального микробиоценоза и факторы формирования дисбактериоза. Обоснованы основные метаболические показатели оценки состояния микробиоценоза и их значение в диагностике дисбактериозов.

Ключевые слова: микробные ассоциации, микробиоценоз кишечника, диагностика и лечение дисбактериоза.

При рождении ребенка происходит переход от стерильных условий внутриутробного развития к существованию в разнообразном мире микроорганизмов. Интенсивная колонизация кожных покровов и слизистой оболочки органов, соприкасающихся с внешней средой, ведет к формированию микрорасположенной системы человека, то есть к динамическому равновесию, которое определяется, с одной стороны, физиологическими и иммунобиологическими особенностями организма хозяина, с другой – видовым и количественным составом микробных ассоциаций и разнообразием их биохимической активности [1, 2].

Согласно современным взглядам нормальная микрофлора толстой кишки человека представляет собой некий «экстракорпоральный орган», состоящий из огромного числа микроорганизмов, объединенных в единую экологическую систему. Микробные ассоциации, или микробиоценозы, занимающие ту или иную экологическую нишу в организме хозяина, характеризуются сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и многоступенчатыми метаболическими процессами, конечным результатом которых являются биологически активные соединения – микробные метаболиты [3]. Микробная флора участвует во многих структурно-метаболических процессах макроорганизма, тем самым во многом определяет функционально-морфологическое состояние организма человека и, в первую очередь, состояние желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, человека можно рассматривать как носителя многих, еще недостаточно изученных микрорасположенных систем – микробиоценозов (кожи, кишечника, дыхательной, репродуктивной систем и др.).

В процессе филогенетического развития человека сформировалась микрорасположенная система, характеризующаяся наличием сложного динамического равновесия между физическим статусом макроорганизма и микробными ассоциациями, заселяющими его внешние покровы и органы, соприкасающиеся с внешней средой.

На значение микробной флоры для здоровья человека впервые обратил внимание И.И. Мечников еще в 1914 г. [3]. Нормальная микрофлора человека с ее специфическими функциями определяет микробную экологию макроорганизма и поддерживает его гомеостаз. Подтверждением этого являются сведения о важнейших физиолого-биохимических функциях кишечной микрофлоры:

- морфокинетической (трофической) – продукты метаболизма микробов служат источником питания эпителиоцитов и стимулируют моторику кишечника;
- защитной – обеспечение колонизационной резистентности, формирование биопленки, предотвращающей адгезию чужеродных микробов, продукция лизоцима, органических и свободных желчных кислот, конкуренция за рецепторы и пищевые субстраты, увеличение скорости обновления клеток и др.;
- метаболической или обменной – участие в метаболизме клетчатки и неусвоенных нутриентов, синтез холестерина, витаминов и других биологически активных веществ;
- иммуноиндуцирующей – стимуляция синтеза иммуноглобулинов и образование иммунокомпетентных клеток. Доказано, что в результате антигенной стимуляции микроорганизмами иммунной системы организма человека у него создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов [4].

Нарушение любой из функций приводит к нарушению различных видов структурно-

метаболических взаимоотношений, возникновению дефицита микронутриентов: витаминов, микроэлементов, минеральных веществ и т. д., а следовательно, к снижению защитной функции иммунной системы.

Так, например, бифидобактерии, образующие в процессе своей жизнедеятельности молочную, уксусную, муравьиную и янтарную кислоты, создают в кишечнике кислую среду и тем самым препятствуют колонизации его посторонними микроорганизмами [5, 6]. Лактобактерии в процессе брожения молочной кислоты образуют антибиотические вещества: лактолин, лактоцидин, ацидофилин [6].

Представители нормальной микрофлоры кишечника тормозят рост и размножение условно-патогенных микроорганизмов: энтеропатогенных кишечных палочек, клебсилл, протеев, некоторых видов сальмонелл, шигелл, золотистого стафилококка и др.

Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма хозяина определяется, с одной стороны, утилизацией ею непереваренных пищевых соединений и инактивацией биологически активных веществ, выделяющихся с пищеварительными соками, с другой – синтезом витаминов группы В, К, никотиновой и фолиевой кислот, различных биологически активных соединений: эстрогенов, промазина, морфина, колхицина, дигоксина [7].

Клиническая симптоматика дисбактериоза кишечника может быть разделена на кишечные и системные проявления. К кишечным симптомам можно отнести секреторную диарею, метеоризм, дискомфорт в животе, связанный с расширением кишечных петель. Системные проявления дисбактериоза менее известны, хотя также описаны в литературе в виде различных системных заболеваний. Связь микробиоценоза кишечника с системными заболеваниями объясняется продукцией микроорганизмами веществ, вызывающих соответствующие биологические эффекты, изменениями барьерной функции кишечника, аутоиммунными нарушениями и др. [8, 9].

Количественные и качественные соотношения микроорганизмов только тогда приводят к дисбиотическим состояниям, когда нарушаются механизмы аутостабилизации, присущие всем эволюционно сложившимся системам. Гастриты, дуодениты, язвенная болезнь, изменения моторной и пропульсивной способности кишечника (колиты с диареей или запором, энтериты с синдромом мальабсорбции), коагулопатии, гипер- и гипохолестеринемия, острая мезентериальная ишемия, ревматоидный артрит, злокачественные новообразования толстой кишки и

молочных желез, нарушение менструального цикла, кариес, мочекаменная болезнь, портальная системная энцефалопатия, заболевания печени, анемия новорожденных, кожные заболевания и т. д. – вот неполный перечень тех нозологических форм и клинических синдромов патологии человека, в которых дисбиотические изменения в кишечнике и других биотопах организма человека являются одним из ведущих патогенетических факторов заболевания [9–11].

Желудочно-кишечный тракт представляет собой часть единого организма, поэтому заболевания пищеварительной системы сказываются на функционировании других органов и систем. В то же время нарушение деятельности какой-либо из частей организма вызывает дисфункции органов пищеварения. Следовательно, изменения в микробиоценозе макроорганизма, как правило, служат предвестником отклонений в клинико-физиологическом статусе организма хозяина. Со временем дисбактериоз проявляет себя клиническими местными симптомами, а затем и общими нарушениями, которые отягощают течение различных заболеваний человека и затрудняют их лечение.

Микроэкологическая система человека участвует в механизмах развития различных патологических состояний, является преморбидным фактором всевозможных патофизиологических и структурно-метаболических нарушений, таких как канцерогенез, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, аллергия, кожные заболевания, артриты, оксалатурия и мочекаменная болезнь, болезнь Альцгеймера и др. [3, 6].

В связи с этим проблема профилактики и терапии дисбиотических состояний макроорганизма приобретает большую актуальность и делает необходимым исследование микробного статуса у обследуемых больных. К заболеваниям групп «риска» можно отнести псориазные, особенно протекающие на фоне заболеваний кишечника, а также с различными метаболическими нарушениями.

Важным является выбор метода диагностики дисбиотического состояния, проявляющегося клиническими местными симптомами и общими нарушениями, которые отягощают течение различных кожных заболеваний человека и затрудняют их лечение.

Нами был проведен клинический анализ различных методов исследований биотопа макроорганизма [12–15].

На сегодняшний день предложены следующие методы диагностики дисбактериоза кишечника:

- бактериологический – определение состава фекальной микрофлоры, отражающей

микробный состав дистальных отделов кишечника;

- биохимический экспресс-метод определения протеолитической активности супернатантов фекалий;

- высоковольтный электрофорез на бумаге по обнаружению β -аспартилглицина, β -аспартиллизина, β -аланина, 5-аминовалериановой и γ -аминомасляной кислот и др.;

- ионная хроматография – определение биогенных аминов, желчных и карбоновых кислот, ароматических соединений;

- газожидкостная хроматография – обнаружение в фекалиях летучих жирных кислот – уксусной, валериановой, капроновой, изомасляной и др.

В настоящее время наиболее распространенным методом лабораторной диагностики дисбактериоза остается бактериологическое исследование кала пациента, считающееся классическим методом. Микробный состав фекалий человека чрезвычайно изменчивый и не всегда отражает многообразную картину кишечного микробиоценоза. Кроме того, данный метод не дает возможности получить оперативную информацию о микробном симбиозе кишечника. На практике для диагно-

стики дисбактериоза приходится довольствоваться сведениями всего лишь о 15–20 видах микробов, содержащихся в кале. Обычно исследуют количество бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий, кишечных палочек, протей, энтерококка, золотистого стафилококка, синегнойной палочки и кандид. Степень тяжести дисбактериоза определяется степенью снижения количества бифидобактерий и других облигатных микроорганизмов и повышения числа условно-патогенных видов, что не всегда соответствует клиническим проявлениям заболевания. Следует подчеркнуть, что широкий спектр микробных ассоциаций, исследуемых в фекалиях, необходимость учета их количества и изменений биологических свойств, особенно появление признаков, характеризующих агрессивность условно-патогенных микроорганизмов, привели к созданию различных схем для оценки степени тяжести развившихся дисбиотических нарушений при различных заболеваниях.

Проанализированы и обобщены по данным [12, 16, 17] микробиологические критерии оценки состояния нормальной микрофлоры толстой кишки (табл. 1). Эти показатели

Таблица 1. Содержание микрофлоры кишечника практически здоровых людей ($M \pm m$)

Микроорганизм	Частота обнаружения, %	Среднее содержание в 1 г кала, lg*
Бифидобактерии	98,0 \pm 1,0	9,6 \pm 0,6
Бактероиды	90,0 \pm 3,0	9,2 \pm 0,5
Лактобациллы	96,0 \pm 1,0	6,9 \pm 0,3
Эшерихии	100,0	7,7 \pm 0,3
из них лактозоотрицательные	50,0 \pm 4,0	6,5 \pm 0,4
гемолитические	0	0
Протей	2,0 \pm 0,5	3,4 \pm 0,2
Другие цитратассимил. энтеробактерии	3,0 \pm 0,5	4,3 \pm 0,3
Неферментирующие бактерии	2,0 \pm 0,5	3,9 \pm 0,4
из них синегнойная палочка	0	0
Энтерококки	80,2 \pm 2,0	5,6 \pm 0,5
из них гемолитические	0	0
Стафилококки	15,0 \pm 3,0	3,2 \pm 0,3
из них коагулазоположительные	0	0
Пептострептококки	55,0 \pm 5,0	6,4 \pm 0,6
Вейлонеллы	23,0 \pm 3,0	4,7 \pm 0,7
Клостридии	60,0 \pm 4,0	4,8 \pm 0,4
Дрожжеподобные грибы	10,0 \pm 2,0	2,5 \pm 0,5
из них Candida albicans	0	0

* lg – десятичный логарифм от КОЕ/г (колониеобразующих единиц на грамм)

были получены при длительном обследовании людей, у которых не было выявлено нарушений в их физиологическом статусе.

В настоящее время альтернативой бактериологическим исследованиям являются химические методы дифференциации микроорганизмов и, в частности, газовая хроматография (ГХ) в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Метод ГХ-МС основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки компонентов иммунной системы. В качестве маркеров используются минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержанию и количеству можно в течение нескольких часов определить до 170 видов аэробных и анаэробных бактерий и грибов в различных биологических средах.

Широкое распространение для определения метаболитов кишечной микрофлоры получил метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Наиболее часто он применяется для определения экскреции с фекалиями людей таких веществ, как летучие жирные кислоты (ЛЖК) и ароматические соединения (фенолы и индолы). Ограниченность ГЖХ-анализа возможностью определять только летучие вещества успешно компенсируется сочетанием этого метода с методами жидкостной хроматографии, позволяющими проводить детекцию в клиническом материале тех микробных метаболитов, которые не обладают свойством летучести: органические карбоновые кислоты (оксо- и окси-) – методом ионоэкслюзионной хроматографии; простые и сложные амины, фенилпропионовая кислота – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [12]. Сегодня некоторые хорошо оснащенные лаборатории крупных исследовательских центров для диагностики дисбактериоза, наряду с бактериологическим (классическим) методом, используют и биохимический (экспрессный) метод, включающий определение индола, п-крезола, фенола, водорода, метана, короткоцепочечных ЛЖК ряда C_2-C_6 , деконъюгированных желчных кислот, меченных радиоактивным углеродом (^{14}C), аммиака и ряда других химических соединений, в метаболизме которых в организме человека его микрофлора принимает непосредственное участие. Эти методы позволяют обнаружить дисбиотические изменения в кишечнике в течение 30–120 мин.

В табл. 2 обобщены и представлены показатели биохимической активности микроорганизмов толстой кишки клинически здоровых людей, значения которых коррелируют с данными [12]. Эти показатели можно

объединить под названием «метаболический паспорт биотопа» (МПБ). Изменения в показателях МПБ у псориагических больных коррелируют с количественными и качественными изменениями микробной флоры и данными [13]. Определение МПБ является перспективным методом, дающим информативную и быструю (в течение 1 дня) оценку состояния микробной флоры пищеварительного тракта обследуемого больного. Этот ме-

Таблица 2. Метаболический паспорт биотопа при эубиозе кишечника ($M \pm m$)

Показатели, характеризующие внутри- и межгрупповые биохимические взаимосвязи в микроценозе	Значения нормы, %
Профиль ЛЖК:	
Уксусная кислота	63,6 \pm 2,4
Пропионовая кислота	23,7 \pm 1,6
Масляная кислота	12,8 \pm 1,1
Профиль ДКК:	
Молочная кислота	73,7 \pm 2,9
α -кетоглутаровая кислота	24,4 \pm 1,7
Щавелевоуксусная кислота	1,9 \pm 0,3
Профиль ФС:	
п-крезол	28,4 \pm 1,9
Индол	34,1 \pm 2,2
Скатол	37,2 \pm 2,3
АмП:	
Метиламин	6,8 \pm 1,3
Гистамин	8,5 \pm 1,3
Серотонин	84,7 \pm 3,2

Примечание. Профиль ЛЖК (доля отдельных летучих жирных кислот ряда C_2-C_6 в общем пуле) характеризует биохимическую активность анаэробов, являющихся представителями защитной флоры толстокишечного микробиоценоза, и некоторых других анаэробов, например бактериоидов, в отношении углеводов. Профиль дикарбоновых кислот – ДКК (соотношение содержания в фекалиях здорового человека α -кетоглутаровой, щавелевоуксусной и молочной кислот) характеризует биохимическую активность как аэробных, так и анаэробных кишечных бактерий в отношении углеводов. Профиль фенольных соединений – ФС (соотношение содержания в фекалиях здорового человека скатола, п-крезола и индола) характеризует биохимическую активность представителей толстокишечного микробиоценоза в отношении ароматических аминокислот. Профиль аминов – АмП (соотношение простых аминов (метиламина) и сложных (гистамина и серотонина) характеризует декарбоксилазную активность представителей толстокишечного микробиоценоза в отношении аминокислот.

тод можно рекомендовать для использования в скрининговых обследованиях биотопы у псориатических больных.

Как бактериологический (классический), так и биохимический (экспрессный) метод лабораторной диагностики дисбактериоза имеют свои достоинства и недостатки. К основным недостаткам классического метода относятся трудоемкость, высокая стоимость, длительность проведения анализа, относительная субъективность полученных результатов, а главное – недооценка роли многих до настоящего времени некультивируемых представителей микробиоценоза кишечника, а также возможные несходящиеся результаты при повторном обследовании пациента, как следствие различного роста бактерий в условиях организма хозяина (*in vivo*) и на искусственных питательных средах (*in vitro*).

Преимуществом классического метода перед экспрессным является то, что это прямой метод, позволяющий определить в биологических жидкостях организма хозяина

состав и количественное содержание микроорганизмов в толстой кишке как в норме, так и при различной патологии.

К преимуществам экспрессного метода можно отнести относительную несложность, доступность, небольшую стоимость, простоту, а главное скорость получения ответа. Возможность повторного проведения анализа в короткие сроки также дает немаловажное преимущество.

Таким образом, ни бактериологический, ни биохимический методы лабораторной диагностики дисбактериоза не могут в полной мере соответствовать тем требованиям, которые предъявляются клиницистами к лабораторной службе сегодня. В этой связи разработка современной системы мониторинга за микрофлорой кишечника в плане оптимизации лабораторной и клинической диагностики дисбактериоза кишечника и связанных с ним заболеваний, в частности генерализованной формы псориаза, является весьма актуальной.

Список литературы

1. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины. Вестник РАМН 1997; 3: 4–7.
2. Коршунов В.М., Смянов В.В., Ефимов Б.А. Биохимическая активность микробных ассоциаций пищеварительного тракта. Вестник РАМН 1997; 3: 60–64.
3. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. 2-е изд. М., 1989. 246 с.
4. Пинегин Б.В., Чередеев А.Н., Хантов Р.М. Оценка иммунологической системы человека: сложности и достижения. Вестник РАМН 1999; 5: 11–15.
5. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. Иммуномодулирующее действие препаратов – эубиотиков. Вестник РАМН 1997; 3: 30–34.
6. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Микробиоценоз кишечника в норме и патологии. Тер. архив 2000; 73, 2: 67–71.
7. Невсизжский Ю.В., Воробьев А.А., Белоносов С.С. и др. Анализ простых межмикробных взаимоотношений в микробиоценозе толстой кишки человека. Вестник РАМН 1997; 3: 23–26.
8. Соколова К.Я. Соловьева И.В. Дисбактериозы. Теория и практика. Под ред. В.Я. Княжева. Н. Новгород, 1999. 319 с.
9. Цимерман Я.С. О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» и правомерности использования этого термина. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000; 1: 81–84.
10. Пегано Дж. Системные аспекты псориаза. Пер. с англ. М., 2001: 139.
11. Рокасуева Л.А. Атопический дерматит у детей. Комплексная терапия с использованием ацидофильного лактобактерина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 17 с.
12. Митрохин С.Д., Ардатская М.Д., Никушкин Е.В. и др. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней: Метод. рекомендации. М., 1997. 45 с.
13. Митрохин С.Д. Метаболиты нормальной микрофлоры человека в экспресс-диагностике и контроле лечения дисбиоза толстой кишки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 37 с.
14. Иванов В.П., Бойцов А.Г., Коваленко А.Д., Ластовка О.Н., Нилова Е.А. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника. Информ. письмо. СПб., 2002. 3 с.
15. Методические рекомендации по бактериологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. СПб., 1999. 36 с.
16. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1998; 1: .
17. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 1995; 125: 1401–12.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ШЛЯХИ РОЗВИТКУ ДИСБАКТЕРІОЗУ Й МЕТОДИ ЙОГО ДІАГНОСТИКИ**Є.А. Броше**

Розглядаються структурно-метаболическая функция микрофлоры кишечника, качественные и количественные показатели нормального микробиоценоза и факторы формирования дисбактериоза. Обосновано основные метаболические показатели оценки состояния микробиоценоза та їх значення в діагностиці дисбактеріозів.

Ключові слова: мікробні асоціації, микробиоценоз кишечника, діагностика й лікування дисбактеріозів.

PRESENT-DAY LOOKS ON STRUCTURAL-METABOLIC WAY OF DEVELOPMENT OF DISBACTERIOSIS AND METHODS THEIR DIAGNOSIS**E.A. Broche**

The present study considers the structurally metabolic function of intestinal microflora, qualitative and quantitative indexes of normal microbiocenosis and factors of disbacteriosis formation. The study also substantiates the main metabolic indexes of microbiocenosis state evaluation and their significance in disbacteriosis diagnosis.

Key words: *microbic association, microbiocenosis, diagnosis and treatment of disbacteriosis.*

Поступила 25.10.04

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО И ЗЕРНИСТОГО СЛОЕВ КОРЫ МОЗЖЕЧКА КРЫСЫ**А.Ю. Степаненко****Харьковский государственный медицинский университет**

Предложен метод определения величины зоны васкуляризации ткани. На полутонких срезах коры червя мозжечка крысы изучена васкуляризация молекулярного и зернистого слоев. Установлено, что параметры васкуляризации названных слоев различаются между собой как в одной дольке, так и в разных дольках коры червя мозжечка. Васкуляризация молекулярного слоя в целом и зернистого примерно одинаковы, глубокой зоны молекулярного слоя – выше, чем поверхностной. Удельная длина капилляров возрастает сверху–вниз, от Lingula к Nodulus. Величина зоны васкуляризации существенно отличается от величины 25 мкм в большую или меньшую сторону в разных дольках и слоях коры. Полученные результаты являются базовыми для дальнейших сравнительно-морфологических исследований васкуляризации коры мозжечка человека и экспериментальных животных как в норме, так и в условиях патологии.

Ключевые слова: *кора мозжечка, васкуляризация, морфометрия.*

В основе патогенеза сосудистых заболеваний головного мозга лежит нарушение нормальных функциональных взаимоотношений между нейронами и обеспечивающими их глиальными клетками и капиллярами, приводящее к нарушению метаболизма в нейронах. Участие сосудистого компонента в патогенезе установлено и для «несосудистых» заболеваний, таких как эпилепсия [1–4]. Определяющими факторами взаимоотношений нейронов и капилляров являются пространственный и количественный: расстояние между капилляром и нейроном и количество (общая длина) капилляров в пределах расстояния эффективного обеспечения от нейрона. Чем выше функциональная и метаболическая активность нейрона, тем больше степень его капиллярного обеспечения [5].

Мозг является тахитрофным, интенсивно работающим органом с обильным кровоснабжением. В покое на долю мозга, масса которого составляет всего 2 % от массы организма, приходится 15 % минутного кровотока. По количественным показателям васкуляризации мозг уступает только сердечной и скелетной мышцам. Прослеживается тенденция приближения капилляров к нейронам для обеспечения лучшей утилизации кислорода, других питательных веществ, выведения конечных продуктов обмена [5].

Количественные исследования васкуляризации структур мозга проводятся более ста лет. E. Scharrer более 60 лет назад впервые в эксперименте определил величину зоны трофического обеспечения нейронов вокруг одного капилляра [6]. Исследовав структуру

молекулярного слоя коры мозжечка опосредуя после введения в кровоток зерен ликопоидия, он определил величину зоны вокруг закупоренного капилляра, в пределах которой была видна гибель нейронов. Эта зона оказалась равной 25 мкм. Данная величина в настоящее время называется в честь автора зоной Scharrer, а утверждение о том, что в мозге радиус зоны капиллярного обеспечения равен 25 мкм, является практически аксиомой нейроморфологии. Scharrer показал также, что величина зоны повреждения нейронов равна половине расстояния между капиллярами, что позволило ему сформулировать вывод о том, что ткань мозга обеспечивается капиллярами без перекрытия и пропусков.

В последние годы в связи с появлением новых методик исследования сосудистого русла, усовершенствованием методов морфометрии, введением в морфометрические исследования методов стереометрического анализа ранее полученные данные пересматриваются и дополняются. Васкуляризация же некоторых отделов мозга и по настоящее время остается недостаточно изученной. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение васкуляризации молекулярного и зернистого слоев коры мозжечка крысы с помощью количественных показателей.

Материал и методы. Исследование выполнено на 10 взрослых белых беспородных крысах обоего пола. Морфометрические исследования проведены на полутонких срезах, представляющих собой сагиттальные сечения коры червя мозжечка. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм приготавливали по традиционной для ткани мозга методике [7] и окрашивали метиленовым синим.

Объектом исследования были зернистый и молекулярный слои коры долек червя мозжечка, относящихся к филогенетически разным областям: Lingula, L. centralis (верхний paleocerebellum); Declive, Folium, Tuber (neocerebellum); Nodulus (archicerebellum).

Морфометрические исследования проведены с помощью стандартной окулярной сетки. Поля зрения отбирали случайным образом, без перекрытий. На каждом стекле анализировали не менее 15 полей в каждом из слоев, а в молекулярном слое – отдельно в каждой из зон: во внутренней, граничащей с зернистым слоем, и наружной – поверхностной зоне.

Для количественной характеристики васкуляризации использовали два морфометрических критерия: удельную длину капилляров и величину зоны васкуляризации. Удельная длина капилляров L_v – суммарная длина капилляров в одном кубическом мил-

лиметре ткани – является одним из основных морфометрических критериев, описывающих васкуляризацию ткани [8],

$$L_v = L/V, \quad (1)$$

где L – суммарная длина капилляров в объеме ткани V .

Его называют еще плотностью капилляров. На практике для определения L_v используется стереометрическая формула, предложенная и обоснованная С.А. Салтыковым [9],

$$L_v = 2K/S, \quad (2)$$

где K – количество сечений капилляров на срезе ткани площадью S .

Поскольку направления капилляров в изучаемых слоях случайны и равновероятны по всем направлениям, то определять L_v можно по срезам, имеющим одно направление в пространстве. Для удобства сравнения использовали сагиттальные срезы.

Зона васкуляризации – пространство вокруг капилляра, в пределах которого трофическое обеспечение нейронов этим капилляром является достаточным. Между тем величина зоны васкуляризации в разных структурах мозга не может быть одинаковой, так же, как и другие морфометрические показатели, например, размеры нейронов, расстояние между ними.

Для определения величины зоны васкуляризации l – максимального расстояния между стенкой капилляра и нейроном, на котором обеспечение нейрона этим является достаточным, нами предложен новый метод, основанный на приемах стереометрического анализа и фундаментальном постулате нейроморфологии о том, что снабжение ткани мозга капиллярами производится полностью, равномерно, без пропусков и перекрытий и является достаточным и оптимальным для данной структуры мозга как в норме, так и в условиях повышенной функциональной активности. Таким образом, зоны васкуляризации капилляров полностью заполняют весь объем ткани в любом участке мозга, не перекрывая друг друга.

Можно считать, что зона васкуляризации имеет вид цилиндра, радиус которого R равен расстоянию от центра капилляра до границы зоны васкуляризации (рис. 1). В этом случае будет справедливо соотношение

$$V = \pi R^2 L, \quad (3)$$

где πR^2 – площадь нормального сечения капилляра вместе с зоной его васкуляризации.

Это соотношение позволяет определить значение радиуса R

$$R = \sqrt{V/\pi L}. \quad (4)$$

Величина зоны васкуляризации l связана с R соотношением

$$l = R - r, \quad (5)$$

где r – радиус капилляра.

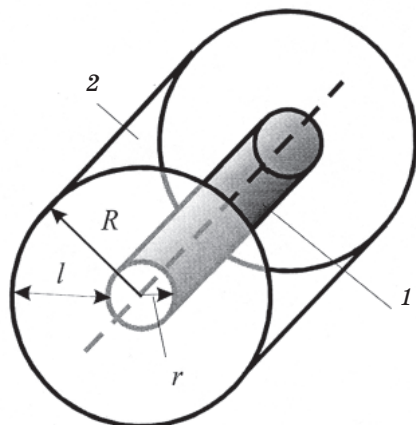


Рис. 1. Капилляр (1) и его зона васкуляризации (2)

При использовании в (4) выражения для величины L_v из (1) эта формула приобретает вид

$$R = \sqrt{1/\pi L_v}. \quad (6)$$

Учитывая (2), формулу (6) можно представить в виде

$$R = \sqrt{S/2\pi K}. \quad (7)$$

В зависимости от характера исходных данных для определения R можно использовать формулу (6) или (7).

Таким образом, определение величины критериев L_v и l сводится к подсчету количества сечений капилляров на срезах, определению соответствующей площади сечения и приведенных вычислений.

Обработку результатов проводили методами статистического анализа. Для каждого критерия (L_v и l) определяли выборочную среднюю M , выборочное среднее квадратическое отклонение S ; коэффициент вариации C_v .

Сравнивали характеристики васкуляризации долек, слоев и зон коры мозжечка.

Результаты и их обсуждение. Молекулярный слой коры мозжечка образован главным образом волокнами: дендритными системами клеток Пуркинье, параллельными волокнами – аксонами зернистых нейронов, а также аксонами и дендритами других нейронов. Собственными нейронами молекулярного слоя являются корзинчатые и звездчатые нейроны. Корзинчатые нейроны располагаются во внутренней трети молекулярного слоя, звездчатые – в наружных двух третях. Таким образом, на основании нейронного состава можно говорить о неоднородности организации молекулярного слоя (рис. 2, а, б).

Результаты анализа васкуляризации молекулярного слоя представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, васкуляризация наружной и внутренней зон коры существенно различается. Удельная длина капилляров во внутренней зоне в 1,5 раза вы-

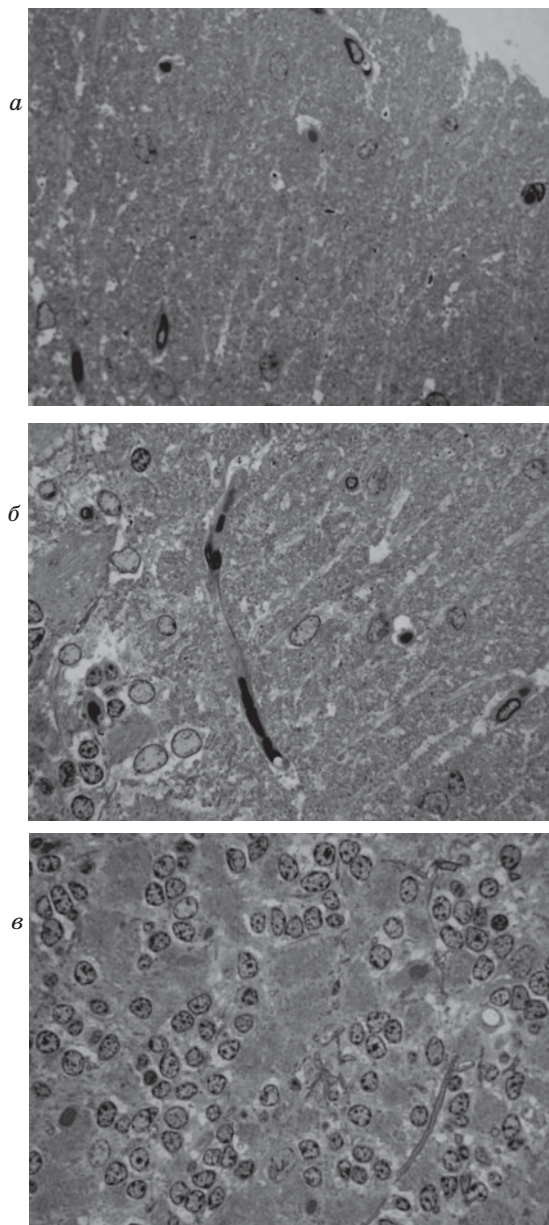


Рис 2. Структура наружной (а) и внутренней (б) зоны молекулярного и зернистого (в) слоев коры мозжечка крысы. Полутопкий срез, окр. метиленовым синим; об. x100, ок. x10

ше, чем в наружной, во всех исследованных дольках; различие статистически достоверно. По-видимому, потребность в капиллярном обеспечении корзинчатых нейронов выше, чем звездчатых. Кроме того, как показано в [10], капилляры глубокой зоны молекулярного слоя принимают непосредственное участие в обеспечении клеток Пуркинье. Более высокая плотность капилляров во внутренней зоне молекулярного слоя, на расстоянии до 75 мкм от границы зернистого слоя, может дополнительно создавать область высокого напряжения кислорода вбли-

Таблиця 1. Сравнительная характеристика васкуляризации наружной и внутренней зон молекулярного слоя коры мозжечка крыс ($M \pm S$)

Дольки коры червя	Удельная длина капилляров, мм/мм ³		Величина зоны васкуляризации, мкм	
	внутренняя	наружная	внутренняя	наружная
Lingula, L. Centralis	514±152 (29,7)	339±119 [#] (35,3)	22,7±4,6 (20,0)	28,9±5,96 [#] (20,6)
Declive, Tuber, Folium	781±153* (19,6)	449±94 (21,0)	17,9±2,1* (11,9)	24,5±1,99 [#] (9,73)
Nodulus	824±140* (17,1)	506±104 [#] (20,5)	17,3±1,7* (9,91)	22,9±2,36 [#] (10,3)

Примечания: 1. $p < 0,05$; * отличие от Lingula, L. centralis существенно; [#] отличие от внутренней зоны существенно.

2. В скобках – коэффициент вариации C_v в процентах от M .

зи начальных отделов дендритов клеток Пуркинье. Кроме того, удельная длина капилляров в сравниваемых долях по направлению сверху–вниз, от Lingula к Nodulus, возрастает примерно в 1,5 раза. Варьирование изучаемого показателя в большинстве долек среднее, в Lingula и центральной доле – сильное.

Величина зоны васкуляризации значительно отличается от классических 25 мкм. В старом верхнем отделе коры мозжечка, в наружной зоне, она существенно больше, а в остальных долях, во внутренней зоне, – существенно меньше, всего около 17 мкм.

Зернистый слой коры мозжечка плотно заполнен самыми многочисленными в головном мозге зернистыми нейронами, крупными интернейронами, проходящими через него восходящими и нисходящими волокнами и особыми синаптическими образованиями – розетками мозжечка (рис. 2, в).

Результаты анализа васкуляризации зернистого слоя в сравнении с усредненными данными по молекулярному слою приведены в табл. 2.

В зернистом слое так же, как и в молекулярном, прослеживается увеличение удельной длины капилляров сверху–вниз. Величина зоны васкуляризации в верхних долях примерно равна 25 мкм, в других – значительно ниже.

Выводы

Предложен новый метод определения величины зоны васкуляризации, применимый к любой области мозга и обеспечивающий высокую точность результатов.

Параметры васкуляризации молекулярного и зернистого слоев различаются между собой как в одной доле, так и в разных долях коры червя мозжечка.

Удельная длина капилляров возрастает сверху–вниз, от Lingula к Nodulus. Васкуляризация молекулярного слоя в целом и зернистого слоя примерно одинаковы, глубиной зоны молекулярного слоя – выше, чем поверхностной.

Величины зоны васкуляризации в различных слоях и долях существенно отличаются друг от друга и от величины 25 мкм.

Таблиця 2. Сравнительная характеристика васкуляризации зернистого слоя и внутренней зоны молекулярного слоя коры мозжечка крысы ($M \pm S$).

Дольки коры червя	Удельная длина капилляров, мм/мм ³		Величина зоны васкуляризации, мкм	
	зернистый слой	молекулярн. слой	зернистый слой	молекулярн. слой
Lingula, L. Centralis	402±88 (22,1)	427±121 [#] (28,4)	24,5±2,7 (11,0)	25,00±4,38 (17,5)
Declive, Tuber, Folium	540±60* (11,2)	615±96 [#] (15,6)	21,9±1,3* (5,9)	20,40±1,99 (9,73)
Nodulus	634±128* (20,1)	665±118 [#] (17,8)	20,2±2,4* (11,8)	19,60±1,86 (9,51)

Примечания: 1. * $p_1 < 0,05$, отличие от Lingula, L. centralis существенно; [#] $p_2 > 0,05$; отличие от зернистого слоя не существенно.

2. В скобках – коэффициент вариации C_v в процентах от M .

Васкуляризация зернистого слоя несколько ниже, чем молекулярного слоя в целом, но это различие статистически недостоверно. Однако в зернистом слое васкуляризация заметно (в 1,3–1,4 раза) меньше, чем во внутренней зоне молекулярного слоя (см. табл. 1).

Полученные результаты являются базовыми для дальнейших сравнительно-морфологических исследований васкуляризации мозга человека и экспериментальных животных как в норме, так и в условиях патологии.

Список литературы

1. Руководство по гистологии. В 2 т. Т. II. СПб.: СпецЛит, 2001: 573–580.
2. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М. Капилляры головного мозга. Владивосток: Ин-т биологии моря ДВНЦ АН СССР, 1983. 140 с.
3. Степаненко А.Ю. Динамика морфологических изменений в гиппокампе в процессе формирования повышенной судорожной готовности мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1997. 20 с.
4. Lokkergaard A., Nyengaard J.R., West M.J. Stereological estimates of number and length of capillaries in subdivisions of the cerebellar human hippocampal region. Hippocampus 2001; 11 (6): 726–740.
5. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. СПб.: Наука, 1994. 234 с.
6. Scharrer E. The functional significance of capillary bed in the brain of the opossum. Anatom. Record 1939, 75: 319.
7. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М.: Медицина, 1976. 72 с.
8. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1988. 80 с.
9. Салтыков С.А. Введение в стереометрическую металлографию. Ереван: Изд-во АН Армянск. ССР, 1950. 350 с.
10. Степаненко А.Ю. Особенности кровоснабжения клеток Пуркинье в коре червя мозжечка крысы. Медицина сегодня и завтра 2002; 3: 8–11.

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МОЛЕКУЛЯРНОГО Й ЗЕРНИСТОГО ШАРІВ КОРИ МОЗОЧКА ЩУРА

О.Ю. Степаненко

Запропонований метод визначення величини зони васкуляризації тканини. На напівтонких зрізах кори черв'яка мозочка щура вивчена васкуляризація молекулярного й зернистого шарів. Установлено, що параметри васкуляризації цих шарів різняться між собою як в одній часточці, так і в різних часточках кори черв'яка мозочка. Васкуляризація молекулярного шару в цілому та зернистого приблизно однакові, глибокої зони молекулярного шару – вище, ніж поверхневої. Питома довжина капілярів збільшується «зверху–донизу», від Lingula до Nodulus. Величина зони васкуляризації суттєво відрізняється від 25 мкм в більший або менший бік у різних часточках і шарах кори. Отримані результати є базовими для подальших порівняльно-морфологічних досліджень васкуляризації кори мозочка людини та експериментальних тварин як в нормі, так і в умовах патології.

Ключові слова: кора мозочка, васкуляризація, морфометрія.

THE MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF THE VASCULARIZATION OF MOLECULAR AND GRANULAR LAYERS OF A RAT CEREBELLAR CORTEX

A.Yu. Stepanenko

The method of determination of size of a zone vascularization of a tissue is offered. The vascularization of molecular and granular layers of rat vermean cerebellar cortex has been investigated on semithin sections. Has been founded, that the parameters of vascularization of molecular and granular layers differ among themselves, and also in different lobules of vermean cerebellar cortex. Vascularization of a molecular layer as a whole and than granular one are about same; deep zone of a molecular layer – is higher, than superficial one. Specific length of capillaries grows «from above – downwards», from Lingula to Nodulus. The size of a zone of vascularization differ from 25 microns in different lobules and laeys. The received results are base for the further comparative morphological researches of the vascularization of a cerebellar cortex of the man and experimental animals both in normal, and pathological conditions.

Key words: cerebellar cortex, vascularization, morphometry.

Поступила 24.12.04

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ПОД ВЛИЯНИЕМ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Т.А. Литовченко, Е.В. Мирошниченко*, В.Д. Карамышев*

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Харьковский государственный медицинский университет*

В эксперименте на крысах изучены патоморфологические изменения микроциркуляторного русла гиппокампа при эпилепсии. Выявлены изменения микроциркуляторного русла, характерные для ишемического процесса. Гипоксия на фоне высоких метаболических потребностей «эпилептического мозга» является одной из основных причин дегенеративно-дистрофических изменений нейронов. Комплексное лечение позволяет предотвратить дегенеративные изменения при эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, гиппокамп, микроциркуляция, ультраструктурные изменения, лечение.

Известно, что «эпилептический мозг» имеет характерную структурно-функциональную организацию, но вопрос о характере морфологических изменений и их специфичности при эпилепсии окончательно не выяснен. Несоответствие церебральной гемодинамики и метаболических потребностей, несомненно, является одной из основных причин развития ультраструктурных изменений при этом заболевании [1, 2]. Гистологические исследования головного мозга при эпилепсии также свидетельствуют о глубоких изменениях сосудов головного мозга [3, 4]. Однако роль церебральных гемодинамических факторов в патогенезе эпилепсии, а также их изменения в процессе лечения изучены недостаточно. Большинство клинических и экспериментальных работ касаются острых нарушений гемодинамики, а межпароксизмальные нарушения, когда включаются длительные компенсаторные механизмы, и их реакция на медикаментозную терапию изучены недостаточно.

Гиппокамп принадлежит ведущая роль в генерации и синхронизации судорожной активности вовлекаемых в эпилептогенез структур мозга [5, 6]. Склероз аммонова рога является основным известным специфическим для эпилепсии морфологическим изменением в мозге. Однако механизмы и причины избирательного повреждения определенных участков гиппокампа требуют изучения.

Целью настоящего исследования было определение динамики изменений ультраструктурной организации микроциркуляторного русла гиппокампа при экспериментальной эпилепсии и в процессе лечения.

Материал и методы. Исследования выполнены на 20 крысах линии Вистар, массой 180–200 г, возрастом 6–7 мес, которым моделировали эпилептические припадки путем многократного воздействия синусоидально модулированным электротоком. Материал для гистологических исследований брали после стойкого формирования повторных спонтанных судорожных припадков в течение не менее одного месяца. Контрольную группу составили 5 животных.

Экспериментальные животные были разделены на три группы: животные с эпилептическими приступами, которым не проводилась терапия; животные с экспериментальными эпилептическими приступами, которые получали антиэпилептические препараты (АЭП) – вальпроаты или карбамазепины – в дозе 0,1 мг/1 г массы тела; животные с экспериментальными эпилептическими приступами, которые получали АЭП в комплексе с вазоактивными препаратами, витаминами, антиоксидантами и мембранопротекторами (кавинтон, актовегин, пиридоксин, токоферол, никотиновая кислота, эссенциале, милдронат) в дозе, соответствующей массе тела.

Животных выводили из эксперимента путем передозировки гексенала. Производился забор ткани гиппокампа для электронно-микроскопического исследования. Ультратонкие срезы после контрастирования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом при ускоряющем напряжении 75 кВ. Увеличение составляло от 20 000 до 60 000 крат.

Результаты и их обсуждение. Электронно-микроскопическое исследование гиппокампа интактных животных показало типич-

ное строение нейронов, что свидетельствовало об адекватной методике фиксации препаратов. Нарушений целостности органелл и мембранных структур не обнаружено.

Исследование нейронов гиппокампа крыс с моделированной эпилепсией показало наличие двух параллельно протекающих процессов перестройки субмикроскопической архитектоники. Деструктивные процессы, развивающиеся в одних нейронах гиппокампа, сопровождаются усилением функциональной активности части других, структурно проявляющимся гиперплазией мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, появлением делящихся форм митохондрий и увеличением количества рибосом. Эти процессы, вероятно, являются следствием включения резервных механизмов в ответ на прогрессирующие катаболические процессы, вызванные эпилептогенезом.

В ультраструктурной организации микроциркуляторного русла гиппокампа при эпилепсии наблюдаются изменения, характерные для ишемии той или иной степени выраженности. Касаясь изменений субмикроскопической организации эндотелиоцитов микроциркуляторного русла, следует отметить общее набухание их цитоплазмы с просветлением гиалоплазмы, уменьшение количества рибосом и полисом, а также количества микропиноцитозных пузырьков в их цитоплазме (рис. 1). В цитоплазме эндотелиоцитов можно наблюдать существенную вакуолизацию цистерн эндоплазматической сети с потерей связанных с ней рибосом, набухание и уменьшение количества крист митохондрий, сопровождающиеся просветлением матрикса. Цитоплазматическая мембрана эндотелиоцитов, обращенная в просвет капилляров, сильно разрыхляется, становится осмиофильной и имеет участки деструкции. В просвете капилляров иногда встречаются агрегаты эритроцитов (рис. 2). В месте контакта эритроцитов между собой и с цитоплазматической мембраной эндотелиоцитов наблюдается исчезновение четкости элементарных мембран.

У животных, которым проводилось стандартное лечение АЭП, существенных изменений в ультраструктурной организации нейронов гиппокампа и эндотелиоцитов микроциркуляторного русла не выявлено. Сохраняются дистрофические нарушения субмикроскопического строения нейронов гиппокампа в виде набухания митохондрий с частичной деструкцией крист, вакуолизации гранулярной эндоплазматической сети, редукции пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. В цитоплазме нейронов наблюдается небольшое количество



Рис. 1. Ультраструктура эндотелиоцитов микроциркуляторного русла гиппокампа крыс с эпилептическими припадками (микропиноцитозные пузырьки), $\times 56000$. Контрастировано цитратом свинца

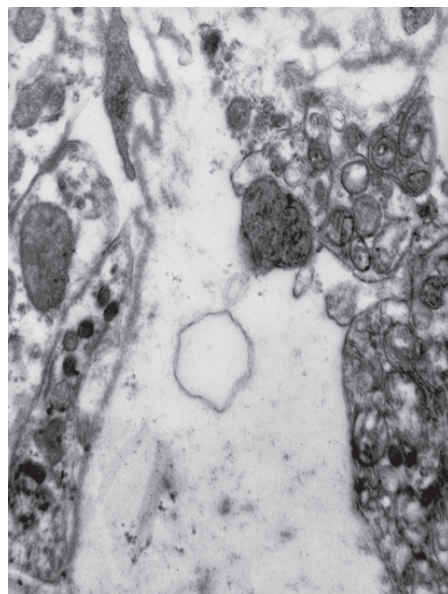


Рис. 2. Ультраструктура эндотелиоцитов микроциркуляторного русла гиппокампа крыс с эпилептическими припадками (агрегаты эритроцитов), $\times 56000$. Контрастировано цитратом свинца

рибосом и полисом. В значительном количестве нейронов присутствовали липофусциновые гранулы. Эндотелиоциты микроциркуляторного русла не претерпевали каких-либо существенных изменений по сравнению с контрольной группой.

У животных, которым проводилось комплексное лечение, наблюдались изменения ультраструктуры нейронов и эндотелиоцитов

капилляров, характерные для повышения их функциональной активности (рис. 3). Увеличилось количество как свободно лежащих в цитоплазме рибосом и полисом, так и рибосом, связанных с мембранами гранулярной эндоплазматической сети. В значительном количестве нейронов наблюдалась гиперплазия мембран гранулярного эндоплазматического ретикулула. Очень часто встречались митохондрии с перетяжками и имеющие гантелевидную форму. Степень набухания митохондрий уменьшается, матрикс их становится мелкозернистым. Наблюдается гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. Вокруг стопки его гладких мембран располагаются многочисленные везикулы, заполненные веществом различной электронной плотности. В цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров обнаружены аналогичные изменения. Цитоплазма отростков эндотелиальных клеток содержала многочисленные микропиноцитозные пузырьки. Цитоплазматическая мембрана приобретала типичное строение.

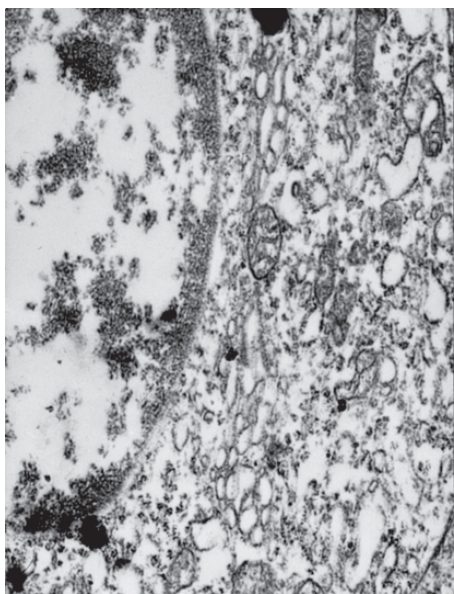


Рис. 3. Ультраструктура нейронов гиппокампа крыс с эпилепсией после проведения комплексного лечения, $\times 37000$. Контрастировано цитратом свинца

Таким образом, одним из механизмов деструктивных изменений ультраструктур нейронов гиппокампа, вероятно, являются гипоксические процессы, вызванные изменениями в системе микроциркуляции. Подтверждением этой концепции могут служить вы-

явленные нарушения субмикроскопической организации эндотелиоцитов кровеносных капилляров. Дистрофические изменения митохондрий, эндоплазматического ретикулула, разрыхление цитоплазматической мембраны и отсутствие в цитоплазме отростков эндотелиоцитов микропиноцитозных пузырьков свидетельствуют о нарушении трансцеллюлярного транспорта веществ и электролитов через капиллярную стенку. Изменения сосудистой стенки сопровождаются и изменением свойств крови в зоне капилляров, о чем свидетельствует появление в просвете капилляров агрегатов эритроцитов и расплавление мембран эритроцитов и эндотелиоцитов в месте их контакта.

Исследование препаратов от животных с эпилепсией, получавших стандартную противосудорожную терапию, не выявило существенных перестроек на ультраструктурном уровне. В них сохраняются все описанные дистрофические и деструктивные нарушения мембран и органелл нейронов гиппокампа.

У животных, получавших комплексное лечение, наблюдались положительные сдвиги в субмикроскопической архитектонике, прежде всего, капиллярного русла. В отростках эндотелиоцитов появляются многочисленные микроцитозные пузырьки, что является свидетельством повышения активности трансцеллюлярного транспорта веществ через стенку сосуда. Как следствие этого, наблюдается активация синтетических метаболических процессов в нейронах, ультраструктуры которых хорошо развиты, в цитоплазме возрастает количество рибосом, уменьшается степень деструкции внутриклеточных мембранных систем. Исчезают липофуциновые включения.

Выводы

1. При эпилепсии определяются изменения микроциркуляторного русла гиппокампа, характерные для ишемического процесса.

2. Гипоксия на фоне высоких метаболических потребностей «эпилептического мозга», по-видимому, является одной из основных причин дегенеративно-дистрофических изменений нейронов.

3. Применение антиэпилептических препаратов в комплексе с вазоактивными препаратами, витаминами, антиоксидантами и мембранопротекторами позволяет предотвратить необратимые патоморфологические изменения головного мозга при эпилепсии.

Список литературы

1. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина, 1990. 336 с.
2. Witte O.W., Bruhl C., Schlaug G. et al. Dynamic changes of focal hypometabolism in relation to epileptic activity. J. Neurol. Sci. 1994; 124: 188–197.

3. Novoshilova A.P., Gaikova O.N. Cytopathologic neuronal changes in the epileptic focus. *Epilepsia* 1995; 36, Suppl. 3: 55–56.
4. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Эпилепсия: Этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. СПб.: Политехника, 1997. 233 с.
5. Чубинидзе А.И., Чубинидзе М.А. О морфогенезе эпилептических припадков. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1982; 82, 6: 6–9.
6. Drakew A., Muller M., Gahwiler B.H. et al. Spine loss in experimental epilepsy: quantitative light and electron microscopic analysis of intracellularly stained CA3 pyramidal cells in hippocampal slice cultures. *Neuroscience* 1996; 70, 1: 31–45.

ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕПІЛЕПСІЇ ПІД ВПЛИВОМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Т.А. Літовченко, О.В. Мірошніченко, В.Д. Карамішев

В експерименті на щурах вивчено патоморфологічні зміни мікроциркуляторного русла гіпокампа при епілепсії. Виявлено зміни мікроциркуляторного русла, характерні для ішемічного процесу. Гіпоксія на тлі високих метаболічних потреб «епілептичного мозочка» є однією з основних причин дегенеративно-дистрофічних змін нейронів. Комплексне лікування дозволяє запобігти дегенеративні зміни при епілепсії.

Ключові слова: епілепсія, гіпокамп, мікроциркуляція, ультраструктурні зміни, лікування.

ULTRA-STRUCTURAL ORGANIZATION OF A MICROCIRCULATION BLOOD CHANNEL OF HIPPOCAMP IN EXPERIMENTAL EPILEPSY

T.A. Litovchenko, E.V. Miroshnichenko, V.D. Karamyshev

The pathomorphological changes of microcirculation blood channel of hippocamp were investigated in experiment in the epileptic rats. It was revealed the changes of microcirculation blood channel characteristic of ischemic process. Hypoxia is one of the main reasons degenerative-dystrophic of changes of neurons on the background of high metabolic requirements of «the epileptic brain». The complex treatment allows preventing the degenerative changes in epilepsies.

Key words: epilepsy, hippocamp, microcirculation, ultra-structural changes, treatment.

Поступила 14.01.05

ВПЛИВ ПАЙЛЕР-СВІТЛА НА АНТИОКСИДАНТНУ, ПРОКОАГУЛЯНТНУ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ТКАНИН МОЗКУ У ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

К.А. Таряник, С.В. Міщенко, В.П. Міщенко

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

В експериментах на щурах встановлено, що хронічне порушення мозкового кровообігу (ХПМК) зліва викликало посилення фібринолітичної активності гомогенатів правої і особливо лівої половини мозку. Пайлер-світло знижувало їх фібринолітичну активність. На фоні ХПМК його дія призводила до змін цієї активності, яка ставала ближчою до її рівня в інтактних тварин. Пайлер-світло викликало також посилення активності супероксиддисмутази як у лівій, так і у правій половині мозку. Обговорюється механізм цих змін, пов'язаний з екстраокулярними фоторецепторами (протеїнами активатора плазміногену).

Ключові слова: пайлер-світло, активність мозку.

Сучасна медицина все частіше використовує методи органної (латеральної) терапії, що направлена на пошкоджений орган або систему. Серед них великого значення надають методам неінвазивної терапії природного характеру, а саме поляризованому світлу, або пайлер-світлу [1, 2].

Разом з тим добре відомо, що більшість захворювань пов'язані з появою в організмі хімічно агресивних сполук (вільних радикалів),

які викликають перекидне окиснення ліпідів (ПОЛ), що порушує клітинні мембрани. Це не може не відобразитись на процесах згортання крові та фібринолізу, особливо в органах, уражених патологічним процесом [3].

Раніше нами було встановлено, що поляризоване світло активує згортання крові та пригнічує фібриноліз як у пробірочних дослідах, так і in vivo [4–6]. Однак його вплив на такий орган, як мозок, що містить вели-

ку кількість прокоагулянтів і в якому активність ПОЛ є дуже високою [7, 8], не вивчений. При порушенні мозкового кровообігу, як гострого, так і хронічного характеру, відбувається суттєве підвищення активності ПОЛ, зниження антиоксидантного захисту тканин мозку та посилення його прокоагулянтних властивостей [9, 10].

Метою даного дослідження було вивчення активності прокоагулянтів, фібринолітичних компонентів і ферментів антиоксидантної дії в тканинах мозку у відповідь на дію пайлер-світла при хронічній недостатності мозкового кровообігу (ХПМК) у щурів.

Матеріал та методи. Дослідження проведені на 50 щурах лінії Вістар різної статі, масою 150–240 г, віком 10 місяців. Усі тварини були поділені на 3 групи: контрольну (10 інтактних щурів) і дві дослідні. У 8 щурів першої дослідної групи (в умовах гексеналового наркозу, 100 мг/кг маси тіла) робили розріз шкіри на шиї в ділянці лівої загальної сонної артерії, потім рану зашивали і з тієї ж сторони протягом 7 діб щоденно опромінювали голову тварини пайлер-світлом (від апарата «Біотрон-2», на відстані 5 см, протягом 10 хв). У інших 12 тварин цієї ж дослідної групи проводили такі ж маніпуляції, але справа.

нин готували гомогенати, в яких визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [11], прокоагулянтні та фібринолітичні властивості за часом рекальцифікації, тромбіновим і лізису еуглобулінів [12]. Для цього гомогенати добавляли в розведенні 1 : 100 в субстратну безтромбоцитну гомологічну плазму (в якості контролю використовували ізотонічний розчин NaCl). Останню отримували із крові інтактних щурів (її забирали в умовах наркозу пункцією серця) шляхом центрифугування при 50 c^{-1} протягом 30 хв.

Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що в інтактних щурів півкулі мозку (права та ліва) мають виражену прокоагулянтну активність (табл. 1). Про це свідчить те, що при додаванні в субстратну плазму гомогенату як правої, так і лівої півкулі мозку час рекальцифікації скорочувався на 50,8 та 41,0 % відповідно ($p < 0,05$). В тканинах мозку щурів виявилася високою і фібринолітична активність. Так, час лізису еуглобулінів при додаванні гомогенатів із правої та лівої півкуль мозку в субстратну плазму зменшився на 23,76 та 19,20 % відповідно ($p < 0,05$).

При ХПМК прокоагулянтні властивості тканин мозку практично не змінилися, а

Таблиця 1. Вплив гомогенатів правої та лівої півкуль мозку інтактних щурів і щурів з хронічною недостатністю мозкового кровообігу (ХПМК) зліва на деякі показники згортання крові та фібринолізу субстратної безтромбоцитної гомологічної плазми

Показник	Контроль з розчином	Гомогенати мозку	
		правої півкулі (n=10)	лівої півкулі (n=10)
Інтактні щури			
Час рекальцифікації плазми, с	67,50±3,20	33,25±2,64*	39,85±3,85*
Тромбіновий час, с	20,05±1,25	22,30±2,05	21,90±1,80
Час лізису еуглобулінів, хв	72,00±4,85	55,20±6,75*	58,50±5,30*
Щури з ХПМК зліва			
Час рекальцифікації плазми, с	57,50±2,11	33,50±2,00*	34,50±2,45*
Тромбіновий час, с	28,00±0,50	27,00±0,50	27,00±0,50
Час лізису еуглобулінів, хв	87,00±4,70	46,20±7,60*	23,50±6,40* [#]

Примітка. $p < 0,05$; * між контролем і дослідом; # між правою та лівою півкулями мозку.

У другій дослідній групі у 8 тварин викликали ХПМК (неповна перев'язка загальної сонної артерії) зліва, у 12 – справа. І в тому, і в іншому випадку впливали пайлер-світлом (по вищевказаному способу) на відповідну сторону голови тварин.

У всіх досліджуваних тварин після евтаназії (передозуванням наркозу) на 7-й день експерименту отримували тканини мозку, окремо правої та лівої його половин. Із тка-

фібринолітичні – різко зросли (табл. 1). Під впливом гомогенату правої півкулі мозку фібринолітична активність зросла практично в 2 рази (% різниці між дослідом і контролем у інтактних щурів склав 23,76 %, у дослідних – 46,89 %), а лівої (дослідної) – майже в 4 рази (19,2 % у інтактних тварин і 73,56 % – у дослідних). З одного боку, активація фібринолізу в тканинах мозку при його гіпоксії (ішемії) – немов би й логічна ре-

акція. Однак така надмірна активація (в багато разів) може призвести і до несприятливих наслідків, а саме до розвитку кровотечі.

Пайлер-світло (табл. 2), практично не змінюючи прокоагулянтну активність мозку справа та зліва, разом з тим різко знижувало його фібринолітичні властивості як у правій, так і у лівій півкулі. Якщо час лізису еуглобулінів у інтактних тварин між контрольною пробою та дослідною зменшився на 19,2 % ($p < 0,05$), то при дії пайлер-світла він, навпаки, збільшився на 23,5 % ($p < 0,05$).

мозку (табл. 3). Однак з лівої (дослідної) сторони ця реакція була більш вираженою. На фоні ХПМК активність СОД також була підвищеною (особливо у лівій півкулі мозку). Напевно, посилення фібринолітичної активності у тканинах мозку залежить від рівня СОД у них. Така залежність, принаймні, доведена в крові [13].

Отже, пайлер-світло може модулювати фібринолітичну активність тканин мозку у щурів при порушенні в них мозкового кровообігу. Напевно, такий ефект не тільки зале-

Таблиця 2. Вплив гомогенатів правої та лівої півкуль мозку щурів, опромінених пайлер-світлом зліва і щурів з ХПМК зліва та опромінених пайлер-світлом з тієї ж сторони на деякі показники згортання крові та фібринолізу субстратної безтромбоцитної гомологічної плазми

Показник	Контроль з розчином	Гомогенати мозку	
		правої півкулі	лівої півкулі
Пайлер-світло зліва (по 8)			
Час рекальцифікації плазми, с	69,25±6,80	29,62±1,22*	29,87±1,80*
Тромбіновий час, с	32,10±1,80	31,25±1,31	34,75±1,90 [#]
Час лізису еуглобулінів, хв	51,00±2,60	50,10±2,80	63,00±2,10* [#]
ХПМК зліва + пайлер-світло зліва (по 12)			
Час рекальцифікації плазми, с	74,50±6,97	29,91±0,69*	28,25±0,81*
Тромбіновий час, с	23,75±1,55	26,41±1,38	24,50±1,16
Час лізису еуглобулінів, хв	66,16±3,20	62,08±4,11	58,41±4,41

Примітка. $p < 0,05$; * між контролем та дослідом; [#] між правою та лівою половинами мозку.

Таблиця 3. Вплив пайлер-світла на активність супероксиддисмутази в правій та лівій півкулях мозку у щурів при ХПМК зліва

Півкуля мозку	Групи тварин			
	контрольна (n=10)	ХПМК зліва (n=10)	пайлер-світло зліва (n=10)	ХПМК + пайлер-світло зліва (n=12)
Ліва	2,22±0,23	1,93±0,10	2,85±0,25**	2,65±0,06**
Права	1,26±0,15 [#]	2,05±0,019*	2,57±0,17 [#]	2,170±0,012 [#]

Примітка. $p < 0,05$; * між контролем та дослідом; ** між дослідом з ХПМК та дослідом з впливом пайлер-світла; [#] між правою та лівою півкулями мозку.

Дія пайлер-світла на фоні ХПМК зліва викликала модулюючий вплив: прокоагулянтні властивості гомогенатів (особливо це помітно по показнику тромбінового часу) майже стали відповідати рівню в інтактних тварин (табл. 2). Що стосується фібринолітичної активності, то вона зросла як у правій, так і у лівій півкулі в порівнянні з такою при дії лише поляризованого світла (табл. 2), але була меншою, ніж при ХПМК без дії світла, та ставала ближчою до рівня у інтактних тварин (табл. 1).

Пайлер-світло викликало посилення активності СОД як у лівій, так і у правій півкулі

мозку від активності антиоксидантних ферментів, але й пов'язаний з тим, що серед сенсорів електромагнітних хвиль існують такі екстраокулярні фоторецептори, як активатори плазміногену. Вважається, що екстраокулярні фоторецептори, такі як протеїн активатора плазміногену (PAS-протеїни), завдяки своїй чутливості до електромагнітних хвиль при гіпоксії, є структурами «системи раннього сповіщення» про будь-яке зниження енергії в клітинах [14]. Мозкові структури, нейроендокринна система і всі екстраокулярні фоточутливі системи є окремими ланками фізіологічної відповіді на світло.

Список літератури

1. Гуляр С.А. Двойная технология сохранения здоровья в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов. БИОПТРОН: Теория, клиника, перспективы: Мат. юбил. конф. К.: Цеpter, 1999: 6–21.
2. Гуляр С.О., Лиманський Ю.П. Функціональна система регуляції електромагнітного балансу організму: механізми первинної рецепції електромагнітних хвиль оптичного діапазону. Фізіол. журн. НАН України 2003; 49, 2: 35–44.
3. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. Полтава: АСМИ, 2003. 124 с.
4. Мищенко В.П., Мищенко С.В. Влияние физических факторов на гемостаз. Полтава: АСМИ, 2003. 132 с.
5. Мищенко С.В. Механизм влияния поляризованного света на свертывание крови и фибринолиз. Мат. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». М., 2003: 112.
6. Мищенко С.В. Роль эритроцитов в реакциях свертывания крови и фибринолиза при действии поляризованного света. Таврич. мед.-биол. вестник 2004; 7, 1: 91–94.
7. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии. К.: Здоров'я, 2000. 156 с.
8. Литвиненко Н.В. Перекисное окисление липидов, физиологическая антиоксидантная система и гемостаз в тканях головного мозга в норме, при различных экстремальных состояниях и их регулирование полипептидом кортексином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1992. 20 с.
9. Мищенко И.В., Гришко Ю.М., Коковська О.М. Асиметрія прокоагулянтних та фібринолітичних компонентів в парних скелетних м'язах в нормі та при гострій ішемії головного мозку справа та зліва. Проблеми екології та медицини 2002; 6, 3–4: 6–8.
10. Пурденко Т.Й. Біохімічна асиметрія мозку у щурів в нормі та при хронічній недостатності мозкового кровообігу. Українськ. мед. альманах 2002; 5, 6: 113–115.
11. Кайдашев І.П., Соколенко В.М., Катрушов О.В. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині. Полтава, 1997. 271 с.
12. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
13. Филатова В.Л. Взаимосвязь защитных физиологических систем крови (антиоксидантной и фибринолитической) в организме человека и животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Симферополь, 1996. 22 с.
14. Застосування біоптрон-пайлер-світла в медицині. Під ред. С.О. Гуляр, А.Л. Косаковського. Навч.-метод. посібник. К., 2004. 66 с.

ВЛИЯНИЕ ПАЙЛЕР-СВЕТА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ, ПРОКОАГУЛЯНТНУЮ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ТКАНЕЙ МОЗГА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Е.А. Таряник, С.В. Мищенко, В.П. Мищенко

В экспериментах на крысах установлено, что хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) слева вызывало усиление фибринолитической активности гомогенатов правой и особенно левой половины мозга. Пайлер-свет снижал их фибринолитическую активность. На фоне ХНМК его действие приводило к изменению этой активности, которая становилась ближе к уровню ее у интактных животных. Пайлер-свет вызывал усиление активности супероксиддисмутазы как в левой, так и в правой половине мозга. Обсуждается механизм этих изменений, связанный с экстраокулярными фоторецепторами (протеинами активатора плазминогена).

Ключевые слова: пайлер-свет, активность мозга.

PILER-LIGHT EFFECT ON THE ANTIOXIDATIVE, PROCOAGULATIVE AND FIBRINOLYTIC BRAIN TISSUE ACTIVITY IN RATS IN CHRONIC BRAIN CIRCULATION DISTURBANCE

E.A. Taryanyk, S.V. Mishchenko, V.P. Mishchenko

It was determined that the chronic brain circulation disturbances (CBCD) on the left in rats caused the homogenates fibrinolytic activity increasing both right and (especially) left brain half. Piler-light reduced their fibrinolytic activity. Against the background of CBCD its action led to the change of this activity that became closer to the intact animals level. Besides, piler-light caused the superoxidedismutase activity getting stronger both in the left and the right half. The mechanism of these changes connected with the extraocular photoreceptors (plasminogen activator protheins) is discussed.

Key words: piler-light, brain activity.

Поступила 10.08.04

ПРЯМА НЕВРОТИЗАЦІЯ М'ЯЗІВ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

О.О. Гончарук, Ю.С. Лисайчук, Г.Б. Костинський, Н.Б. Павлусь

Консультативно-лікувальний нейроцентр, м. Київ

На нервово-м'язовому апараті задньої лапи щурів відтворено модель прямої невротизації за методикою Брунеллі. Проведено морфологічні дослідження мікропрепаратів у порівнянні з препаратами периневрального шва та запропоновано нову техніку оперативного втручання з зануренням фасцикулів у товщу м'яза.

Ключові слова: пряма невротизація, денервований м'яз, реіннервація, внутрішньом'язова просторова невротизація.

Пошкодження периферичного нерва у місцях відходження та формування рухових гілок, зруйнування самих рухових гілок, коли відсутні дистальні анастомозоспроможні кінці цих функціонально важливих елементів нервово-м'язового апарату, до сьогоднішнього часу більшістю хірургів визначаються як неоперабельні через недовіру до експериментальних досліджень [1–5] і мізерний клінічний досвід [2, 5], і єдино можлива так звана «пряма невротизація» (ПН) не використовується. Отже, отримані перші клінічні успіхи потребують як додаткового експериментального підтвердження, так і значно більш широкого впровадження.

Історія вивчення цієї проблеми досить давня, вже на початку минулого сторіччя з'явилися публікації про нетрадиційний спосіб реіннервації. А. Steinler в 1915 р. описав техніку реіннервації м'яза шляхом розміщення його на поверхні рухових гілок нерва. Саме він назвав цю методику «пряма невротизація» [6]. Роком пізніше W. Rosenthal застосував подібну техніку (empflanze – звичка) при паралічі лицьового нерва [7]. У 1925 р. S.E. Stewart в експерименті вивчав окремі аспекти трансплантації нерва у м'язах, але він тільки підтвердив отримані раніше факти, не з'ясувавши деталі морфології ПН [8].

Впродовж значного проміжку часу не було публікацій про цю проблему, і тільки в 1969 р. С. Neumann і співавт. оприлюднили дослідження, в яких вони описали морфологічну картину утворення нових кінцевих пластинок в денервованих м'язах гомілки морських свинок, коли на їх поверхні розміщували руховий нерв. Будова цих кінцевих пластинок була близька до нормальної, але, як підкреслювали автори, утворювались вони переважно в зоні розміщення культі рухового нерва.

Свої погляди на морфологію та патофізіологію ПН м'язів, спираючись на особистий ек-

спериментальний та клінічний досвід, приводять G. Brunelli та L. Monini (1985) [2]. Вони вивчили експериментальні дослідження авторів [3], які встановили, що зовсім незначна частина денервованих м'язів зберігає чутливість до ацетилхоліну, і це якраз зони кінцевих моторних пластинок. У неденервованому ж м'язі зона чутливості до ацетилхоліну значно розширюється і створюються максимально сприятливі умови для утворення нових кінцевих пластинок у тому разі, якщо у товщі м'яза будуть знаходитися нервові рухові волокна, які не позбавлені центрального впливу [1–4]. Ці дані дозволили G. Brunelli та L. Monini запропонувати метод, згідно з яким на поверхні денервованого м'яза розміщували фасцикули рухового нерва, і за допомогою світлової та електронної мікроскопії та електрофізіологічних методів вони довели правильність своїх висновків і повною мірою підтвердили присутність біологічного феномену ПН. Сьогодні це підтвердили K. Ueda та K. Harii [4].

G. Brunelli з співавт. у період з 1976 до 1985 р. прооперовано 28 хворих, яким виконана «пряма невротизація» денервованих м'язів. Незважаючи на це, значне коло питань вимагає висвітлення та додаткового вивчення.

Метою нашого дослідження було експериментальне, морфофункціональне обґрунтування та розробка нового більш ефективного методу хірургічного лікування пошкоджень рухових гілок змішаних нервів.

Матеріал і методи. Для вивчення можливостей відновлення неврального впливу на денервований м'яз нами проведена серія хронічних експериментальних досліджень, завданнями яких було:

- підтвердити можливість і виявити найважливіші морфологічні характеристики ПН м'язів;

- провести порівняльну оцінку ефективності реіннервації м'яза шляхом периневрального шва та ПН по Брунеллі;

- розробити оптимальний більш морфологічно обґрунтований спосіб ПН денервованих м'язів і провести порівняльну оцінку його і відомих методів.

В якості експериментальної моделі обрали нервово-м'язовий комплекс нижньої кінцівки білих щурів різної статі, а точніше *M. gastrocnemius* та рухові гілки до його латеральних і медіальних черевець. Зі схеми, наведеної на рисунку, видно, що медіальне та латеральне черевця цього м'яза являють собою практично ізольовані нервово-м'язові комплекси.

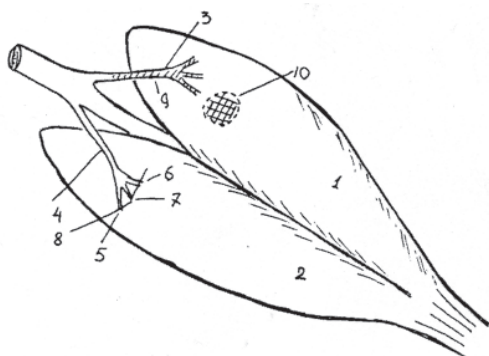


Схема експериментальної моделі (вигляд з внутрішньої сторони):

1, 2 – латеральне та медіальне черевця; 3 – рухова гілка до латерального черевця; 4 – рухова гілка до медіального черевця; 5, 6, 7 – її розгалуження, 8 – рівень відсічення від м'яза; 9 – зона занурення рухового нерва; 10 – зона розміщення рухової гілки 4

Операцію виконували під загальним знеболенням (0,4–0,6 мл 4,5%-вого розчину нембуталу, введеного внутрішньочеревинно). Тварин (щурів масою 250–350 г) розміщували на спині на спеціальному стенді з ротованою та відведеною в бік задньої кінцівкою. Операційний мікроскоп застосовували відразу після розтину шкіри та поступово нарощували збільшення (від 8 до 32 крат). Зміщували і надсікали медіальну групу м'язів стегна та оголяли сідничний нерв до зони його поділу на велико- та малогомілкову порції.

Для виділення рухової гілки до латерального черевця *M. gastrocnemius* надсікали медіальне черевце в проксимальній третині, зберігаючи при цьому його судинно-нервовий пучок. Наведена техніка була загальною для шва, невротизації по Дж. Брунеллі та запропонованої прямої внутрішньом'язової невротизації.

У тварин 1-ї групи (25 ± 2), котрим проводили іннервацію латерального черевця за допомогою шва, препарували його руховий нерв діам. 0,3 мм на протязі 10–12 мм під 32-кратним збільшенням і перетинали в зруч-

ному місці. Потім виконували типовий периневральний шов ниткою 11/00 чи 12/00. Дану групу вважали контрольною, але при цьому вивчили та проаналізували морфологічну картину з'єднання фасцикулів за периневрій.

У тварин 2-ї групи (25 ± 2) м'яз реіннервували, розміщували руховий нерв на його поверхні по методиці, описаній в роботах Дж. Брунеллі в період 1980–1986 р.

У тварин 3-ї групи (25 ± 2) ПН проводили по запропонованій методиці, яка отримала назву прямої внутрішньом'язової просторової невротизації (ПВМН) [9,10]. Назва операції розширена, що пов'язано з новою оригінальною технікою її виконання. Термін «внутрішньом'язова» означає, що фасцикули нерва занурювали в товщу м'яза, і залучали до невротизації більшість об'єму денервованого м'яза, а також робили бокові розтини периневрію фасцикулів для використання більшої кількості аксонів [10].

При виконанні невротизації по Дж. Брунеллі (2-га група) препарували рухові гілки заднього гомілкового нерва до латерального 1 та медіального 2 черевця *M. gastrocnemius*. Рухову гілку 3 до латерального черевця висікали на протязі 5–6 мм, як показано на схемі (рисунок). Рухову гілку 4 до медіального черевця представлено одним фасцикулом діам. до 0,3 мм, який, входячи у м'яз, поділявся на 2–3 фасцикули 5, 6, 7 діам. 0,15–0,18 мм. З них середній 7 – найбільш тонкий або зовсім відсутній, їх перетинали на рівні 8 входу в м'яз 2 і переміщували до денервованого латерального черевця 1, розташовували на поверхні, змістивши по можливості від воріт м'яза 10, та фіксували окремими швами за периневрій. Кінці фасцикулів 5, 6 розміщували на відстані 1,0–1,5 мм один від одного на глибині до 1 мм. Таким чином, використовувалась типова техніка прямої невротизації по Дж. Брунеллі.

При виконанні ПВМН (3-тя група) по запропонованій нами методиці [10] відсічену від медіального черевця рухову гілку нерва підготовлювали шляхом нанесення бокових насічок, які намагались виконати на глибину близько 1/3 діаметра на всьому протязі можливого занурення. Насічки на нервовому стовбурі виконували ножицями Міллезі, а також за допомогою запропонованих нами оригінальних спеціальних інструментів. Підготовлені фасцикули занурювали в товщу латерального черевця в передчасно сформований канал і фіксували на поверхні периневрально-перимізіальним швом, ниткою 11/0, 12/0.

В усіх групах тварин операцію закінчували однаково. Проводили ретельний гемостаз. Рану зашивали під операційним мікро-

скопом, що допомагало зберегти створене просторове розміщення оперованих структур. Імобілізацію кінцівки не застосовували. Експеримент зупиняли згідно з попередньо встановленими, морфологічно обґрунтованими строками на 7, 14, 30 та 90-ту добу. Тварин забивали внутрішньочеревинним введенням перебільшеної дози (1,0 мл) 4,5%-вого розчину тіопенталу натрію.

Матеріал в усіх групах видаляли під операційним мікроскопом в блоці з оточуючими тканинами, розділяючи його на три частини, рівномірно віддалені від воріт м'яза чи місця занурення у нього нерва – невротизатора, фіксували в 10%-вому розчині формаліну і заливали у парафін. Зрізи товщиною 10 мкм фарбували гематоксилін-еозином, пірофуксином за методом ван Гізон та азур 11-еозином.

Нейрогістологічне вивчення матеріалу здійснювали за допомогою методів імпрегнації по Кампосу, А. Расказовій та Карновському-Руте.

Електронно-мікроскопічні дослідження проводили на базі лабораторії електронної мікроскопії НДЛЦ Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Морфометричне дослідження проводили за допомогою напівавтоматичного пристрою для аналізу графічних зображень.

Результати та їх обговорення. Морфологію ПН вивчили в кожній групі окремо через 3 місяці після виконання однієї з реконструктивних операцій: неврального шва, ПН за Брунеллі та за нашою методикою.

Через 3 місяці після виконання шва структура невротизованого м'яза стає нормальною. Це пояснюється тим, що відновлення рухової іннервації спостерігається і в найбільш віддалених від місця розташування регенераційної невроми ділянках м'яза, у тому числі і в її дистальних відділах. В більшості нервових стовбурців і пучків, котрі зазнали дегенерації внаслідок перетину нерва, зростає кількість регенеруючих нервових волокон. Вивчення ділянки нервового шва показало, що тут, як і раніше, розташовується регенераційна неврома. Її мікроструктура зазнає суттєвих змін у порівнянні з тою, що була описана у попередній серії досліджень. Основні її прояви такі: більш чітке відокремлення невроми від оточуючої сполучної тканини; деяке зменшення об'єму невроми; зменшення у складі невроми вмісту колагенових волокон і пучків; «фасцикуляція» значної частини регенерованих нервових волокон, які розташовуються у невромі, тобто з'єднання їх у пучки різного діаметра.

Отримані дані щодо морфологічної картини периневрального з'єднання кінців ру-

хових фасцикулів дозволяють і при інших сприятливих умовах досягти задовільних морфофункціональних результатів.

Вивчення нервового апарату м'яза через 3 місяці після проведення операції Брунеллі показує, що його перебудова приводить до виникнення ділянок з різною щільністю розташування нервових елементів. Це пов'язано з наступним: подальшим значним зростанням кількості моторних нервових волокон і закінчень у поверхневих відділах м'яза, які розміщуються ближче до місця, де знаходився нерв; продовженням досить активної регенерації нервових волокон, яка також супроводжується формуванням рухових закінчень у середніх відділах м'яза, результатом чого є помітне, у порівнянні з раніше описаним строком (30 днів після операції), посилення невротизації ділянки органа; відносно невеликим об'ємом відновлення нервових провідників з виникненням незначної кількості еферентних закінчень у дистальних відділах м'яза.

У середніх відділах м'яза, окрім нервових стовбурців і поодиноких, можливо також транзитних нервових волокон, виявляються відносно малочисельні осьові циліндри. Деякі з них встановлюють контакт з м'язовими волокнами, де формують рухові закінчення. Динаміка їх утворення є такою ж, як і описана раніше. Феномен спрутингу виявляється в цій зоні частіше, ніж у поверхневій. Цей факт можна пояснити порівняльно більш пізнім проникненням до неї частини нервових волокон у зв'язку з тим, що через зрослий нейротропізм денервованих м'язових волокон виникають колатералі внаслідок раніше регенерованих осьових циліндрів.

Відмінності будови дистальної частини м'яза характеризуються наявністю тут меншої кількості нервових елементів та в середках гіпоневрії, частішим проявом спрутингу. Це слід віднести до компенсаторних реакцій, які зумовлені сповільненими темпами невротизації.

В результаті морфологічних досліджень встановлено, що при іннервації скелетного м'яза по Брунеллі невротизація його здійснюється нерівномірно. В значній мірі це залежить від початкового поверхневого розташування центрального відрізка периферичного нерва – невротизатора, що створює умови для проникнення регенеруючих нервових волокон у поверхневі ділянки м'яза і ускладнює їх дистальне вrostання.

Вивчення місця укорінення нерва у м'яз за нашою методикою через 3 місяці після проведення операції показало, що структура віддалених ділянок характеризується явищами післяденерваційної атрофії і втратою

форми м'язовими волокнами, що добре простежується на поперекових зрізах. На цей час у ділянці укорінення нерва у м'яз щільність розташування нервових волокон дещо зменшується. Це пов'язано з тим, що значна частина регенованих нервових волокон виявляється скомплексованою, внаслідок чого вони формують нервові пучки, деякі з них із зони гіперневрію проникають у сусідні ділянки м'яза. Як правило, до їх складу входить невелика кількість (звичайно декілька) аксонів. Більша частина нервових пучків розміщується по ходу м'язових волокон. Деякі з нервових волокон, які знаходяться в них, входять до складу нервових стовбурців і прямують до м'язових волокон, де формують на них рухові закінчення.

Внаслідок продовження регенерації нервових волокон їх кількість, як відзначалось, помітно збільшується. При цьому більша частина нервових волокон формує пучки з розташуванням в одному напрямку. Формування таких пучків можна пояснити тим, що на початку відновного процесу в тканину проникають поодинокі, так звані «піонерські» нервові волокна. Інші ж осові циліндри, які утворюються пізніше, очевидно, у зв'язку із закономірностями контактного орієнтування ідуть по ходу «піонерських», повторюючи наперед вибраний ними напрямок росту, та охоплюють практично весь об'єм м'яза.

Список літератури

1. Neumann C., Holdobler G., Jonser A., Wigand M.E. Neue motorische endplatten im denervierten Gastrocnemius des Murschweinchens nach implantaten freier nerventransplantation. Arch. Klin. Exp. Ohren, Nasen, Kehlk-Heilk. 1969; 194: 367–371.
2. Brunelli G., Monini L. Direct muscular neurotization. J. Hand Surgery 1985; 10A, 6: 93–997.
3. Lomo M., Westgaard R.H. Further studies on the control of Ach sensitivity by muscle activity in the rat. J. Physiol. (London) 1975; X1, 252, 3: 603–626.
4. Ueda K., Harii K. Prevention of degeneration atrophy the muscles by nerve implantation. J. Reconstr. Microsurgery 2004; 20, 7: 167–174.
5. Лисайчук Ю.С. Обґрунтування методів мікрохірургічної корекції наслідків пошкоджень нерво-м'язового комплексу руки. Автореф. дис. докт. мед. наук. К., 1998. 31 с.
6. Steinler A. The method of direct neurotization of paralyzed muscles. Am. J. Orthop. Surg. 1915; 13: 13–15.
7. Rosenthal W. Über musculäre Neurotization bei Facialislahmung. Zbl. F. Chir. 1916; 7: 489–491.
8. Stewart S.E. An experimental study of transplantation of the nerve supply of muscles. J. Bone st. Surg. 1925; 7: 948–956.
9. А.с. 1584910. Способ реиннервации мышц при травматическом повреждении. Н.Ф. Дрюк, Ю.С. Лисайчук, Е.Б. Медвецкий, В.И. Кричевский 1990; Бюл. 30: 16.
10. А.с. 1759405. Способ реиннервации мышц. Н.Ф. Дрюк, Ю.С. Лисайчук, Г.Б. Костинский, А.К. Коломийцев, В.И. Кричевский, Л.Н. Павличенко Бюл. 1992; 33: 45.

ПРЯМАЯ НЕВРОТИЗАЦИЯ МЫШЦ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

О.А. Гончарук, Ю.С. Лисайчук, Г.Б. Костинский, Н.Б. Павлусь

На нервно-мышечном аппарате задней лапы крыс смоделирована прямая невротизация по методике Брунелли. Проведены морфологические исследования микропрепаратов в сравнении с микропрепаратами периневрального шва и предложена новая техника оперативного вмешательства с погружением фасцикулов в толщу мышц.

Ключевые слова: прямая невротизация, денервированная мышца, реиннервация, внутримышечная пространственная невротизация.

Експериментальні морфологічні дослідження ще раз підтвердили високу надійність периневрального шва при умові задіяння мінімізованих мікрохірургічних інструментів, надтонкого (11/1,12/0) шовного матеріалу та необхідного (20 і більше разів) оптичного збільшення. Але найважливішим завданням було визначення морфологічних деталей прямої невротизації за методикою Брунеллі і надалі, враховуючи вже теоретично з'ясовані окремі її недоліки, запропонувати більш морфологічно обґрунтовану техніку ПН.

Основними висновками при морфологічній оцінці ПН за Брунеллі стало те, що при розміщенні фасцикулів на поверхні денервованого нерва утворюються повноцінні нерво-м'язові з'єднання, але тільки переважно в зоні розміщення фасцикулів.

Занурення нервових стовбурів, їх підготування шляхом нанесення бокових надрізів залучає до невротизації практично весь м'язовий масив, що, зрозуміло, підвищує її якість.

Висновки

Пряма невротизація як метод відновлення неврального впливу на денервований м'яз дозволяє відтворити повноцінні нерво-м'язові з'єднання.

Для збільшення об'єму невротизації необхідними є підготування фасцикулів і занурення їх у товщу м'яза.

DIRECT NEUROTIZATION OF MUSCLES (EXPERIMENTAL RESEARCH)

O.A. Goncharuk, Yu.S. Lisajchuk, G.B. Kostinskij, N.B. Pavlus

The direct neurotization, or connection of the ends of an impellent nerve with a muscle is one of innovations of reconstructively-regenerative surgery. On the nervously-muscular device of a hinder leg of rats the direct neurotization behind technique Brunelli is simulated. Are carried out morphological researches of micropreparations in comparison with micropreparations perineural seam and the new technics of operative intervention with immersing fascicular in thickness of a muscle is offered.

Key words: *direct neurotization, denervated muscle, reinnervation, intramuscular spatial neurotization.*

Поступила 11.01.05

СОСТОЯНИЕ УВЕОСКЛЕРАЛЬНОГО ОТТОКА
ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОЙ ЦИКЛОКОАГУЛЯЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ*Ю.В. Коваленко, В.Л. Мощенко**Городская клиническая больница им. Л.Л. Гиришмана, г. Харьков**Центральная клиническая больница № 5, г. Харьков*

В эксперименте изучены изменения в состоянии увеосклерального оттока после лазерной циклокоагуляции. Установлено, что операция по методике длинноимпульсного ожога стимулирует отток внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути. При использовании методики короткоимпульсного ожога существенных изменений в состоянии увеосклерального оттока не обнаружено.

Ключевые слова: *увеосклеральный отток, диодный лазер, циклокоагуляция.*

Лечение глаукомы – одна из наиболее трудных задач, стоящих перед современной офтальмологией. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – одна из главных причин слабосидения и слепоты среди населения. Ее распространенность увеличивается с возрастом. Так, в 40–45 лет ПОУГ страдает 0,1 % населения; в 50–60 лет – 1,5–2,0 %; в 75 лет и старше – около 10 % [1]. При лечении глаукомы в последнее время большое внимание уделяется как усилению основного трабекулярного оттока внутриглазной жидкости, так и дополнительной активации увеосклерального пути. Экспериментально установлено, что на долю увеосклерального оттока внутриглазной жидкости приходится от 5 до 15 % от общего ее количества, что натолкнуло в дальнейшем многих исследователей на поиск препаратов и методик, улучшающих отток по этому пути [2].

Все лазерные вмешательства, получившие широкое распространение и применяемые при открытоугольной глаукоме, по механизму действия можно разделить на три типа:

- тракционные, улучшающие основной трабекулярный путь оттока внутриглазной жидкости (трабекулопластика, трабекулоспазис и различные их модификации);
- перфорационные, создающие искусственные пути оттока (трабекулопунктура, гониодесцеметопунктура, склеростомия);
- циклодеструктивные, снижающие продукцию внутриглазной жидкости (циклокоагуляция).

Циклодеструктивные лазерные вмешательства начали применяться в клинической практике с начала 70-х гг. Следует отметить, что доставка лазерного излучения к цилиарным отросткам может проводиться разными способами. Проведение операции возможно как в непроницающем варианте, так и при вскрытии глазного яблока. К операциям проникающего типа относят эндокоагуляцию и эндоскопическую фотокоагуляцию; к операциям непроницающего – транспупиллярную, трансклеральную бесконтактную, контактную и контактно-компрессионную методики. Максимально отвечающая требованиям высокой эффективности и безопасности контактно-компрессионная методика операции, по нашему мнению, является циклодеструктивной лазерной операцией выбора у больных, трудно поддающихся медикаментозному и хирургическому лечению. В ходе проводимых многочисленных клинических исследований наиболее значимые гипотензивный и анальгезирующий эффекты операции, развивающиеся вследствие атрофии цилиарных отростков, изучены достаточно хорошо. Однако механизм некоторых феноменов, наблюдающихся в ходе операции и после ее проведения, остается не до конца выясненным. Работ, посвященных изучению состояния увеосклерального оттока после лазерной циклокоагуляции, в доступной литературе нами не обнаружено. Мало изучены преимущества и недостатки операции при использовании импульсов, различных по

мощности и длительности, с преобладанием того или иного биологического эффекта воздействия на ткань цилиарного тела при разных уровнях энергии, а также степень изменений увеосклерального оттока после операции, проводимой по разным методикам.

В этой связи весьма актуальным представляется изучение состояния увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости после лазерной циклокоагуляции, а также поиск новых методик операции, позволяющих наряду со снижением продукции внутриглазной жидкости дополнительно активировать ее отток.

Целью исследования было установить закономерности в изменении увеосклерального оттока после лазерной циклокоагуляции, применяя различные методики операции.

Материал и методы. Для лазерной циклокоагуляции использовали диодный офтальмокоагулятор ФЛОД-01 на полупроводнике Ga-As производства фирмы МИЛОН (Россия). Длина волны 810 нм. Прибор многофункционален и может применяться для транспупиллярной коагуляции при использовании щелевой лампы, а также эндокоагуляции и трансклеральной коагуляции при использовании специальных насадок на световоде. При проведении трансклеральной циклокоагуляции использован специальный фокусирующий наконечник на световоде, позволяющий при минимальной нагрузке на конъюнктиву и склеру фокусировать энергию на уровне цилиарного тела.

Работа проведена на 16 взрослых кроликах породы шиншилла массой 1,0–1,5 кг. Животных разделили на две группы по 8 особей в каждой. Кроликам 1-й группы операцию проводили по методике короткоимпульсного ожога с длительностью импульса 1 с и мощностью 1,6 Вт; 2-й группы – по методике длинноимпульсного ожога с экспозицией 2 с и мощностью 0,8 Вт. Неоперированные глаза в каждой из групп составили контрольную группу. Под ксилазиновым наркозом (0,1 мл на 1 кг массы тела) проводили циклокоагуляцию в 1,0–1,5 мм от лимба. Наносили 20–25 коагулятов с энергетическими параметрами, установленными экспериментально, но не превышающими согласно литературным данным 1,6 Дж, достаточными для теплового воздействия нужной степени [3]. Операцию заканчивали субконъюнктивальным введением дексаметазона.

При проведении циклокоагуляции в 1-й группе в 5 глазах (14 случаев) наблюдался симптом, указывающий на наличие гиперэффекта в зоне воздействия, – симптом «щелчка» [4, 5]. Причина возникновения этого феномена связана с быстрым нагреванием тка-

ней, которое ведет к преобразованию воды в пар при быстром увеличении объема вещества, что вызывает разрыв тканей с образованием ударной и звуковой волны [5]. Во 2-й группе при использовании большей экспозиции ни в одном случае подобного эффекта не отмечалось.

Феномен подтягивания зрачка, имевшийся на двух глазах (по одному в каждой группе) был связан с неточностью в расположении рабочего инструмента по отношению к венозной части цилиарного тела. Подобные явления имели место при смещении зоны воздействия ближе к корню радужки, чем и объяснялось ее натяжение в сторону ожога. После корректировки расположения зонда относительно лимба подобные явления в ходе операции в дальнейшем не наблюдались.

После полного купирования процессов воспаления, через 15–20 дней после проведения операции под ксилазиновым наркозом через парацентез в переднюю камеру интактного глаза (контрольного) и оперированного по одной из двух названных методик вводили 0,1 мл водорастворимого рентгенконтрастного вещества – 76%-ного раствора триамбаста. По истечении 1 ч животных забивали введением воздуха в краевую ушную вену, после чего проводили спиральную томографию оперированных глаз и глаз контроля с целью исследования распределения контрастного вещества внутри глаза. Спиральная томография проводилась на сканере SeleCT SP «Marconi» (США).

Результаты и их обсуждение. На сканограммах с толщиной среза 1,7 мм при получении сагиттальных срезов определялось накопление контраста в передней камере оперированных и контрольных глаз. В направлении физиологического (увеосклерального) пути оттока внутриглазной жидкости имелись явные различия в интенсивности накопления рентгенконтрастного вещества (рис. 1). Как видно из приведенных сканограмм, более интенсивное накопление контраста в зоне цилиарное тело–супрацилиарное пространство–супрахориоидальное пространство (обозначена овальной линией) наблюдалось в оперированных глазах, при этом в глазах, пролеченных по методике длинноимпульсного ожога, больше, чем по методу короткоимпульсного ожога. Наименьшее распространение имелось в глазах контроля.

Несмотря на очевидность различий в накоплении контрастного вещества в зоне цилиарное тело–супрацилиарное пространство в оперированных глазах и глазах контроля, мы сочли необходимым дополнить исследование на этапе постпроцессинга трехмерной (3D) реконструкцией изображения. В процес-

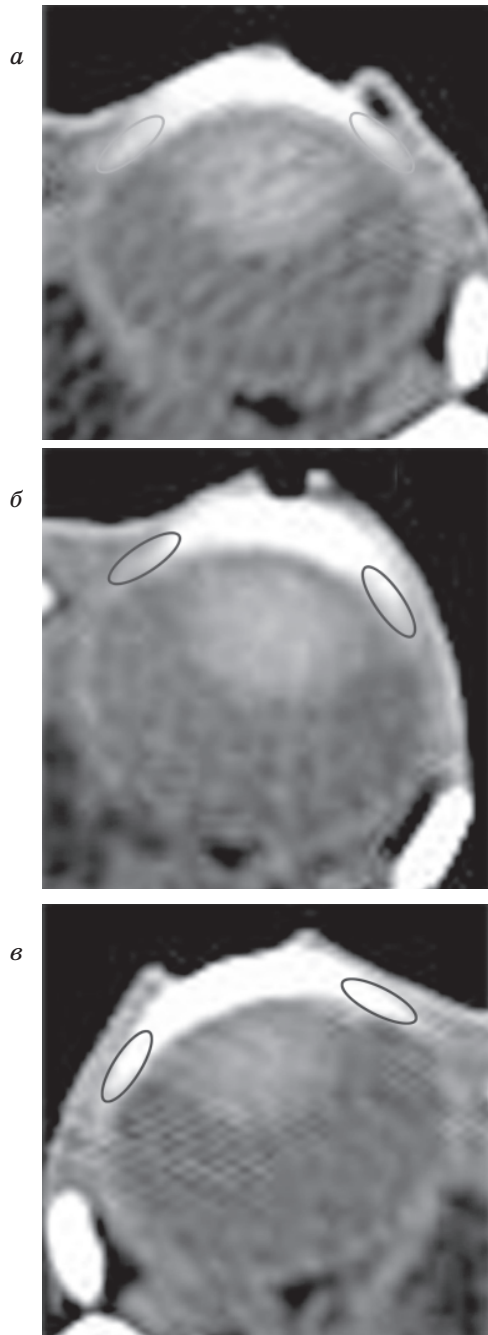


Рис. 1. Сканограмма глаза кролика.
Толщина среза 1,7 мм:

а – глаз контроля, б – прооперированный по методике короткоимпульсного ожога, в – длинноимпульсного ожога

се аппаратных преобразований были получены трехмерные изображения контрастного вещества, находящегося в передней камере глаза и по пути оттока внутриглазной жидкости из глаза. Пространство, заполненное контрастом, имело форму полусферы, свойственную передней камере. При этом отмечались различия в его накоплении за пределами передней камеры глаза.

На рис. 2 показано распространение контрастного вещества в 1-й группе, которую составили 8 глаз в исследовательской группе и 8 глаз в контрольной. Левый глаз прооперирован по методике короткоимпульсного ожога, правый глаз – контрольный. Значительных изменений в распространении рентгенконтрастного вещества в оперированных глазах, в сравнении с глазами контрольной группы, не наблюдалось, проекция корнеосклерального лимба обозначена круглой линией. Кости черепа сознательно оставлены на сканограмме и являлись ориентиром для схематического обозначения границ анатомических образований глаза.

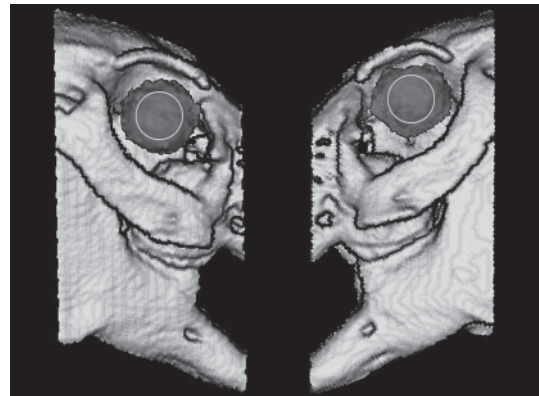


Рис. 2. Распространение контрастного вещества в 1-й группе

На рис. 3 показано распространение контрастного вещества во 2-й группе, которую также составили 8 глаз в исследовательской группе и 8 – в контрольной. Левый глаз прооперирован по методике длинноимпульсного ожога, правый глаз – контрольный. Распределение контраста в этой группе имело отличительные особенности. Особое внимание обращает на себя зона, находящаяся за корнеосклеральным лимбом (обозначена круглой линией), на участке цилиарное тело-супрацилиарное пространство, где имелось усиленное его накопление.

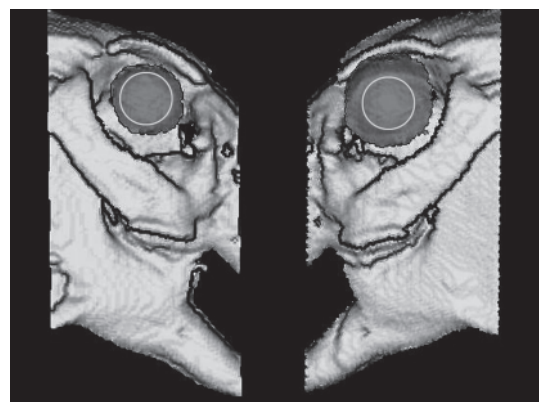


Рис. 3. Распространение контрастного вещества во 2-й группе

Благодаря большим возможностям программного обеспечения обработки полученной информации, рассчитали объем контрастного вещества, находящегося в передней камере и по пути увеосклерального оттока внутриглазной жидкости в зоне цилиарное тело–супрацилиарное пространство–супрахориоидальное пространство во всех исследуемых группах.

Наименьшее накопление контрастного вещества в исследуемой зоне оперированных глаз было у животных 1-й группы в сравнении с глазами в контроле ($p > 0,05$).

Выводы

1. При использовании методик лазерной циклокоагуляции с различной мощностью и длительностью импульса наблюдаются различная степень распространения и накопления рентгенконтрастного вещества в на-

правлении цилиарное тело–супрацилиарное пространство–супрахориоидальное пространство.

2. Операция по методике длинноимпульсного ожога стимулирует распространение и накопление рентгенконтрастного вещества в направлении физиологического увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости.

3. Воздействие по методике короткоимпульсного ожога существенно не влияет на накопление и распространение контраста по направлению цилиарное тело–супрацилиарное пространство–супрахориоидальное пространство.

4. В глазах, не подвергшихся лазерному воздействию, обнаружено минимальное распространение контрастного вещества в супрацилиарное и супрахориоидальное пространство.

Список литературы

1. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения. Рус. мед. журн. 2000; 1, 1: 14–15.
2. Ставицкая Т.В. Увеосклеральный отток и его роль в регуляции офтальмотонуса. Там же: 18–21.
3. Александрова Н.Н., Сапрыкин П.И. Морфологические изменения тканей глаз кроликов при трансконъюнктивально-склеральной циклокоагуляции излучением криптонового лазера, работающего в непрерывном режиме. Офтальмол. журн. 1990; 3: 301–303.
4. Качанов А.Б. Диодлазерная транссклеральная контактная циклокоагуляция в лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995: 6–7.
5. Бойко Э.В., Шишкин М.М., Березин Ю.Д. Диодный лазер в офтальмологической операционной. СПб., 2000: 16–17.

СТАН УВЕОСКЛЕРАЛЬНОГО ВІДТОКУ ПІСЛЯ ЛАЗЕРНОЇ ЦИКЛОКОАГУЛЯЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ю.В. Коваленко, В.Л. Мощенко

В експерименті вивчені зміни в стані увеосклерального відтоку після лазерної циклокоагуляції. Встановлено, що операція за методикою довгоімпульсного опіку стимулює відтік внутрішньоочної рідини по увеосклеральному шляху. При використанні методики короткоімпульсного опіку істотних змін у стані увеосклерального відтоку не виявлено.

Ключові слова: увеосклеральний відтік, діодний лазер, циклокоагуляція.

STATE OF UVEOSCLERAL OUTFLOW AFTER EXPERIMENTAL LASER CYCLOCOAGULATION

Yu.V. Kovalenko, V. L. Moschenko

The experiment was performed to study the state of uveoscleral outflow after laser cyclocoagulation. The study allowed to establish that long burn technique stimulated outflow of the aqueous humor through the uveoscleral pathway. The use of short burn technique did not produce any significant changes in the state of uveoscleral outflow.

Key words: uveoscleral outflow, diode laser, cyclocoagulation.

Поступила 17.01.05

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПОТОМСТВА КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИАНОБАКТЕРИЙ

*И.А. Тихая, Н.И. Горголь, И.В. Сорокина,
И.И. Яковцова, Е.А. Дмитриева*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучалось влияние питьевой воды, содержащей цианобактерии, на структурное состояние печени и почек потомства крыс. Данные эксперимента свидетельствуют, что цианобактерии оказывают гепато- и нефротоксическое действие, вызывая структурные изменения в тканях печени и почек. Отмечен дозозависимый эффект действия цианобактерий: структурные изменения наиболее выражены в группах крыс, получавших кипяченую воду с токсичной большой концентрации и некипяченую с токсичной большой концентрации.

Ключевые слова: цианобактерии, морфологическое исследование, печень, почки.

Проблема охраны материнства и детства является приоритетным направлением отечественного здравоохранения [1, 2]. Эпидемиологические данные подтверждают, что на течение и исход беременности и родов, а также состояние здоровья матери и новорожденного оказывают влияние такие факторы окружающей среды, как загрязненная вода, воздух, почва, продукты овоще- и животноводства в районах интенсивного загрязнения [3]. Нерациональная хозяйственная деятельность человека привела к тому, что экологический фактор в XXI в. стал решающим для выживания человечества [4, 5]. В настоящее время определен токсический эффект многих веществ, с которыми женщина контактирует на производстве, в быту [6–8]. В последние годы у биологов, экологов и врачей усилился интерес к изучению цианобактерий в связи с их способностью вырабатывать разнообразные биологически активные субстанции, обладающие токсическим действием [9–11]. В частности, имеются данные, свидетельствующие о гепато- и нефротоксичности цианобактерий [12, 13].

Целью исследования явилось изучение структурных изменений печени и почек потомства крыс, получавших во время беременности питьевую воду, содержащую цианобактерии.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 30 половозрелых крысах-самках линии Вистар массой 180–200 г, которые в течение 3 недель до спаривания и во время беременности через желудочный зонд получали по 1 мл воды, содержащей цианобактерии: животные 1-й группы – кипяченую воду с нетоксичной, с малой концентрацией цианобактерий – 50 г/м³ (МК-группа); 2-й – кипяченую воду с токсичной, с большой кон-

центрацией – 250 г/м³ (БК-группа); 3-й – некипяченую воду с нетоксичной, с малой концентрацией (МнК-группа); 4-й – некипяченую воду с токсичной, с большой концентрацией (БнК-группа). Контрольные животные (К-группа) получали дистиллированную воду. После завершения беременности потомство выводили из эксперимента. Для морфологического исследования из печени и почек новорожденных крысят вырезали кусочки, из которых после стандартной проводки и заливки в парафин изготавливали срезы толщиной 4–5х10⁻⁶ м. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, а также проводили PAS-реакцию. Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» (Япония).

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что в группе МК вены и капиллярные синусоиды печени характеризовались умеренно выраженной дилатацией и полнокровием. Цитоплазма гепатоцитов в отдельных клетках была слабо вакуолизирована, а PAS-реакция характеризовалась неравномерностью окрашивания цитоплазмы – от слабого диффузного до интенсивного глыбчатого. Встречались немногочисленные гепатоциты с пикнотичными ядрами, единичные апоптотные тельца и полиплоидные гепатоциты.

В почках на фоне незрелости (в большом количестве определялись клубочки эмбрионального типа) обнаруживалось неравномерное полнокровие сосудов. Просветы проксимальных канальцев содержали скопления гомогенных эозинофильных масс, цитоплазма эпителия канальцев характеризовалась зернистостью, в ядрах отдельных клеток отмечались дегенеративные изменения в виде кариолизиса.

В группе БК в части наблюдений обнаруживались умеренно выраженная дискомплексация печеночных балок в результате отека стромы, выраженное полнокровие сосудов, набухание сосудистых базальных мембран. Цитоплазма отдельных гепатоцитов, как и в предыдущей группе, характеризовалась слабо выраженной вакуолизацией и снижением интенсивности PAS-реакции, что свидетельствовало об ослаблении гликогенообразующей функции печени. Постоянно обнаруживались апоптозные тельца и редко – полиплоидные гепатоциты. Отмечалась гиперплазия купферовых клеток, цитоплазма которых интенсивно PAS-позитивна, что свидетельствовало об их высокой функциональной активности.

Эпителий почечных канальцев характеризовался зернистостью цитоплазмы, в части наблюдений имела место гидропическая дистрофия эпителиоцитов. Со стороны ядер отмечались изменения в виде кариолизиса. При PAS-реакции базальные мембраны канальцев характеризовались нечеткостью.

В группе МнК во всех наблюдениях отмечалась дискомплексация гепатоцитов. Наряду с отеком интерстиция, полнокровием сосудов и стазами нередко обнаруживались периваскулярные кровоизлияния, иногда значительные. Субэндотелиальные базальные мембраны характеризовались набуханием, неравномерностью PAS-окрашивания. Цитоплазма гепатоцитов в различной степени вакуолизирована, вплоть до развития баллонной дистрофии. PAS-реакция показала слабое неравномерное окрашивание цитоплазмы гепатоцитов. Возрастала частота обнаружения апоптозных телец. Полиплоидные гепатоциты обнаруживались крайне редко, что свидетельствовало о снижении митотической активности печени. В большом количестве обнаруживались купферовы клетки с PAS-позитивной цитоплазмой.

В почках, наряду с изменениями, описанными в предыдущих группах, обнаруживались признаки баллонизации цитоплазмы эпителия.

В группе БнК во всех наблюдениях на фоне дискомплексации гепатоцитов, дисциркуляторных изменений и периваскулярных кровоизлияний определялись клетки в состоянии тяжелой гидропической дистрофии вплоть до баллонизации клеток, а также гепатоциты с признаками цитолиза (рис. 1). Содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов по сравнению с предыдущими группами еще более заметно снижалось, вплоть до полного исчезновения. В большом количестве регистрировались апоптозные тельца и многоядерные гепатоциты. Обнаруживались

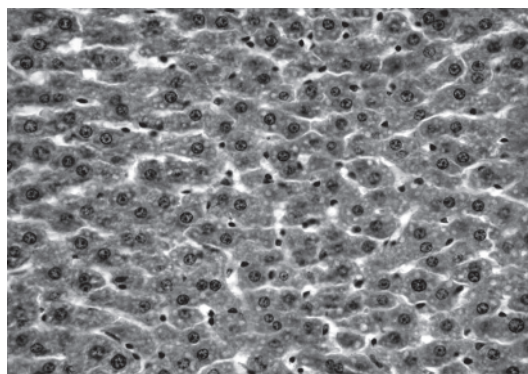


Рис. 1. Гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии, а также клетки с признаками цитолиза на фоне выраженных дисциркуляторных изменений. Группа БнК. Окраска по ван Гизон, х 200

гиперплазированные купферовы клетки, в которых определялись мелкоглыбчатые скопления липофусцина, наличие которого свидетельствует о нарушении окислительных процессов и истощении антиоксидантной системы, снижающей потребность тканей в кислороде.

В почках обнаруживались выраженные дистрофические изменения эпителия почечных канальцев и признаки очагового некроза с явлениями тубулорексиса (рис. 2). Изменения в печени и почках носили дозозависимый характер и были максимально выражены в группе БнК.

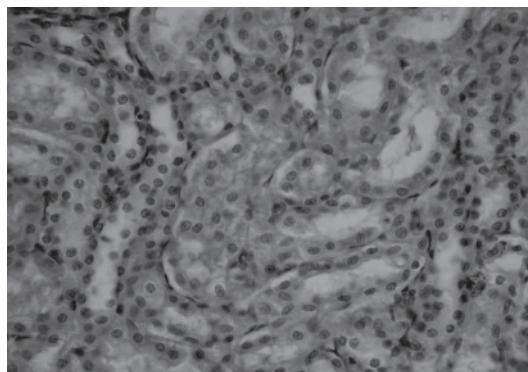


Рис. 2. Выраженные дистрофические изменения эпителия почечных канальцев и признаки очагового некроза с явлениями тубулорексиса. Группа БнК. Окраска гематоксилином и эозином, х 200

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что поражение печени и почек потомства крыс характеризовалось развитием дисциркуляторных расстройств, снижением окислительных процессов, дистрофическими и некротическими изменениями паренхиматозных элементов, снижением гликогенообразующей и митотической функций печени. Поражение почек носило дистрофический характер с поражением ту-

булярного компонента: изменения эпителия канальцев характеризовались умеренной и выраженной вакуолизацией, а в некоторых наблюдениях – картиной цитолиза и некро-нефроза. И в печени, и в почках изменения были дозозависимыми.

Выводы

Структурные изменения печени и почек потомства крыс, употреблявших во время

беременности воду, содержащую цианобактерии, носят дозозависимый характер и усиливаются при увеличении концентрации водорослей в питьевой воде.

Поражение печени и почек носило дистрофический и некробиотический характер и сочеталось с расстройствами кровообращения и снижением окислительных процессов в тканях.

Список литературы

1. Сердюк А.М., Венцьковський Б.М., Чухніна І.П. Організаційні і медичні аспекти антенатальної охорони плода. Педіатр., акуш. і гінекол. 1990; 1: 33–34.
2. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Бариляк І.Р. та ін. Народжуваність в містах України. Педіатр., акуш. і гінекол. 1996; 4: 58–62.
3. Трахтенберг І.М., Вашкулат М.П., Костенко А.І. Принципи токсиколого-гігієнічної оцінки і класифікації відходів хімічного походження. Довкілля та здоров'я 2002; 4: 28–32.
4. Губарева Л.І. Экологический стресс. Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. 448 с.
5. Какура І.В. Радіаційні фактори екологічної безпеки. Довкілля та здоров'я 2002; 4: 39–41.
6. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии. Журнал акушерства и женских болезней 2003; ЛП, 2: 4–10.
7. Беженарь В.Ф., Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. и др. Анализ комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин. Журнал акушерства и женских болезней 2003; ЛП, 2: 35–46.
8. Сивочалова О.В., Дуева Л.А., Голованева Г.В. Иммунологические показатели влияния техногенных нагрузок окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни. Журнал акушерства и женских болезней 2003; ЛП, 2: 72–76.
9. Дембицкий В.М., Шкроб И., Гоу И.В. Дикарбоновые и жирные кислоты цианобактерий рода *Aphanizomenon*. Биохимия 2001; 66, 1: 92–97.
10. Кармайл В.В., Чернаенко В.М., Эванс В. Циклические пептидные гепатотоксины из пресноводных цианобактерий (сине-зеленых водорослей), собранных в цветущих водоемах Украины и европейской части России. Докл. РАН 1993; 5: 659–661.
11. Fitzgerald D.J., Burch M.D., Cunliffe D.A. Development of health alerts for cyanobacteria and related toxins in drinking water in South Australia. Environ. Toxicol. (Environ. toxicol. and water qual.) 1999; 14, 1: 203–209.
12. Falconer I.R., Hardy S.J., Humpage A.R. et al. Hepatic and renal toxicity of the blue-green alga (*Cyanobacterium*) *Cylindrospermopsis raciborskii* in male albino mice. Environ. Toxicol. (Environ. toxicol. and water qual.) 1999; 14, 1: 143–150.
13. Nordstoga R., Underdal B., Skulberg O.M. Protacted toxic effects by saline extracts of *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanophyceae/Cyanobacteria). Aquat. Toxicol. 1999; 46, 3–4: 269–278.

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ І НИРОК НАЩАДКІВ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЦІАНОБАКТЕРІЙ

І.А. Туха, Н.І. Горголь, І.В. Сорокіна, І.І. Яковцова, О.О. Дмитрієва

Вивчався вплив питної води, що містить ціанобактерії, на структурний стан печінки і нирок нащадків щурів. Дані експерименту свідчать, що ціанобактерії мають гепато- та нефротоксичну дію, викликають структурні зміни в тканинах печінки та нирок. Виявлено дозозалежний ефект дії ціанобактерій: структурні зміни найбільш суттєво виражені в групах щурів, що одержували кип'ячену воду з токсичною великою концентрацією та некип'ячену воду з токсичною великою концентрацією.

Ключові слова: ціанобактерії, морфологічне дослідження, печінка, нирки.

STRUCTURAL CHANGES OF THE LIVER AND KIDNEYS OF THE POSTERITY OF THE RATS UNDER INFLUENCE OF CYANOBACTERIUM

I.A. Tikhaya, N.I. Gorgol, I.V. Sorokina, I.I. Yakovtsova, O.O. Dmitrieva

The influence of drinking water containing blue-green alga (*Cyanobacterium*) on the structural condition of the liver and kidneys of the posterity of the experimental animals was studied. The data of experiment testify, that *Cyanobacterium* causes changes in structural of the liver and kidneys. These changes depend on the dose of *Cyanobacterium*. The structural changes are most expressed in BK and BNK groups.

Key words: cyanobacterium, morphological changes, liver, kidneys.

Поступила 16.11.04

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ЧЕТВЕРТИННИХ ПОХІДНИХ СОЛЕЙ ХІНОЛІНІЮ

Т.О. Пасічник

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

Вивчена протимікробна активність 65 четвертинних похідних солей хінолінію, що містять диметиланіліновий фрагмент. Відмічена більш виражена активність хінолінієвих сполук щодо грампозитивних бактерій і кандид. Встановлена залежність «активність–структура» у більшості похідних хінолінію нового синтезу.

Ключові слова: четвертинні солі хінолінію, мікроорганізми, протимікробна активність.

Арсенал протимікробних засобів, які використовуються сьогодні в медицині і ветеринарії, далеко не повністю задовольняє потребу в них, тому проблема пошуку та створення більш ефективних профілактичних і лікувальних препаратів, антисептиків і дезінфектантів сьогодні вельми актуальна [1–4]. Четвертинні похідні солей хінолінію синтезовані і охарактеризовані з фізико-хімічної точки зору на кафедрі органічної хімії Буковинського державного університету ім. Ю. Федьковича. Досліджувані сполуки являють собою дрібнокристалічні різнокольорові порошки з високою температурою плавлення.

Метою даного дослідження було вивчення протимікробної активності четвертинних похідних солей хінолінію.

Матеріал і методи. Вивчення протимікробної дії четвертинних похідних хінолінію виконано згідно з сучасними вимогами Державної фармакопеї України [5]. Методом серійних розведень в твердих і рідких поживних середовищах вивчено протимікробну активність хімічних сполук щодо стандартних штамів мікроорганізмів (*Staph. aureus* 209-P, *E. coli* 365, *B. proteus vulgaris* 409, *Ps. aeruginosa* 128, *B. fragilis* 196, *C. diphtheriae* PW-8, *Candida albicans* 688).

Результати та їх обговорення. Вміщуючи хлорчетвертинні солі хінолінію, що включають залишок диметиланіліну, виявили досить виражену активність у відношенні грампозитивних бактерій і грибів (мінімальні інгібуючі ріст мікробів концентрації знаходяться в межах від 0,25 до 31,2 мкг/мл). Вплив їх на ентеробактерії і псевдомонади менш виражений (ріст кишкової палички затримується сполуками в дозах 31,2–250,0 мкг/мл, протеїв і синьогнійної палички – теж у дозах 31,2–250,0 мкг/мл); корінебактерії і неспорові анаероби виявили помірну чутливість до хлорвмісних четвертинних солей хінолінію (мінімальна концентрація, що затримуєть-

ся, МЗК, – від 1,0 до 62,5 мкг/мл). У таблиці наведені дані щодо впливу зазначених сполук на випробувані музейні штами мікроорганізмів. При зіставленні структури і протимікробної дії хлорвмісних четвертинних солей хінолінію, що містять залишок диметиланіліну, чітко простежується підвищення їх активності у відношенні стафілококів, корінебактерій і кандид за подовженням вуглеводного ланцюга замісника біля гетероатом азоту, що особливо помітно у сполук під шифром 5–12.

2- і 4-стирилхінолінієві солі виявилися досить активними у відношенні стафілококів, корінебактерій і дріжджоподібних грибів (МЗК у межах від 0,12 до 31,2 мкг/мл). Більш виражений вплив на грампозитивні мікроорганізми мають похідні хінальдинію (сполуки 13–24) і лепідинію (сполуки 30–57) у порівнянні з заміщеними біля атома азоту хінолінового ядра диметиламіностирилхінолінієвими похідними (сполуки 25–29), при цьому встановлена деяка залежність ступеня протимікробної активності солей стирилхінолінію від довжини вуглеводного ланцюга алкільного замісника. Грамнегативні бактерії виявилися більш чутливими до хлор- і йодвмісних 2(4)-стирилхінолінієвих солей, ніж до відповідних бромідів. Не встановлено чіткої залежності ступеня впливу сполук на синьогнійну паличку і протеї від структури стирилхінолінієвих похідних, хоча протибактеріальна активність їх коливається в значних межах (від 15,6 до 500,0 мкг/мл).

Четвертинні солі стирилхінолінію в ряді випадків виявилися досить активними у відношенні грампозитивних бактерій і грибів. Так, 1-феніл-4-біс-2, 2 (п-диметиламінофеніл) ацетил хіноліній бромід (сполука 65) у дозі 0,12 мкг/мл затримував ріст стафілококів і згубно впливав на кандиди в концентрації 2,0 мкг/мл. Чітко простежується зв'язок протимікробної активності в ряді випробува-

Протимікробна активність четвертинних солей хіноліну, вміщуючих залишок диметиланіліну, 2- та 4-диметиламіностирилхіноліну, стирилхіноліну

Шифр хімічної сполуки	Мінімальна затримуюча ріст мікроорганізмів концентрація, мкг/мл						
	Staph. aureus 209 p	E. coli 365	B. proteus vulg. 409	Ps. aeruginosa 128	B. fragilis 136	C. diphtheriae PW-8	Candida albicans 688
<i>Хінолін, що вміщує залишок диметиланіліну</i>							
1	2,0	31,2	31,2	62,5	7,8	3,9	3,9
2	0,5	125,0	62,5	62,5	7,8	3,9	15,6
3	15,6	125,0	125,0	125,0	15,6	7,8	31,2
4	2,0	62,5	125,0	125,0	15,6	15,6	3,9
5	1,0	62,5	125,0	250,0	15,6	15,6	3,9
6	0,5	62,5	62,5	62,5	3,9	15,6	3,9
7	0,5	125,0	125,0	125,0	2,0	3,9	7,8
8	0,5	250,0	500,0	250,0	2,0	2,0	2,0
9	0,25	125,0	125,0	250,0	3,9	3,9	0,25
10	1,0	62,5	62,5	125,0	3,9	3,5	1,0
11	0,25	62,5	125,0	500,0	15,6	15,6	0,25
12	0,25	125,0	125,0	500,0	15,6	15,6	1,0
<i>2- та 4-диметиламіностирилхінолін</i>							
13	2,0	7,8	125,0	62,5	15,6	7,8	2,0
14	0,125	7,8	250,0	62,5	15,6	7,8	3,9
15	0,5	31,2	250,0	125,0	15,6	7,8	7,8
16	2,0	31,2	250,0	125,0	31,2	15,6	7,8
17	0,25	31,2	125,0	125,0	31,2	15,6	7,8
18	3,9	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	7,8
19	7,8	125,0	500,0	125,0	31,2	15,6	7,8
20	0,5	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6	7,8
21	0,25	62,5	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6
22	0,12	7,8	31,2	31,2	7,8	3,9	1,0
23	0,25	7,8	31,2	62,5	15,6	7,8	7,6
24	0,25	7,8	62,5	125,0	15,6	7,8	3,9
25	3,9	15,6	125,0	125,0	3,9	7,8	3,9
26	3,9	31,2	125,0	125,0	62,5	7,8	15,6
27	7,8	250,0	125,0	125,0	31,2	7,8	15,6
28	7,8	250,0	250,0	250,0	62,5	15,6	31,2
29	7,8	62,5	250,0	500,0	31,2	15,6	31,2
30	2,0	125,0	500,0	500,0	62,5	15,6	31,2
31	0,5	125,0	500,0	250,0	62,5	15,6	31,2
32	0,5	62,5	62,5	125,0	15,6	7,8	2,0
33	1,0	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6	3,9
34	1,0	62,5	125,0	62,5	7,8	15,6	2,0
35	1,0	62,5	125,0	62,5	7,8	7,8	2,0
36	0,25	31,2	62,5	62,5	31,2	15,6	2,0
37	2,0	125,0	250,0	125,0	31,2	15,6	2,0
38	2,0	125,0	250,0	125,0	31,2	15,6	3,9
39	3,9	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	0,5
40	3,9	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	7,8
41	3,9	62,5	125,0	250,0	31,2	7,8	3,9
42	0,25	62,5	31,2	62,5	62,5	15,6	2,0
43	0,25	31,2	62,5	62,5	31,2	3,9	1,0
44	7,8	250,0	500,0	250,0	31,2	15,6	2,0
45	15,6	500,0	500,0	500,0	31,2	15,6	2,0
46	0,25	125,0	125,0	250,0	31,2	7,8	3,9
47	0,25	125,0	125,0	125,0	15,6	7,8	0,5
48	1,0	62,5	125,0	125,0	15,6	7,8	0,5
49	1,0	62,5	125,0	125,0	15,6	7,8	2,0
50	1,0	62,5	62,5	62,5	7,8	3,9	2,0
51	1,0	62,5	125,0	62,5	15,6	7,8	2,0
52	3,9	62,5	125,0	62,5	15,6	7,8	2,0

Продовження таблиці

Шифр хімічної сполуки	Мінімальна затримуюча ріст мікроорганізмів концентрація, мкг/мл						
	Staph. aureus 209 p	E. coli 365	B. proteus vulg. 409	Ps. aeruginosa 128	B. fragilis 136	C. diphtheriae PW-8	Candida albicans 688
<i>Стирилхіноліній</i>							
53	3,9	500,0	250,0	500,0	15,6	7,8	15,6
54	31,2	250,0	250,0	250,0	31,2	15,6	62,5
55	7,8	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	62,5
56	3,9	250,0	125,0	250,0	31,2	31,2	1,0
57	500,0	500,0	250,0	250,0	31,2	31,2	125,0
58	62,5	62,5	62,5	250,0	15,6	31,2	15,6
59	31,2	250,0	500,0	500,0	15,6	31,2	125,0
60	3,9	125,0	62,5	62,5	7,8	3,9	1,0
61	31,2	250,0	500,0	500,0	31,2	31,2	125,0
62	15,6	500,0	500,0	500,0	31,2	31,2	125,0
63	500,0	500,0	500,0	1000,0	125,0	31,2	62,5
64	500,0	500,0	1000,0	1000,0	125,0	31,2	31,2
65	1,0	250,0	250,0	500,0	31,2	31,2	15,6

них сполук від характеру анелірованих кілець. Так, більш виражена протистафілокова і протикандидозна дія виявилась у сполук 55, 56, 63 і 64, які містять о-тіофеніленове кільце, у порівнянні зі сполуками 57, 58 і 62, що вміщують у молекулі о-феніленове кільце. Досить цікавим, на наш погляд, є факт приблизно однакової активності у відношенні грампозитивних і грамотригативних мікроорганізмів 3-(п-диметиламіностирил) піридо- [3, 2, 1-j, k] карбозолій хлориду (сполука 58). Цілком ймовірно, що підвищення ступеня протимікробної дії в цьому випадку пов'язане з наявністю в якості замісника в положенні R 4 ацетильної групи (варто порівняти з активністю сполук 59 і 61, які містять водень у положенні 3 хінолінового ядра).

Оцінюючи в цілому спектр та рівні протимікробної активності четвертинних похід-

них хінолінію, варто відмітити їх виражений вплив на грампозитивні бактерії і гриби. В деякій мірі дія вивчених сполук на ентеробактерії нижча та при цьому все ж достатня для порівняння з протимікробними засобами, які широко використовуються в клінічній практиці. Результати проведених досліджень вказують на можливість розробки на основі четвертинних похідних хінолінію ефективних протимікробних засобів, що узгоджується з поглядами авторів [5–7].

Для оцінки реальної перспективи розробки на основі четвертинних похідних хінолінію протимікробних препаратів необхідно розширити вивчення спектра дії найбільш активних з них щодо музейних і клінічних штабів збудників інфекційних і гнійно-запальних захворювань, а також визначити параметри токсичності.

Список літератури

1. Палій І.Г. Сучасні аспекти профілактичної і терапевтичної антисептики та хіміотерапії. Інфекц. хвороби. Тернопіль, 1995; 1: 36–38.
2. Гудзь О.В. Зв'язок між хімічною будовою та протимікробною активністю ПАР. Матеріали симпозиуму «Синтез, експериментальне вивчення та клінічне застосування четвертинних амонієвих сполук». Чернівці, 1995: 21–24.
3. Groschol D., Kramer A., Krasilnicov A.P. Antiseptics and disinfection. Zbl. Hyg. Umweltmedium 1988; 3: 526–532.
4. Kramer A., Groschel D., Hingst H., Rotter W., Wenffen W. Decamethoxin. Klinische Antiseptik. Berlin: Heidelberg, 1998; 6: 450–468.
5. Державна фармакопея України. К., 2001. 420 с.
6. Перепичка М.П. Противомикробная активность и биологическое действие новых азот- и железосодержащих соединений, включающих хинолиновые и ферроценовые фрагменты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1990. 121 с.
7. Присяжнюк П.В., Патратий В.К., Проданчук Н.Г. Синтез и противомикробные свойства некоторых производных хинолина. Хим. фарм. журн. 1998; 4: 440–444.

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СОЛЕЙ ХИНОЛИНИЯ Т.О. Пасичник

Изучена противомикробная активность 65 четвертичных солей хинолиния, содержащих диметиланилиновый фрагмент. Отмечена более выраженная активность зависимости хинолиновых со-

единений в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и кандид. Установлена зависимость «активность–структура» у большинства производных хинолиния нового синтеза.

Ключевые слова: четвертичные соли хинолиния, микроорганизмы, противомикробная активность.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY NEW 4-ED DERIVATIVE SALTS OF QUINOLINIUM

T.O. Pasichnik

The antimicrobial activity 65 4-ed of derivative salts of quinolinium, which contain of dymethylaniline fragment, is determined. The activity quinolinium of connections grampositive to bacteria and candida is more expressed. The dependence «activity–structure» at the majority derivative quinolinium of new synthesis is determined.

Key words: 4-ed salt of quinolinium, microorganisms, antimicrobial activity.

Поступила 02.11.04

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІТОПРЕПАРАТУ «АЛЬТАН» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КЛЕБСІЄЛЬОЗІ

Н.А. Рикало

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Вивчено ефективність фітопрепарату «Альтан» на експериментальній моделі клебсієльозного гастроентероколіту у 40 неімбредних щурів-сисунів. Встановлено, що альтан в дозі 1,0–2,5 мг/кг на добу виявляє бактеріостатичну дію, а в дозі 5,0–20,0 мг/кг на добу – бактерицидну дію відносно *K. pneumoniae*. Доведена антидисбіотична активність альтану по відношенню до автохтонної мікрофлори кишечника, оскільки при його застосуванні, навіть у дозі 10,0–20,0 мг/кг на добу, кількість повноцінної кишкової палички, біфідобактерій не знижується.

Ключові слова: альтан, експериментальний клебсієльоз, мікрофлора кишечника.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, лікування гострих кишкових інфекцій (ГКІ) залишається однією з найбільш складних проблем інфектології [1–3]. Це пов'язано, передусім, з наростаючою антибіотикорезистентністю збудників, а також з розвитком ряду побічних реакцій при застосуванні антибіотиків [1–4]. У зв'язку з цим виникла нагальна потреба в нових антимікробних препаратах для лікування ГКІ, обумовлених як патогенними, так і умовно-патогенними мікроорганізмами, які б мали широкий спектр антимікробної активності та забезпечували санацію організму від збудника [2–7].

Останнім часом зростає інтерес до лікарських засобів на основі біологічно активних сполук рослинного походження. Ці препарати є менш токсичними, до них не розвивається стійкість мікроорганізмів, тому вони можуть використовуватися протягом тривалого часу [4]. Альтан (Altanum) – вітчизняний фітопрепарат, що являє собою очищений екстракт з вільхи клейкої та сірої родини березових. Препарат має противиразкову, репаративну, протизапальну, антиоксидантну дію, а також може проявляти анти-

мікробну активність завдяки дії дубильних речовин. За даними [4, 5, 8], альтан пригнічує ріст музейних штамів *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. aureus*, *E. aerogenes* та *C. diversus*. Нами *in vitro* доведено потужну антимікробну активність препарату щодо клінічних збудників кишкових інфекцій, а саме *S. typhimurium*, *Sh. flexneri*, *Sh. sonne*, *Ps. aeruginosa*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *E. aerogenes*, *K. oxytoca*, *S. aureus*, *E. cloacae*, виділених у дітей, хворих на ГКІ [6]. При цьому встановлено, що препарат не пригнічує ріст нормальної мікрофлори кишечника (*L. acidophilus* та *E. coli*). Проте в літературі поки що відсутні дані стосовно терапевтичних доз альтану для лікування ГКІ у дітей.

Тому метою нашого дослідження стало вивчення ефективності шлунковорозчинних таблеток альтану при експериментальному клебсієльозі у щурів-сисунів для обґрунтування вибору ефективної лікувальної дози.

Матеріал і методи. Хіміотерапевтичну активність альтану вивчали на моделі гастроінтестинальної форми клебсієльозу у білих неімбредних щурів-сисунів масою 15–20 г. Гастроентероколіт викликали внутрішньо-

шлунковим введенням ЛД₅₀ (0,2 мл зависі культури, що містить 1015 мікробних тіл в 1,0 мл) клінічного штаму *K. pneumoniae*, виділеного від дітей, хворих на клебсієльоз.

Усі піддослідні тварини були поділені на три групи: основну, порівняння та контрольну. До основної групи увійшло 40 тварин, яким через 2 год після інфікування інтрагастрально вводили альтан у вигляді водної суспензії, один раз на добу. В залежності від дози введеного препарату щури основної групи були розподілені на 5 підгруп, по 8 тварин у кожній. Тваринам 1-ї підгрупи альтан вводили з розрахунку 1,0 мг/кг маси тіла на добу, щурам 2, 3, 4 та 5-ї підгруп – відповідно 2,5; 5,0; 10,0 та 20,0 мг/кг на добу. Курс лікування складав 14 днів. Щурам групи порівняння (20 тварин) через 2 год після інфікування вводили 0,9%-вий розчин NaCl в кількості 0,5 мл/добу. Контрольну групу склали 20 здорових щурів-сисунів відповідної маси та віку. Щурів виводили з експерименту шляхом гільйотинування. За тваринами, що вижили при гастроентероколіті, продовжували спостереження протягом 1 міс.

Ефективність альтану оцінювали за нормалізацією клінічного стану, сумарною тривалістю життя піддослідних тварин, а також за результатами бактеріологічних досліджень випорожнень, органів і тканин (тонкий і товстий кишечник, печінка, селезінка, нирки, мозок). Мікробіологічне дослідження здійснювали тваринам усіх підгруп через 24 год від початку експерименту, а також через 3, 5, 7, 12 та 19 (через 5 днів після відміни альтану) діб. Бактеріологічне дослідження проводили згідно з Наказом МЗ СРСР № 535 «Про уніфікацію бактеріологічних методів дослідження для діагностики в інфекційних лікарняних закладах» (1985). Дослідження мікрофлори випорожнень на дисбактеріоз проводили загальноприйнятим методом [9].

Результати та їх обговорення. Аналіз клінічної симптоматики показав, що при лікуван-

ні тварин водною суспензією альтану прослідковується чітка залежність «доза–ефект»: із збільшенням дози препарату клінічна симптоматика зменшується, процес одужання настає швидше. Так, при лікуванні альтаном в дозі 1 мг/кг на добу смертність піддослідних тварин становила 62,5%, у дозі 2,5 мг/кг на добу – 37,5%, тоді як при введенні препарату в дозі 5,0; 10,0 та 20,0 мг/кг на добу жодна тварина не пала (табл. 1).

Порівняльний аналіз дії різних доз альтану показав, що навіть через 24 год від початку лікування у тварин основної групи реєстрували достовірне зменшення рівня обсіменіння випорожнень *K. pneumoniae*, а також менш виражені порушення з боку облігатної ланки у порівнянні з тваринами, які не отримували досліджуваній препарат (табл. 2).

На 3-й день експерименту у тварин, які отримували альтан в дозі 1,0 мг/кг на добу, кількість біфідобактерій складала $(5,57 \pm 0,25)$ lg КУО/г, кількість лактобактерій – $(4,76 \pm 0,26)$ lg КУО/г ($p < 0,05$). Із збільшенням дози препарату кількість нормальної мікрофлори зростала. Так, при застосуванні альтану в дозі 2,5 мг/кг на добу кількість біфідобактерій збільшувалась і становила $(6,60 \pm 0,32)$ lg КУО/г ($p < 0,05$), лактобактерій – $(6,32 \pm 0,36)$ lg КУО/г. У тварин, що отримували вдвічі більшу дозу препарату, рівень біфідо- та лактобактерій зростав і складав відповідно $(7,15 \pm 0,25)$ і $(6,47 \pm 0,32)$ lg КУО/г ($p < 0,05$). Найбільшу кількість нормальної мікрофлори кишечника було зареєстровано при введенні альтану в дозах 10,0 та 20,0 мг/кг на добу: кількість біфідобактерій становила відповідно $(7,24 \pm 0,13)$ та $(8,11 \pm 0,18)$ lg КУО/г ($p < 0,05$), лактобактерій – $(6,78 \pm 0,26)$ та $(7,08 \pm 0,34)$ lg КУО/г ($p < 0,05$), табл. 2.

Масивність виділення із фекалій *K. pneumoniae* також чітко залежить від дози препарату: у тварин 1-ї підгрупи, які отримували альтан в дозі 1,0 мг/кг на добу, на 3-й

Таблиця 1. Результати лікування тварин з клебсієльозним гастроентероколітом за допомогою шлунковорозчинних таблеток альтану

Доза альтану, мг/кг на добу	Кількість тварин	Кількість тварин з тривалістю життя, діб					Вижило	Загило	Сумарна тривалість життя	
		1	2	3	7	19			абс.	%
1,0	8	8	5	3	3	3	3	5	64/152	37,5
2,5	8	8	6	5	5	5	5	3	99/152	62,5
5,0	8	8	8	8	8	8	8	0	152/152	100
10,0	8	8	8	8	8	8	8	0	152/152	100
20,0	8	8	8	8	8	8	8	0	152/152	100
Група порівняння	20	20	10	2	0	0	0	20	32/380	0
Контрольна група	20	20	20	20	20	20	20	0	380/380	100

Таблиця 2. Зміна видового та кількісного складу порожнинної мікрофлори (lg КУО/г) товстої кишки у білих щурів-сисунів з експериментальним клебсієльозом при лікуванні різними дозами альтану

Мікро-флора	Доба спостереження	Контроль-на група (n=20)	Група порівняння (n=20)	Основна група				
				1-ша підгрупа (n=8)	2-га підгрупа (n=8)	3-тя підгрупа (n=8)	4-та підгрупа (n=8)	5-та підгрупа (n=8)
				Доза альтану, мг/кг на добу				
				1,0	2,5	5,0	10,0	20,0
Біфідо-бактерії	1-ша	8,96±0,34	6,82±0,42*	7,74±0,36 * (8)	7,90±0,27 * (8)	7,93±0,19 * [#] (8)	8,18±0,15 [#] (8)	8,07±0,17 [#] (8)
	3-тя		4,42±0,44*	5,57±0,25 * ^{#2,3,4,5} (3)	6,60±0,32 * ^{#1,4,5} (5)	7,15±0,25 * ^{#1,5} (8)	7,24±0,13 * ^{#1,2,5} (8)	8,11±0,18 * ^{#1,2,3,4} (8)
	7-ма		—	7,32±0,17 * ^{#2,3,4,5} (3)	8,02±0,22 ¹ (5)	8,16±0,23 ¹ (8)	8,12±0,12 ¹ (8)	8,22±0,16 ¹ (8)
	19-та		—	8,09±0,46 ⁵ (3)	8,14±0,17 (5)	8,54±0,28 (8)	8,24±0,21 (8)	8,68±0,29 ¹ (8)
Лакто-бактерії	1-ша	7,86±0,22	5,22±0,26*	7,08±0,24 * [#] (8)	7,14±0,34 [#] (8)	7,15±0,18 * [#] (8)	7,08±0,15 * [#] (8)	7,12±0,19 * [#] (8)
	3-тя		4,15±0,34*	4,76±0,26 * ^{#2,3,4,5} (3)	6,32±0,36 * ^{#1,5} (5)	6,47±0,32 * ^{#1} (8)	6,78±0,26 * ^{#1} (8)	7,08±0,34 * ^{#1,2} (8)
	7-ма		—	6,17±0,35 * ^{#2,3,4,5} (3)	7,18±0,19 ¹ (5)	7,32±0,31 ¹ (8)	7,22±0,22 ¹ (8)	7,56±0,21 ¹ (8)
	19-та		—	7,11±0,27 ^{3,4,5} (3)	7,24±0,15 ^{3,4,5} (5)	7,68±0,14 ^{1,2} (8)	7,86±0,16 ^{1,2} (8)	7,92±0,17 ^{1,2} (8)
E. coli	1-ша	8,12±0,20	7,12±0,37*	7,64±0,24 ⁴ (8)	7,92±0,30 (8)	8,04±0,12 [#] (8)	8,03±0,13 ^{#1} (8)	7,49±0,34 (8)
	3-тя		5,86±0,29*	6,81±0,18 * ^{#2,3,5} (3)	7,62±0,16 ^{#1,3} (5)	8,19±0,23 ^{#1,2,4} (8)	6,82±0,34 * ^{#3,5} (8)	7,60±0,25 * ^{#1,4} (8)
	7-ма		—	7,14±0,16 * ^{#2,3,5} (3)	8,24±0,35 ¹ (5)	8,40±0,26 ¹ (8)	7,18±0,86 (8)	8,69±0,16 ¹ (8)
	19-та		—	7,45±0,22 ^{3,5} (3)	7,34±0,28 ^{3,5} (5)	8,47±0,14 ^{1,2,4} (8)	7,78±0,11 ³ (8)	8,04±0,12 ^{1,2} (8)
K. pneumoniae	1-ша	0	9,53±0,17	9,39±0,27 ^{2,3,4,5} (8)	8,84±0,11 ^{#1,3,4,5} (8)	8,18±0,22 ^{#1,2,4} (8)	7,15±0,24 ^{#1,2,3,5} (8)	7,89±0,16 ^{#1,2,4} (8)
	3-тя		11,78±0,35	8,60±0,24 * ^{#2,3,4,5} (3)	7,60±0,22 ^{#1,3,4,5} (5)	6,56±0,24 ^{#1,2,5} (8)	6,41±0,18 ^{#1,2,5} (8)	5,26±0,21 ^{#1,2,3,4} (8)
	7-ма		—	7,12±0,16 ^{2,3,4,5} (3)	6,45±0,10 ^{1,3,4,5} (5)	5,24±0,15 ^{1,2,4,5} (8)	4,12±0,25 ^{1,2,3,5} (8)	3,71±0,09 ^{1,2,3,4} (8)
	19-та		—	5,45±0,37 ² (3)	3,68±0,19 ¹ (5)	0	0	0

Примітка. p<0,05; порівняно * з контрольною групою; # з групою порівняння, ¹ з 1-ю групою; ² з 2-ю; ³ з 3-ю; ⁴ з 4-ю; ⁵ з 5-ю.

день лікування її кількість становила (8,60±0,24) lg КУО/г (p<0,05), 2-ї підгрупи – (7,60±0,22) lg КУО/г (p<0,05), у тварин 3-ї та 4-ї підгруп показники практично не різнилися між собою і складали відповідно (6,56±0,24) та (6,41±0,28) lg КУО/г (p>0,05). Мінімальний рівень K. pneumoniae відмічався у щурів 5-ї підгрупи – (5,26±0,21) lg КУО/г (p<0,05), яким вводили альтан в дозі 20,0 мг/кг на добу (табл. 2).

Подібна тенденція утримувалась і на 7-му добу спостереження: кількість біфідо- та

лактобактерій була вірогідно вищою у тварин 2, 3, 4 та 5-ї підгруп (p<0,05) порівняно з тваринами 1-ї підгрупи. Зменшення обсіменіння випорожнень K. pneumoniae достовірно швидше наступало у тварин 5-ї підгрупи та становило (3,71±0,09) lg КУО/г (p<0,05) на відміну від тварин перших чотирьох підгруп: (4,12±0,25) lg КУО/г у 4-й підгрупі; (5,24±0,15) lg КУО/г у 3-й; (6,45±0,10) lg КУО/г у 2-й, і відповідно було максимальним у щурів 1-ї підгрупи та складало (7,12±0,16) lg КУО/г (табл. 2).

Слід відмітити, що на 19-ту добу експерименту у тварин усіх п'яти підгруп у випорожненнях рівень біфідобактерій становив 10^8 КУО/г, лактобактерій – 10^7 КУО/г (табл. 2). При цьому санація тварин від збудника наступала при застосуванні альтану в дозі 5,0–20,0 мг/кг на добу, при введенні 2,5 мг/кг на добу кількість *K. pneumoniae* становила $(3,68 \pm 0,19) \lg$ КУО/г, 1 мг/кг на добу – $(5,45 \pm 0,37) \lg$ КУО/г ($p < 0,05$).

Висновки

1. Експериментальне дослідження показало, що шлунковорозчинні таблетки альтану є високоефективним антимікробним засобом по відношенню до клінічних штамів *K. pneumoniae*.

2. Альтан в дозах 1,0 та 2,5 мг/кг на добу проявляє бактеріостатичну дію по відношенню до *K. pneumoniae*, про це свідчить падіння тварин відповідно у 62,5 та 37,5 % випадків та відсутність елімінації збудника, на що вказує бактеріальний індекс випорожнень, який через 5 діб після відміни препарату складає відповідно 10^{-5} і 10^{-3} .

3. Бактерицидна дія препарату проявляється при застосуванні його в дозі 5,0–20,0 мг/кг на добу. Підтвердженням цього є 100% -ве виживання піддослідних тварин і зниження бактеріального індексу з санацією паренхіматозних органів на 7-му добу, випорожнень кишечника на 12–19-ту доби від початку лікування.

4. Альтан має антидисбіотичну активність по відношенню до представників автохтонної мікрофлори, оскільки у разі його застосування у тварин при експериментальному клесієллезі, навіть у дозі 10,0–20,0 мг/кг на добу, кількість повноцінної кишкової палички, біфідо- та лактобактерій, у порівнянні з контрольною групою, не знижується.

Список літератури

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Н. Бактериальные диареи. К.: Здоров'я, 1998. 412 с.
2. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. Інфекції на рубежі століть. Лікування та діагностика 2000; 4. 2001; 1: 17–22.
3. Крамарев С.О., Корбут О.В., Романюк Р.Й. Сучасні підходи до лікування гострих кишкових інфекцій у дітей. Перинатологія та педіатрія 2000; 2: 30–32.
4. Яковлева Л.В., Карбушева І.В., Сахарова Т.С. Можливості використання препарату дубільних речовин альтану для лікування колітів. Харків: Золоті сторінки, 2003. 136 с.
5. Ніколаєва Л.Г., Дзюба Н.Ф., Попова Т.М. Вплив альтану на стан мікропейзажу кишечника у хворих на сальмонельоз. Інфекційні хвороби 2002; 4: 46–50.
6. Рикало Н.А., Незгода І.І., Копилова К.М. та ін. Дослідження антимікробних властивостей субстанції «Альтан» в клініці дитячих інфекційних хвороб: Мат. IV Українськ. наук.-практ. конф. з міжнародною участю з клінічної фармакології «Актуальні питання фармакології». Вінниця, 2004; Ч. I: 149–154.
7. Ковальчук В.К., Пархоменко Л.В., Сельникова О.П. Особенности контакта протеолитических ферментов штаммов *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* с энтероцитами *in vivo*. Журнал микробиол. 1991; 10: 2–5.
8. Ніколаєва Л.Г., Губіна-Вакулік І.Г. Вивчення ефективності препарату альтан при експериментальному сальмонельозі. Інфекційні хвороби 2002; 1: 44–47.
9. Знаменский В.А., Дегтяр В.Н., Кузьминский С.Н. и др. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. рекомендации. К., 1986. 27 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТА «АЛЬТАН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КЛЕБСИЕЛЛЕЗЕ Н.А. Рыкало

Изучена эффективность фитопрепарата «Альтан» на экспериментальной модели клесієллезного гастроэнтероколита у 40 крыс-сосунов. Установлено, что альтан в дозе 1,0–2,5 мг/кг в сутки проявляет бактериостатическое, а в дозе 5,0–20,0 мг/кг в сутки – бактерицидное действие относительно *K. pneumoniae*. Доказана антидисбиотическая активность альтана по отношению к аутохтонной микрофлоре кишечника, поскольку при его применении даже в дозе 10,0–20,0 мг/кг в сутки количество полноценной кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий не снижается.

Ключевые слова: альтан, экспериментальный клесієллез, микрофлора кишечника.

EFFICACY OF PHYTOREMEDY ALTANUM ON EXPERIMENTAL KLEBSIELLOSIS N.A. Rikalo

The efficacy of phytoremedy altanum on the experimental model klebsiellosis gastroenterocolitis in 40 baby rats was studied. Altanum reveal bacteriostatic effect in dose 1.0–2.5 mg/kg/day and in dose 5.0–20.0 mg/kg/day – bactericidal effect concerning to clinical strains *K. pneumoniae*. The antidysbiotic activities about normal *E. coli*, bifidobacterium and lactobacillus – the representative of normal intestinal microflora even using in dose 10.0–20.0 mg/kg/day was proved.

Key words: altanum, experimental klebsiellosis, intestinal microflora.

Поступила 11.01.05

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАТИВНЫХ И КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА

М.П. Петрушко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Комплексная оценка морфологических характеристик путем анализа размера blastomeres, степени их адгезии, наличия фрагментации, цитоплазматичних вакуолей и состояния zona pellucida позволила определить, что оптимальным методом криоконсервирования, обеспечивающим высокое сохранение морфологических параметров предимплантационных эмбрионов человека, которые находятся на стадии четырех blastomeres, является метод медленного охлаждения с 1,5 М раствором 1,2-пропандиола и 2 М раствором сахарозы.

Ключевые слова: криоконсервирование, эмбрионы человека, морфология.

По данным ВОЗ, цикл лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий является успешным, если в результате получена нормально развивающаяся одноплодная беременность. Многopлодная беременность является осложнением, поскольку возрастает риск преждевременных родов, низкого веса детей, возникают другие медицинские, а также социальные и экономические проблемы [1–6].

В связи с этим возникает вопрос отбора минимального количества эмбрионов для переноса, а следовательно, определения четких морфологических критериев, отражающих высокий имплантационный потенциал и генетическую полноценность эмбрионов. Не менее актуальной задачей является необходимость криоконсервирования оставшихся эмбрионов и еще более важной – селекция эмбрионов, перенесших процедуру замораживания–оттаивания [7, 8].

Перенос blastocysts не является оптимальным вариантом, поскольку в условиях *in vitro* этой стадии достигает не более 50 % эмбрионов [9]. Кроме того, для наступления беременности наиболее благоприятен перенос четырех клеточных эмбрионов [10]. Инвазивные методы оценки качества эмбриона, предусматривающие биопсию одного или двух blastomeres с последующим генетическим и биохимическим анализом, не нашли широкого применения из-за дороговизны и существующих запретов в ряде стран. Применяемые в настоящее время морфологические критерии учитывают только количество blastomeres и степень фрагментации цитоплазмы [11].

В связи со сказанным целью данного исследования явился сравнительный анализ морфологии нативных и криоконсервированных эмбрионов при использовании ком-

плексной системы оценки качества эмбрионов после 48 ч культивирования для разработки критериев отбора при последующем эмбриопереносе.

Материал и методы. Эмбрионы были получены в циклах лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) путем инсеминации *in vitro* аспирированных ооцитов пациентки спермиями мужа. Аспирацию фолликулов, оплодотворение, культивирование эмбрионов выполняли в соответствии со стандартным протоколом программы ЭКО [12].

Медленное замораживание проводили по запатентованному нами методу [13]. Эмбрионы охлаждали со скоростью 2 град/мин от 22 до $-5,5^{\circ}\text{C}$. После «сиддинга» охлаждение вели со скоростью 0,3 град/мин до -35°C , после чего пайеты погружали в жидкий азот. В качестве криопротекторов использовали 1,2-пропандиол и сахарозу. При быстром замораживании [14] эмбрионы помещали в 10% -ный раствор глицерина и выдерживали при комнатной температуре 10 мин. Затем их переносили в соломинку, заполненные 30% -ным раствором глицерина и 70% -ным раствором 1 М сахарозы и помещали в пары жидкого азота на 30 мин, после чего опускали в жидкий азот.

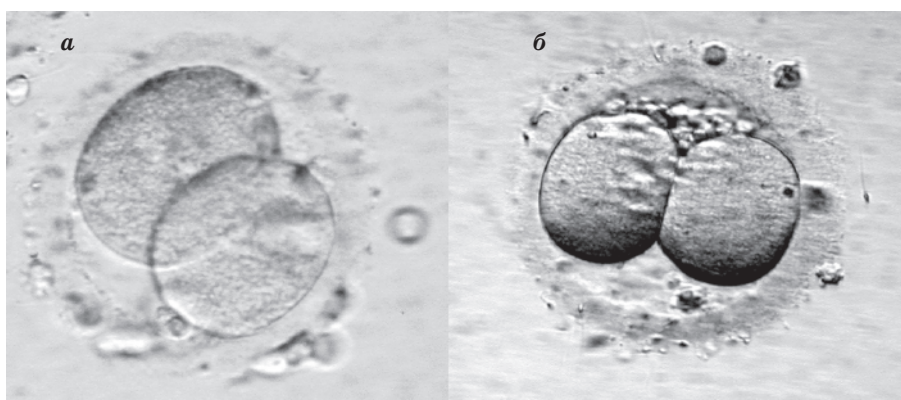
Витрификация была проведена по Mukai-da [15]. Эмбрионы эквивилибировали 5 мин в 20% -ном растворе этиленгликоля, после чего переносили на 3 мин в 25% -ный раствор. Затем эмбрионы помещали в 40% -ный раствор данного криопротектора с добавлением 0,3 М сахарозы, немедленно заполняли соломинку и опускали в жидкий азот.

Оттаивание эмбрионов производили быстро, путем 30-секундного инкубирования соломинок при комнатной температуре и последующего их выдерживания в водяной ба-

не при 37 °С. После высвобождения эмбрионов из пайеты их переносили в среды с убывающей концентрацией растворов криопротекторов.

Морфологию оценивали с помощью инвертированного микроскопа «Olympus BX 100» (ув. 600).

Результаты. Сравнивали эффективность разных способов криоконсервирования эмбрионов человека после 48 ч культивирования *in vitro*. Первую группу составили 163 эмбриона, которые были криоконсервированы медленным методом, во 2-ю группу – 166 быстрозамороженных эмбрионов, 3-ю – 157 витрифицированных эмбрионов. Морфологическую и морфометрическую оценку проводили непосредственно перед криоконсервированием и после оттаивания (рисунок).



Эмбрионы человека на стадии четырех бластомеров до (а) и после (б) криоконсервирования, нативный препарат, х600

Группы не различались по основным клиническим параметрам. Показанием к ЭКО у всех больных явилось трубно-перитонеальное бесплодие из-за непроходимости или отсутствия маточных труб. Показатели спермограммы у мужей соответствовали нормоспермии. Возраст больных, среднее количество аспирированных ооцитов и полученных эмбрионов были сравнимы во всех исследуемых группах (табл. 1).

Всего морфологической оценке было подвергнуто 486 эмбрионов. Анализировали динамику изменения ряда морфологических признаков после процедуры замораживания–оттаивания. Учитывали количество

бластомеров, их диаметр и плотность межклеточного контакта; степень фрагментации, прозрачность и гомогенность цитоплазмы, наличие цитоплазматических вакуолей и состояние *zona pellucida*.

Эмбрионы всех анализируемых групп до криоконсервирования находились на одной стадии развития, характеризовались наличием интактной блестящей оболочки, правильными, плотно прилегающими друг к другу бластомерами и светлой, мелкозернистой цитоплазмой с отсутствием вакуолярных и цитоплазматических включений (табл. 2).

Степень интактности бластомеров была высокой. В нативных эмбрионах среднее количество бластомеров на эмбрион составило от 3,92 до 3,99. В единичных эмбрионах всех

исследуемых групп отмечали вовлечение целого бластомера в процессы фрагментации. Среднее количество бластомеров после криоконсервирования составляло $3,75 \pm 0,04$; $3,57 \pm 0,06$ и $2,64 \pm 0,09$ для 1, 2 и 3-й группы соответственно (табл. 3). Снижение общего количества бластомеров в исследуемых группах связано с частичным или полным повреждением от одного бластомера до полного лизиса всех бластомеров в эмбрионе криоконсервирования. Кроме того, морфометрический анализ продемонстрировал существенное уменьшение диаметра бластомеров у эмбрионов, перенесших процедуру замораживания–оттаивания.

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемых групп

Показатель	Группы		
	1-я	2-я	3-я
Возраст пациенток, лет	$31,30 \pm 0,42$	$30,70 \pm 0,33$	$29,00 \pm 0,49$
Количество аспирированных ооцитов, шт.	$9,05 \pm 0,26$	$10,2 \pm 0,27$	$9,84 \pm 0,24$
Количество эмбрионов, шт.	$8,53 \pm 0,23$	$9,04 \pm 0,25$	$8,52 \pm 0,18$

Таблица 2. Морфологические характеристики нативных и криоконсервированных эмбрионов человека

Характеристика эмбриона	Эмбрионы, n (%)					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до замора-живания	после оттаи-вания	до замора-живания	после оттаи-вания	до замора-живания	после оттаи-вания
Бластомеры интактны	157 (96,3)	139 (85,2)	161 (96,9)	82 (49,3)	152 (96,8)	35 (22,3)
Одинаковый размер бластомеров	110 (67,4)	110 (67,4)	147 (88,6)	108 (65,0)	135 (85,9)	99 (63,1)
Наличие не более 25 % внеклеточной фрагментации	134 (82,2)	129 (79,1)	142 (85,5)	73 (43,9)	131 (83,4)	25 (15,9)
Прозрачность и гомогенность цитоплазмы	160 (98,1)	157 (96,3)	161 (96,9)	99 (59,6)	151 (96,8)	33 (21,1)
Наличие цитоплазматических вакуолей	0	0	1 (0,6)	8 (4,8)	0	62 (39,4)
Разрыв zp	0	0	0	19 (11,4)	0	32 (20,4)
Плотный межклеточный контакт	159 (97,5)	156 (95,7)	140 (84,3)	141 (84,9)	152 (96,8)	23 (14,6)
Всего:	163		166		157	

Бластомеры нативных эмбрионов всех трех групп имели одинаковый диаметр, правильную круглую форму и симметричное расположение относительно друг друга. После деконсервирования у эмбрионов 1-й группы размер бластомеров оставался на уровне контроля. Во 2-й и 3-й группе преобладали эмбрионы с атипичным состоянием бластомеров: симметричность была нарушена, размер клеток был неодинаков, бластомеры после деконсервации выглядели сжатыми.

Учет фрагментации – один из обязательных компонентов оценки качества эмбрионов. Данный показатель может варьировать в зависимости от количества безъядерных фрагментов. Фрагментированными считали эмбрионы с наличием более 25 % безъядерных цитоплазматических участков. В нашем исследовании максимальная частота фрагментации отмечалась в эмбрионах после витрификации.

Цитоплазма бластомеров нативных эмбрионов характеризовалась прозрачностью

и гомогенностью. После витрификации возникали дегенеративные изменения в цитоплазме в виде агрегации гладкого эндоплазматического ретикулума и одного или нескольких вакуолеобразных образований, располагающихся в центре бластомера.

После криоконсервирования быстрым методом было отмечено образование крупных брешей и утолщение zona pellucida.

В нашем исследовании более 80 % нативных эмбрионов характеризовались высоким межклеточным контактом, который существенно снижался в замороженно-оттаянных эмбрионах 3-й группы. Морфометрический анализ показал существенное уменьшение диаметра бластомеров этих эмбрионов (табл. 3).

В данном исследовании морфометрии подвергали исключительно бластомеры, в которых четко визуализировалось ядрышко.

Обсуждение результатов. Для изучения морфологических характеристик было выбрано несколько режимов криоконсервиро-

Таблица 3. Морфометрические характеристики нативных и криоконсервированных эмбрионов человека ($M \pm t$)

Морфологические критерии	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	натив	крио	натив	крио	натив	крио
Количество бластомеров	3,92±0,01	3,75±0,04	3,99±0,02	3,57±0,06	3,97±0,01	2,64±0,09
Диаметр бластомеров, мкм	64,2±0,03	64,2±0,03	64,5±0,02	63,5±0,04	64,2±0,02	62,2±0,02

вания, которые отличались скоростью охлаждения и типом криопротекторов. Использовали наиболее применяемые протоколы медленного, быстрого замораживания и витрификации с целью выбора метода, который обеспечил бы максимальную сохранность морфологических свойств предимплантационных эмбрионов человека.

При оценке качества эмбрионов принята 5-балльная шкала с учетом следующих показателей: 1-й класс – равномерные, симметричные blastomeres без фрагментации, 2-й класс – легкая асимметрия blastomeres и небольшая цитоплазматическая фрагментация, 3-й класс – увеличение асимметрии между blastomeres и цитоплазматическая фрагментация, 4-й класс – наличие одного интактного blastomere и интенсивная цитоплазматическая фрагментация эмбриона. Морфологически неинтактные, непригодные для трансплантации эмбрионы характеризуются дефектами прозрачной оболочки, распадом blastomeres, разной их величиной, нарушением межклеточной связи [16].

Эмбрионы 2-го и 3-го классов способны к репарации небольших дефектов и могут имплантироваться после эмбриопереноса.

По данным большинства исследователей, при морфологической оценке основное внимание обращают только на количество blastomeres и темпы дробления [17–21]. Однако не менее важными морфологическими признаками при оценке жизнеспособности эмбрионов служат объем, окраска, расположение клеток, величина перивителлинового пространства и состояние зоны пеллюцида. Идеальный эмбрион должен быть компактным, сферической формы, с однородной окраской, с клетками одинаковой величины, с гладкой, плоской и равномерно сформированной зоной пеллюцида, без включений в перивителлиновом пространстве. В данное исследование были включены эмбрионы только 1-го и 2-го классов.

В литературе нет однозначного мнения по поводу критериев оценки морфологических параметров эмбрионов, перенесших криоконсервирование. Эмбрион считают выжившим при сохранности половины blastomeres [22]. По другим данным, необходимо, чтобы хотя бы один blastomere был неповрежденным [23]. В литературе встречаются противоположные выводы о жизнеспособности эмбрионов после потери blastomeres. Так, показано, что это не влияет на частоту образования blastocyst и имплантационный потенциал [24]. Авторы [25] считают, что blastomeres, поврежденные в ходе криоконсервирования, обладают токсическим эффектом в отношении оставшихся, снижая тем самым их имплантацию.

Механизм возникновения фрагментации в предимплантационном эмбриогенезе остается невыясненным. Известно, что у 75 % эмбрионов выявляется фрагментация различной степени выраженности преимущественно в период от 2- до 8-клеточной стадии развития [26]. Известно, что фрагментация контролируется некоторыми генетическими механизмами и развивается в первом клеточном цикле. Очевидно, резкое возрастание цитоплазматической фрагментации происходит в результате разрушения отдельных blastomeres в ходе криоконсервирования. Некоторые авторы предполагают, что фрагментация эмбрионов – это либо отражение генетически детерминированной гибели на ранних этапах дробления, либо следствие неблагоприятного воздействия внешних факторов [27].

Изучение хромосомного баланса фрагментированных эмбрионов показало, что более 30 % таких эмбрионов несут те или иные хромосомные аномалии: мозаицизм встречается в 19,8 % клеток, а полиплоидия – в 5,5 %. Хромосомные аномалии встречаются в два раза чаще во фрагментированных эмбрионах по сравнению с нормальными. Эмбрионы с признаками фрагментации в большинстве случаев не имплантируются, а если имплантация происходит, то до 60 % таких эмбрионов все же абортует. Считают, что фрагментация цитоплазмы blastomeres является результатом неравномерного распределения ядерного материала в процессе деления blastomeres [28].

Встречаются работы, в которых делается вывод о том, что фрагментация эмбрионов происходит из-за неоптимальных условий культивирования. После попадания эмбрионов в условия *in vivo* остается возможным их дальнейшее развитие и имплантация.

Активно дискутируется вопрос влияния фрагментации на формирование blastocyst. Если фрагментация не затрагивает ту часть blastomeres, в которой локализованы наиболее существенные для развития компоненты сигнальных путей (рецепторы факторов роста, регуляторные домены апоптозоспецифических белков), она не является летальной для эмбриона. Соответственно эмбрионы с различными типами пространственной фрагментации имеют разный потенциал развития и последующей имплантации. Кроме того, предполагают, что в процессе фрагментации blastomeres теряют важную составляющую часть цитоплазмы, а вместе с ней клеточные органоиды, мРНК и белки.

Показано, что критерием имплантационного потенциала эмбрионов является наличие клеточных органелл, которые обнару-

живаются при световой микроскопии в виде гранул [29]. Гиперплазия мембран эндоплазматической сети с расширением ее канальцев и систем может отражать различные по интенсивности и разные по своей сути процессы. Во-первых, это усиление метаболической активности ряда веществ, во-вторых, это нарушенный внутриклеточный транспорт метаболизируемых продуктов, которые накапливаются в расширенных канальцах и цистернах сети. При нарушении внутриклеточного транспорта метаболизируемых продуктов в расширенных цистернах эндоплазматической сети накапливаются белки и вода или липиды и липопротеиды. Синтетическая деятельность пластинчатого комплекса, тесно связанная с эндоплазматической сетью, завершается образованием секреторных гранул и вакуолей. Поэтому морфология нарушенной деятельности пластинчатого комплекса отражает и нарушения секреции, то есть нарушения продукции клеточных включений – гранул и вакуолей. При этом увеличивается количество секреторных гранул и везикул в цитоплазме и за пределами пластинчатого комплекса. Гипертрофия пластинчатого комплекса в таких случаях сочетается с гиперплазией эндоплазматической сети. В тех случаях, когда синтез тех или иных веществ опережает их секрецию и выведение, эти вещества избирательно накапливаются в гипертрофированном пластинчатом комплексе и могут повреждать его.

Прогностическим критерием выживания эмбрионов после криоконсервирования является наличие гладкой мембраны. Разрыв, проколы, выпячивания снижают потенциал дробления. Образование брешей, макропор свидетельствует о нарушении проницаемости мембраны.

Утолщение *zona pellucida* возникает по ряду причин и может влиять на мембранную проницаемость. Одной из причин является уменьшение ионов кальция во внеклеточной жидкости, при этом изменяется проницаемость мембраны для ионов натрия и калия, в клетке накапливается жидкость.

Одной из характерных черт раннего развития эмбрионов человека является наличие компактизации, в ходе которой ранее рыхло расположенные бластомеры сближаются, площадь контакта между ними увеличивается и образуется компактная структура с трудноразличимыми бластомерами. В ходе компактизации образуются щелевые контакты. Показано, что для осуществления процесса компактизации необходимы ионы кальция и специфические молекулы межклеточной адгезии уворомулины [30].

Плотный межклеточный контакт бластомеров, наряду с другими морфологическими характеристиками, является прогностическим критерием имплантации эмбрионов. Так, чем больше плотность контакта, тем выше частота имплантации эмбрионов.

Общеизвестно, что надежным показателем выживаемости эмбрионов после криоконсервирования служит их способность к восстановлению основных морфологических признаков. Практически все нарушения, вызванные процедурой замораживания–оттаивания, у эмбрионов проявляются уже в раннем эмбриогенезе. Поэтому после размораживания необходима тщательная оценка морфофункционального состояния. При этом выявлено, что оценка эмбрионов человека только по морфологическим тестам является недостаточной, поскольку в этом случае не учитывается способность эмбрионов к возобновлению митоза [31–37]. Поэтому для объективизации оценки биологических свойств эмбрионов после деконсервирования необходимо дополнительное привлечение функциональных тестов, характеризующих потенциал к формированию бластоцисты, а также генетическую полноценность таких эмбрионов.

Выводы

Установлено, что оптимальным методом криоконсервирования эмбрионов человека, которые находятся на стадии четырех бластомеров, является метод медленного охлаждения с 1,5 М раствором 1,2-пропандиола и 0,2 М раствором сахарозы. Именно этот метод обеспечивает высокое сохранение морфологических параметров предимплантационных эмбрионов человека. При криоконсервировании быстрым методом с 70%-ным раствором глицерина морфологические характеристики эмбрионов человека изменяются в сторону снижения общего количества бластомеров, в основном за счет лизиса; уменьшается общий объем бластомеров, и плотность межклеточных контактов становится менее выраженной. У эмбрионов после витрификации отмечаются грубые изменения морфологии клеточных структур. Факторы криоконсервирования индуцируют увеличение внеклеточной фрагментации, возрастает количество эмбрионов с цитоплазматической вакуолизацией и аномалиями *zona pellucida*.

Предложенный морфологический и морфометрический анализ позволяет учитывать вклад индивидуальных характеристик в качественную оценку эмбрионов и использовать данные характеристики как биомаркеры криоустойчивости эмбрионов.

Список литературы

1. *Elster N.* Less is more: the risks of multiple births. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 617–623.
2. ESHRE Capri Workshop. Multiple gestation pregnancy. *Hum. Reprod.* 1999; 15: 1856–1864.
3. *Kinzier W., Ananth C., Vintzileos A.* Medical and economic effects of twin gestations. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 2000; 7: 321–327.
4. *Land J., Evers J.* Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 455–457.
5. *Martikainen H., Tiitinen A., Tomas C. et al.* One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomised study. *Hum. Reprod.* 2003; 16: 1900–03.
6. *Olivennes F.* Avoiding multiple pregnancies. Double trouble: yes a twin pregnancy is an adverse outcome. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 1663–65.
7. *Liu J., Van den Abbel E., Steirteghem A.* The in vitro and in vivo developmental potential of frozen and non frozen biopsied 8-cell mouse embryos. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 1481–86.
8. *Van den Abbel E., Camus M., Van Waesberghe L.* Viability of partially damaged human embryos after cryopreservation. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 2006–10.
9. *Van Royen E., Mangelschots K., De Neubourg D. et al.* Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2345–49.
10. *Ziebe S., Petersen K., Lindenberg S.* Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 1545–49.
11. *Vilksa S., Tiitinen A., Hyden-Granskog C. et al.* Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2392–95.
12. *Элдер К.* Лабораторные процедуры. Bourn-Hallam group, 1990. 23 с.
13. *Грищенко В.И., Петрушко М.П., Гурина Т.М.* Способ криоконсервирования эмбрионов человека. Пат. 4909. Заявл. 24.05.2004. Опубл. 15.02.2005. Бюл. № 2.
14. *Gordts S., Roziere P., Campo R. et al.* Survival and pregnancy outcome after ultrarapid freezing of human embryos. *Fertil. Steril.* 1990; 53, 3: 469–72.
15. *Kasai M., Mukaida T.* Cryopreservation of animal and human embryos by vitrification. *Reprod. Biomed. Online* 2004; 9: 164–170.
16. *Erenus M., Zouves C., Rajamahendran P. et al.* The effect of embryo quality on subsequent pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 707–710.
17. *Lundin K., Bergh C., Hardarson T.* Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 2652–57.
18. *Sakkas D., Percival G., D'Arcy Y. et al.* Assessment of early cleaving in vitro fertilized human embryos at the 2-cell stage before transfer improves embryo selection. *Fertil. Steril.* 2001; 76: 1150–56.
19. *Salumets A., Hyden-Granskog C., Makinen S.* Early cleavage predicts the viability of human embryos in elective single embryo transfer procedures. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 821–25.
20. *Shoukir Y., Campana A., Farley T. et al.* Early cleavage of in-vitro fertilized human embryos to the 2-cell stage: a novel indicator of embryo quality and viability. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 1531–36.
21. *Tsai Y., Chung M., Sung Y. et al.* Clinical value of early cleavage embryo. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2002; 76: 293–297.
22. *Van den Abbel E., Van Steirteghem A.* Zona pellucida damage to human embryos after cryopreservation and the consequences for their blastomere survival and in-vitro viability. *Hum. Rep.* 2000; 15: 373–378.
23. *El-Toukhy, Khalaf Y., Al-Darazi K.* Effect of blastomere loss on the outcome of frozen embryo replacement cycles. *Fertil. Steril.* 2003; 79: 1106–11.
24. *Testart J., Forman R., Belaisch J. et al.* Embryo quality and uterine receptivity in in-vitro fertilization cycles with or without agonists of gonadotrophin-releasing hormone. *Hum. Reprod.* 1989; 4: 198–201.
25. *Hardarson T., Hanson C., Sjogren A. et al.* Human embryos with uneven sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 313–318.
26. *Ebner T., Yaman C., Moser M. et al.* Embryo fragmentation in vitro and its impact on treatment pregnancy outcome. *Fertil. Steril.* 2001; 76: 281–285.
27. *Hardy K.* Apoptosis in the human embryo. *Rev. Reprod.* 1999; 4: 125–134.
28. *Plachot M., Junca A., Mandelbaum J. et al.* Chromosome investigations in early life. II. Human preimplantation embryos. *Hum. Reprod.* 1987; 2: 29–35.
29. *Cohen J.* Videocinematography of thawed embryos. *Fertil. Steril.* 1988; 49: 827–834.
30. *Воробьева О.А., Леонтьева О.А., Курсанов А.А.* Факторы, влияющие на процессы ранней компактизации эмбрионов человека в культуре. Проблемы репродукции 1999; 1: 42–46.
31. *Aafke P., Van Montfoort, John C. et al.* Early cleavage is a valuable addition to existing embryo selection parameters: a study using single embryo transfers. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 2103–08.
32. *Steer C., Mills C., Tan S.* The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum. Reprod.* 1992; 7: 117–119.
33. *Giorgetti C., Terriou P., Auquier P. et al.* Embryo score to predict implantation after in vitro fertilization: based on 957 single embryo transfer. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 2427–31.
34. *Gerris J., De Neubourg D., Mangelschots K. et al.* Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2626–31.

35. Rienzi L., Ubaldi F., Iacobelli M. et al. Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compares favourably with day 5 blastocyst transfer. Hum. Reprod. 2002; 17: 1852–55.

36. Scott L., Alvero R., Leondires M. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. Hum. Reprod. 2002; 15: 2394–03.

37. Wittemer C., Bettahar-Lebugle K., Ohl J. Zygote evaluation: an efficient tool for embryo selection. Hum. Reprod. 2000; 15: 2591–97.

МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАТИВНИХ ТА КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЕМБРІОНІВ ЛЮДИНИ

М.П. Петрушко

Комплексна оцінка морфологічних характеристик шляхом аналізу розміру бластомерів, ступеня їхньої адгезії, наявності фрагментації, цитоплазматичних вакуолей і стану zona pellucida дозволила визначити, що оптимальним методом кріоконсервування, який забезпечує високе збереження морфологічних параметрів предімплантаційних ембріонів людини, які знаходяться на стадії чотирьох бластомерів, є метод повільного охолодження з 1,5 М розчином 1,2-пропандіолу і 2 М розчином сахарози.

Ключові слова: кріоконсервування, ембріони людини, морфологія.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NATIVE AND CRYOPRESERVED HUMAN EMBRYOS

M.P. Petrushko

Multifactor evaluation of morphological indices by the analysis of a blastomeres size, adherence degree, availability of fragmentation, cytoplasm vacuoles and state of zona pellucida has allowed to determine, that an optimum cryopreservation method, ensuring a high preservation of morphological parameters for 4-cells human pre-implantation embryos is the method of slow cooling with 1,5 M solution of 1,2-propanediol and 0,2 M sucrose solution.

Key words: cryopreservation, human embryos, morphology.

Поступила 21.12.04

СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ДИНАМИКИ БИОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ СО СТЕПЕНЬЮ КУМУЛЯЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

В.И. Жуков, О.В. Зайцева, О.И. Антюфеева

Харьковский государственный медицинский университет

Выделены показатели динамических кривых биохемилюминесценции (БХЛ) сыворотки крови токсифицированных животных, которые позволяют предопределить степень кумуляции воздействующих ксенобиотиков. Установлено, что при воздействии ксенобиотиками, обладающими более слабыми кумулятивными свойствами, удлиняется время фаз быстрого нарастания и быстрого спада интенсивности свечения; увеличиваются $t_{g\beta}$ нисходящей ветви динамической кривой и светосумма свечения; сокращается время фазы медленного снижения интенсивности БХЛ до контрольных значений. Динамика интенсивности свечения сыворотки крови экспериментальных животных отражает токсикокинетику, токсикодинамику и биотрансформацию ксенобиотиков в организме. Предлагаемый анализ показателей динамических кривых БХЛ может быть использован в экспресс-оценке кумулятивных свойств ксенобиотиков.

Ключевые слова: биохемилюминесценция, ксенобиотики, кумулятивные свойства, сыворотка крови.

Одной из приоритетных проблем, разрабатываемых токсикологами и гигиенистами Украины, является проблема, связанная с угрозой воздействия химических факторов производственной и окружающей среды как на здоровье работающих, так и население в целом, а следовательно, на общественное здоровье [1]. Обществу, безусловно, необходима информация о том, что из новых достижений химии полезно, а что не прогнозируемо и вредно, каким путем можно избежать химической опасности. При этом ведущая

роль принадлежит разработке мероприятий, предохраняющих от агрессивного химического окружения, и методик, позволяющих прогнозировать токсическую опасность химических соединений, применяемых в промышленности и быту. В этом аспекте актуальны экспресс-исследования по определению степени кумуляции новых синтезированных ксенобиотиков, широко используемых в народном хозяйстве. Известно, что одним из высокочувствительных и эффективных методов, применяемых в санитарно-ток-

сикологических исследованиях, является биохемилюминесценция (БХЛ) [2–4].

Целью настоящей работы явилось исследование связи между степенью кумуляции ксенобиотиков и показателями динамических кривых БХЛ сыворотки крови лабораторных животных при воздействии на них ксенобиотиков токсическими и субтоксическими дозами.

Материал и методы. Для эксперимента были выбраны вещества с заранее известной степенью кумуляции [5]: 12 краун-4 – чрезвычайная степень кумуляции, коэффициент кумуляции $K_k < 1$; неонол АФ 9–12 – высокая степень кумуляции, $K_k = 1–3$; метилцеллозольв (МЦ) – средняя степень кумуляции, $K_k = 3–5$; полиэфир Л-402-2-100 – малокумулятивное вещество, $K_k > 5$.

В качестве материала исследования использовали сыворотку крови белых крыс породы Вистар массой тела 0,18–0,21 кг ($n_1=100$), которые подвергались затравке названными ксенобиотиками. Контрольную группу составили 100 крыс ($n_2=100$). Животным однократно перорально с помощью металлического зонда вводили ксенобиотики в дозах 1/5 и 1/10 ДЛ₅₀. Для 12 краун-4, неонол АФ 9–12, МЦ и Л-402 доза ДЛ₅₀ составляла соответственно 1,17; 3,40; 1,50; 43,40 г/кг. Кормление, содержание и забой (путем декапитации) лабораторных животных осуществляли в соответствии с приня-

тыми в экспериментальной практике методиками [6].

Хемилюминограммы сыворотки крови регистрировали на хемилюминиметре ХЛМЦ1-01. Для получения усиленной БХЛ использовали 0,5 мл сыворотки крови + 1,5 мл физиологического раствора + 50 мкл люминола + 50 мкл 0,5% -ного раствора H₂O₂. На первом этапе исследования регистрировали динамику интенсивности свечения сыворотки крови через определенные для каждого из ксенобиотиков промежутки времени в течение среднеэффективного времени гибели животных ET₅₀ при различных дозах воздействия. На последующих этапах фиксировали значения интенсивности свечения ежедневно (утром) до достижения контрольных значений. Полученные данные сравнивали с интенсивностями свечения сыворотки в контрольной группе животных.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента при $p < 0,05$. Работа выполнена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ХГМУ.

Результаты и их обсуждение. Уровни интенсивностей БХЛ сыворотки крови животных в зависимости от времени наблюдения при воздействии четырех ксенобиотиков в различных дозах представлены в табл. 1. Из приведенных результатов следует, что временная зависимость интенсивности БХЛ при

Таблица 1. Динамика БХЛ сыворотки крови белых крыс при воздействии

Вещество, доза	Интенсивность БХЛ, имп/с,						
	12 мин	24 мин	36 мин	48 мин	1 ч	1 сут	2 сут
12 краун-4, 1/5 ДЛ ₅₀	1475,6±62,4	1360,7±45,8	1150,7±42,3	1038,2±37,6	960,4±42,6	830,7±35,4	820,6±22,5
12 краун-4, 1/10 ДЛ ₅₀	1495,6±41,6	1523,7±39,2	1580,6±52,5	1565,3±47,6	1502,3±60,4	1486,3±40,2	1475,2±36,3
	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	1 сут	2 сут
АФ 9–12, 1/5 ДЛ ₅₀	1480,6±65,4	1352,3±54,6	1256,1±43,7	1080,8±50,2	920,1±37,5	870,6±43,5	854,3±50,2
АФ 9–12, 1/10 ДЛ ₅₀	1510,6±45,4	1478,3±43,6	1520,3±52,4	1610,7±38,2	1570,2±50,3	1354,6±35,2	1234,2±41,3
	1,5 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	15 ч	1 сут
МЦ, 1/5 ДЛ ₅₀	1559,6±60,7	1423,4±45,6	1352,6±36,9	1215,2±27,5	1032,6±42,8	987,2±36,4	930,5±32,4
МЦ, 1/10 ДЛ ₅₀	1605,4±45,8	1572,6±50,5	1563,7±42,6	1555,6±60,2	1535,3±45,4	1527,4±38,3	1206,7±55,2
	5 ч	10 ч	15 ч	20 ч	1 сут	2 сут	3 сут
Л-402, 1/5 ДЛ ₅₀	1527,4±68,2	1410,3±45,3	1215,8±39,6	1027,3±36,5	952,5±46,7	750,6±28,2	680,7±32,4
Л-402, 1/10 ДЛ ₅₀	1603,2±70,5	1586,4±50,9	1572,3±60,4	1546,4±31,8	1475,3±46,7	984,7±33,8	728,5±24,2

Примечание. Контрольные значения для 12 краун-4, АФ 9–12, МЦ и Л-402 составляют

действию каждого из ксенобиотиков в дозе $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$ характеризуется тремя фазами: вначале наблюдается резкое нарастание свечения до максимальных значений за время t_m (от 0 до t_m); затем – резкий спад интенсивностей БХЛ в течение времени t_c (от t_m до t_c), причем $t_m + t_c$ соответствует среднеэффективному времени гибели животных; наконец, дальнейшее медленное уменьшение интенсивностей до значений интенсивностей свечения в контрольной группе в течение времени T_k . Временной интервал от начала наблюдения до достижения контрольных значений интенсивностей составлял $t_k = t_m + t_c + T_k$. Необходимо подчеркнуть, что указанные временные интервалы оказались строго специфичными для каждого из исследуемых соединений. Так, время, по истечении которого наблюдались максимальные значения интенсивностей, составило для 12 краун-4, неонола АФ 9–12, метилцеллозоля и простого полиэфира Л-402 $t_m = 0,2; 1,0; 1,5$ и $5,0$ ч соответственно, а достижение кинетическими кривыми контрольных уровней интенсивностей для этих же веществ происходило за время $t_k = 8–9; 7–8; 6–5; 3–4$ сут эксперимента.

В качестве примера рассмотрим более подробно кинетическую зависимость свечения сыворотки крови при воздействии ксенобиотиком 12 краун-4 в дозе $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$ (табл. 1, рис. 1).

В соответствии с экспериментальными данными интенсивность БХЛ к моменту времени

$t_m = 0,2$ ч составляла $(1475,6 \pm 62,4)$ имп/с, к концу первого часа ($t_m + t_c$) она резко снижалась до $(960,4 \pm 42,6)$ имп/с. Известно, что для 12 краун-4 среднеэффективное время гибели животных $\text{ET}_{50} = (66,5 \pm 12,7)$ мин как раз и соответствует этому времени. В дальнейшем наблюдается очень медленное снижение интенсивности сверхслабого свечения до уровней контрольных величин $(680,3 \pm 27,4)$ имп/с за время $t_k = 190–220$ ч ($\approx 8–9$ сут).

Для других ксенобиотиков временные зависимости интенсивности БХЛ имеют вид, аналогичный приведенному на рис. 1, и отличаются лишь количественными парамет-

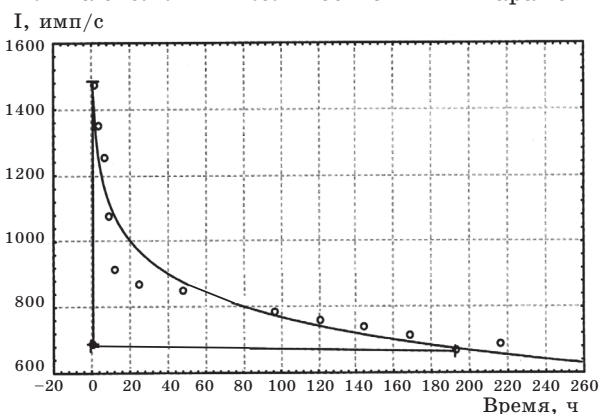


Рис. 1. Динамика интенсивности БХЛ сыворотки крови белых крыс при действии 12 краун-4 в дозе $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$:

1 – эксперимент; 2 – контроль

ксенобиотиками в дозах $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$ и $1/10 \text{ ДЛ}_{50}$

за время наблюдения

3 сут	4 сут	5 сут	6 сут	7 сут	8 сут	9 сут	
805,7±16,5	784,5±18,9	754,2±18,6	720,5±32,4	685,3±21,4	684,7±26,3	665,8±34,5	
1398,7±26,5	1395,7±51,6	1204,2±27,3	1100,5±33,8	870,2±20,4	753,6±43,5	690,3±27,2	
3 сут	4 сут	5 сут	6 сут	7 сут	8 сут	9 сут	
843,4±27,8	790,6±32,4	760,8±24,5	740,5±22,3	720,4±43,6	670,5±38,4	690,7±40,6	
1105,4±50,3	920,6±28,6	835,4±31,8	750,8±26,2	655,7±34,2	660,2±43,6	650,9±28,2	
2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут	7 сут	8 сут	9 сут
825,8±26,2	805,6±31,3	785,3±26,2	710,4±38,2	690,7±40,4	680,5±36,5	715,2±41,3	670,8±24,5
903,4±42,4	820,3±37,6	760,5±33,8	690,2±43,4	660,8±22,5	675,4±31,8	680,5±27,4	710,4±25,6
4 сут	5 сут	6 сут	7 сут	8 сут	9 сут		
650,9±22,6	660,7±35,2	675,3±40,4	642,6±33,2	710,4±25,6	680,6±30,5		
660,3±30,6	680,4±27,8	650,4±35,6	675,3±19,4	685,3±22,5	680,7±30,9		

(680,3±27,4), (680,7±24,8), (680,4±35,6) и (695,4±43,2) имп/с соответственно.

рами. Нисходящая ветвь экспериментально полученных динамических кривых зависимости интенсивности свечения от времени аппроксимируется уравнением $I = I_0 - \xi \lg t$, где I – интенсивность БХЛ в данный момент времени; I_0 – интенсивность свечения при $t = 1$ ч; t – время; $\xi = (I_0 - I_k) / \lg t_k$.

Участок медленного спада интенсивности характеризуется тангенсом угла наклона $\operatorname{tg} \beta$ динамической кривой к оси времени. Значения $\operatorname{tg} \beta$ при действии различных ксенобиотиков приведены в табл. 2.

Таблица 2. Некоторые параметры динамических кривых БХЛ сыворотки крови белых крыс при действии ксенобиотиков в дозе $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$

Вещество	Доза ДЛ_{50} , г/кг	K_k	ET_{50} , ч	Время			$\operatorname{tg} \beta$	S за сутки, 10^6 имп
				t_m , ч	$t_m + t_c$, ч	t_k , сут		
12 краун-4	1,17	0,30	1,0	0,2	1	8–9	0,14	18
АФ 9–12	3,40	2,20	12,2	1,0	12	7–8	0,18	31
МЦ	1,50	3,62	19,6	1,5	15	5–6	0,25	38
Л-402	43,40	8,26	27,5	5,0	25	4–5	0,38	45

Для анализа кумулятивных свойств ксенобиотика удобно также использовать такой параметр, как светосумма S свечения БХЛ за определенное время. Выделенные нами показатели динамических кривых БХЛ, а также параметры токсичности (ДЛ_{50} , K_k , ET_{50}) исследуемых веществ также приведены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показывает, что при действии ксенобиотиков, обладающих более слабыми кумулятивными свойствами, наблюдается удлинение временных интервалов фаз быстрого нарастания t_m и быстрого спада t_c интенсивности; увеличение $\operatorname{tg} \beta$ и светосуммы S свечения; сокращение времени фазы медленного снижения интенсивности БХЛ T_k и времени достижения интенсивности контрольных значений t_k .

Так, по сравнению с 12 краун-4, обладающим чрезвычайной степенью кумуляции, при токсификации экспериментальных животных ксенобиотиком Л-402, обладающим слабыми кумулятивными свойствами, увеличиваются t_m и t_c в 25 раз, $\operatorname{tg} \beta$ в 2,7 раз, S в 2,5 раз и уменьшается время t_k на четверо суток.

Оценивая динамику интенсивности свечения при воздействии ксенобиотиками в дозе $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$, можно предположить, что время достижения максимума БХЛ связано со временем стресс-реакции организма на токсификацию, сопровождающуюся напряжением защитно-компенсаторных механизмов, повреждением части структурно-функциональных единиц клеточного аппарата и выходом антиоксидантов в кровяное русло. Следствием этого является резкое падение уровней БХЛ

в последующие сроки наблюдения, вплоть до ET_{50} . В дальнейшем предположительно имеет место устойчивое соотношение оксидантно-антиоксидантного взаимодействия, отражением которого выступает приближение значений интенсивностей БХЛ к величинам контрольной группы в течение времени t_k .

Введенные нами количественные показатели фаз быстрого подъема, быстрого снижения БХЛ, а также медленного снижения интенсивности свечения до уровня контрольных величин могут указывать, с одной сто-

роны, на различную скорость поступления веществ в клетку через плазматические мембраны, с другой – на насыщение клетки ксенобиотиком, который активирует оксидантно-антиоксидантные взаимодействия на молекулярном уровне.

Из полученных данных следует, что первой отличительной особенностью действия ксенобиотиков в дозе $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$ с различными степенями кумуляции является различное время фаз быстрого подъема и резкого спада интенсивности свечения. Так, для чрезвычайно кумулятивного вещества 12 краун-4 они составляют соответственно 12 мин и ~1 ч, сильно кумулятивного АФ 9–12 – 1 и 11 ч, среднекумулятивного МЦ – 1,5 и 13 ч и слабоеккумулятивного Л-402 – 5 и 20 ч. Второй отличительной особенностью являются различные сроки достижения интенсивности свечения уровней контрольной группы. Так, для чрезвычайно кумулятивного соединения 12 краун-4 это время составляет 8–9 сут, в то время как для сильнокумулятивного соединения АФ 9–12 – 7–8 сут, среднекумулятивного МЦ – 5–6 сут, слабоеккумулятивного Л-402 – 4–5 сут.

При действии различных ксенобиотиков в дозе $1/10 \text{ ДЛ}_{50}$ наблюдалось аналогичное резкое повышение уровней БХЛ с первых минут наблюдения. Максимальные значения достигались ко времени t_m , которое было таким же, как и при действии дозы $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$ (рис. 2).

Обращает на себя внимание отличие в дальнейшем поведении динамических кривых БХЛ при дозах $1/5$ и $1/10 \text{ ДЛ}_{50}$. При дозе $1/2 \text{ ДЛ}_{50}$ максимальные величины интен-

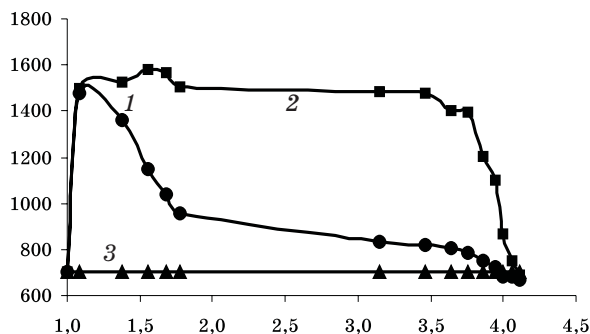


Рис. 2. Динамика интенсивности БХЛ сыворотки крови белых крыс при действии $1/5$ ДЛ₅₀ (1) и $1/10$ ДЛ₅₀ (2) 12 краун-4 и в контроле (3)

сивностей свечения при воздействии 12 краун-4, АФ 9–12, МЦ и Л-402 сохранялись на стационарном уровне примерно до 1 сут. Затем происходило медленное снижение интенсивностей до уровня контроля на протяжении такого же времени t_k , что и при действии дозы $1/5$ ДЛ₅₀.

Анализ динамики интенсивности свечения при дозе $1/10$ ДЛ₅₀ свидетельствует, что ксенобиотики с первых минут активировали свободнорадикальное окисление, перекисное окисление липидов и процессы биоэнергетики, сопровождающие существенное напряжение защитно-компенсаторных механизмов в течение времени, при котором интенсивности свечения сохранялись на стационарном уровне. После этого наблюдалось устойчивое состояние адаптации, что отражалось в снижении интенсивности БХЛ до уровня свечения контрольных групп животных к концу времени t_k .

Характер динамики кривых БХЛ под воздействием $1/5$ ДЛ₅₀ и $1/10$ ДЛ₅₀ подтверждает существенные различия токсикодинамики, токсикокинетики и соответственно структурно-метаболических процессов, происходящих в условиях токсификации организма различными дозами ксенобиотиков. Следует полагать, что отличительные особенности токсикокинетики, токсикодинамики и биотрансформации химических веществ лежат в основе проявления степени их кумуляции и особенностей токсификации организма.

Анализ динамических кривых свидетельствует, что информативными критерия-

ми оценки степени кумуляции ксенобиотиков могут быть характеристики фаз резкого увеличения интенсивности БХЛ, быстрого ее спада и медленного снижения до уровней контроля. Безусловно, эти характеристики тесным образом связаны с токсикодинамикой, токсикокинетикой и метаболизмом ксенобиотиков в организме животных.

Таким образом, установлено, что показатели динамики интенсивности свечения сыворотки крови экспериментальных животных под воздействием токсических и субтоксических доз отражают степень кумуляции ксенобиотиков и, соответственно, их токсикокинетику, токсикодинамику и биотрансформацию в организме. Метод БХЛ может быть использован в экспресс-оценке кумулятивных свойств новых синтезированных химических веществ в условиях постановки острого эксперимента, что исключает необходимость проведения длительного подострого токсикологического опыта.

Выводы

1. Выделены показатели динамических кривых БХЛ сыворотки крови токсифицированных животных, которые позволяют предопределить степень кумуляции воздействующих ксенобиотиков, а именно время фазы резкого нарастания свечения до максимального значения t_m ; время фазы быстрого спада интенсивности БХЛ t_c , причем $t_m + t_c = ET_{50}$; время достижения интенсивностей до значений контрольной группы t_k ; угол наклона нисходящей ветви динамической кривой $tg\beta$; светосумму S свечения БХЛ за определенное время.

2. Установлено, что при токсификации организма животных ксенобиотиками, обладающими более слабыми кумулятивными свойствами, удлиняются временные интервалы фаз быстрого нарастания t_m и быстрого спада t_c интенсивности; увеличиваются $tg\beta$ и светосумма S свечения; сокращается время фазы медленного снижения интенсивности БХЛ t_k .

3. Предлагаемый анализ показателей динамических кривых БХЛ может быть использован в экспресс-оценке кумулятивных свойств ксенобиотиков.

Список литературы

1. Трахтенберг И.М. Токсикология в реалиях времени. Здоров'я України 2004; 22 (107): 38–39.
2. Красовский Г.Н., Жуков В.И., Бондаренко Л.А. Применение метода биофлюоресценции в санитарно-токсикологических исследованиях. Гигиена и санитария 1989; 11: 35–39.
3. Зайцева О.В., Жуков В.И., Антюфеева О.И. Хемілюмінесцентні методи в донозологічній оцінці стану здоров'я робітників хімічного виробництва. Гігієна населених місць 2003; 41: 180–184.
4. Зайцева О.В., Антюфеева О.И. Биохемиллюминесценция в контроле кожно-резорбтивного действия новых групп поверхностно-активных веществ. Вісник проблем біології і медицини 2001; 1: 104–109.

5. Жуков В.И. Гигиеническая характеристика макроциклических эфиров и их предшественников простых полиэфиров в связи с проблемой санитарной охраны водоемов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ленинград, 1991. 58 с.

6. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария В.А., Западнюк В.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа, 1983. 373 с.

ЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ДИНАМІКИ БІОХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ ЗІ СТУПЕНЕМ КУМУЛЯЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

В.І. Жуков, О.В. Зайцева, О.І. Антюфеева

Виділено показники динамічних кривих біохемілюмінесценції (БХЛ) сироватки крові токсифікованих тварин, які дозволяють визначати ступінь кумуляції діючих ксенобіотиків. Установлено, що при дії ксенобіотиків з більш слабкими кумулятивними властивостями подовжується час фаз швидкого наростання і швидкого спаду інтенсивності світіння; зростають $tg\beta$ низхідної гілки динамічної кривої та світлосума світіння; скорочується час фази повільного зниження інтенсивності БХЛ до контрольних значень. Динаміка інтенсивності світіння сироватки крові експериментальних тварин віддзеркалює токсикокінетику, токсикодинаміку та біотрансформацію ксенобіотиків в організмі. Запропонований аналіз показників динамічних кривих БХЛ може бути використаний в експрес-оцінці кумулятивних властивостей ксенобіотиків.

Ключові слова: біохемілюмінесценція, ксенобіотики, кумулятивні властивості, сироватка крові.

THE BOND OF BIOCHEMILUMINESCENCE DYNAMICS PARAMETERS WITH XENOBIOTIC CUMULATION DEGREES

V.I. Zhukov, O.V. Zaytseva, O.I. Antufeeva

There were pick out indices of biochemiluminescence (BChL) dynamic curves of animals under the toxic influence blood serum that allow to predetermine the degree of cumulation of acting xenobiotics. It was established that under the action of the xenobiotics with more weak cumulative properties there were greater time interval of phases of quick growth and quick slump of luminescence intensity; $tg\beta$ of descending part of dynamic curve and luminescence light-sum are increased; time of the phase of the slow reducing of BChL intensity up to control magnetudes is decreased. Dynamics of luminescence intensity of experimental animals blood serum reflects toxicokinetics, toxicodynamics and xenobiotic biotransformation in organism. Proposed analysis of indices of BChL dynamic curves can be used in express-test of xenobiotic cumulative properties.

Key words: biochemiluminescence, xenobiotics, cumulative properties, blood serum.

Поступила 23.12.04

СПЕКТРОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ НИТРИДА ТИТАНА

А.Ю. Никонов

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено спектрографическое исследование макро- и микроэлементного состава (K, Na, Ca, Mg, Zn, Cu) внутренних органов экспериментальных животных при алиментарном и инъекционном способах введения нитрида титана в организм. Установлено, что поступающий в организм нитрид титана приводит к дисбалансу макро- и микроэлементного гомеостаза внутренних органов, особенно при алиментарном способе введения.

Ключевые слова: микроэлементный состав, нитрид титана, металлические зубные протезы, гомеостаз.

Несъемные конструкции зубных протезов являются наиболее массовым видом протезирования, который используется при дефектах зубов и зубных рядов [1]. В качестве конструкционного материала для протезов используется коррозионностойкая сталь. Наряду с положительными качествами – высокой механической прочностью, оптимальными физико-химическими свойствами, она имеет и недостатки – подверженность элект-

рокоррозии. Продукты электрокоррозии являются причиной развития ряда заболеваний [2]. В качестве защитного покрытия, предотвращающего коррозионные процессы, в ортопедической стоматологии широко используются нитридтитановые покрытия [3]. Однако увеличивающееся количество обращений пациентов с проявлениями токсического характера заставляет более детально исследовать данный вид покрытия.

Целью настоящего исследования было изучение содержания макро- и микроэлементов во внутренних органах при введении в организм нитрида титана (TiN) алиментарным и инъекционным способами.

Материал и методы. В качестве подопытных животных были выбраны 90 половозрелых крыс, самцов линии Вистар, массой 180–200 г. Первую экспериментальную группу составили 30 крыс, которым однократно внутримышечно вводили 1 мл взвеси, содержащей 0,01 г TiN в бидистиллированной воде. Вторую группу составили 30 крыс, которым ежедневно в течение 6 мес скармливали 0,01 г TiN с пищей. Контрольная группа состояла из 30 животных.

Животных выводили из эксперимента через 1, 3 и 6 мес, производили забор внутренних органов (печени, почек, селезенки, кишечника, мозга и сердца) и проводили спектрографические исследования.

Содержание калия и натрия в органах определяли методом пламенной фотометрии с использованием анализатора жидкости ПАЖ-2 [1]. Озоленные органы разводили бидистиллированной водой (в 9,9 мл воды вносили 0,1 мг сухого вещества исследуемого органа) и тщательно размешивали. Длина волны поглощения для калия составляла 286,7 нм; для натрия – 294,0 нм.

Содержание кальция, магния, меди, цинка и титана определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии [4] с использованием спектрофотометров «Сатурн» и К-120.1. Озоленную навеску исследуемого органа разводили бидистиллированной водой (0,1 мг навески – до 10 мл водой) и тщательно размешивали.

Полученную жидкость отбирали и использовали в дальнейшем при работе.

Для каждого исследуемого элемента готовили стандартные растворы из спектрально чистых солей. Растворение и разведение солей стандартных навесок производили на бидистиллированной воде.

Градуировочные графики строили в координатах – концентрация ионов металла (С, мкг/1 г ткани), высота пика на диаграмме (П, ММ).

Пламя состояло из воздуха (720 дм³) и ацетиленов (140–160 дм³). Ширина щели монохроматора – 0,52 мм, постоянная времени – 1 с. Длина волны для кальция была 422,7 нм, ток лампы 15 А; магния – 285,2 нм, ток 25 А; цинка – 213,9 нм, ток 150 А; меди – 324,9 нм, ток 25 А; титана – 3,843 нм, ток 220 А.

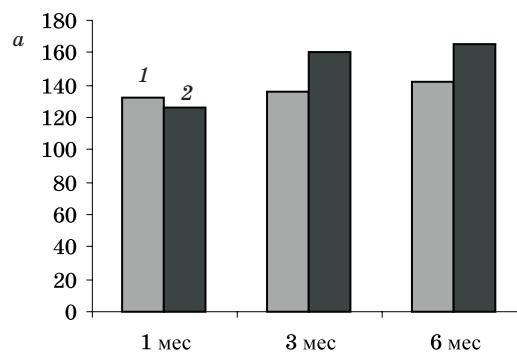
Полученные данные статистически обрабатывали. Ввиду ограниченности объема исследуемых совокупностей применяли методы непараметрической статистики. Для проверки

достоверности различий анализируемых показателей в контрольной и опытной группах применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни для несвязанных выборок. Наличие/отсутствие достоверной динамики в процессе наблюдения подтверждалось при помощи критериев для связанных выборок: критерия Вилкоксона и критерия знаков.

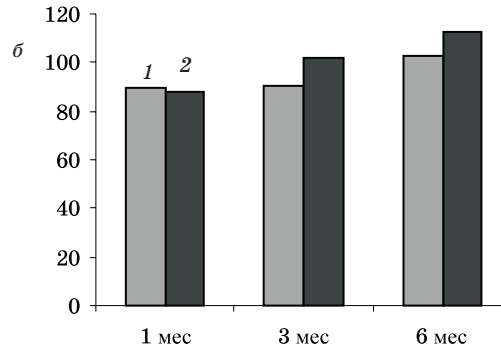
Результаты. Наибольшие изменения содержания макро- и микроэлементов наблюдали у животных обеих экспериментальных групп в печени, почках и селезенке.

В печени подопытных животных отмечали общую тенденцию к увеличению содержания К, более ощутимую при алиментарном введении TiN. При этом способе введения относительная концентрация К и Na увеличивается начиная с 3 мес (рисунок). Так, среднее значение концентрации Na при алиментарном введении TiN составило после 6 мес 112,6 мкг/1 г ткани при 102,5 мкг/1 г ткани в контрольной группе. При инъекционном введении TiN ощутимых изменений в содержании Na в печени не наблюдали. Имело место умеренное или слабое увеличение концентрации К по сравнению с контролем, которое отмечалось уже начиная с 1 мес. При этом через 6 мес после начала инъекционного введения TiN концентрация К достигала 147,2 мкг/1 г ткани против 141,8 мкг/1 г ткани в контрольной группе ($p=0,0001$).

мкг/1 г ткани



мкг/1 г ткани



Изменение концентрации калия (а) и натрия (б) в печени крыс: 1 – контроль; 2 – TiN_{ал}

Изменения уровня Ca и Mg в печени были разнонаправленными и отличались по амплитуде. Алиментарное введение TiN приводило к достоверному ($p=0,002$) увеличению концентрации Ca, но только в срок 1 мес от начала введения препарата с пищей; далее показатели возвращались к значениям контрольной группы. Инъекционное введение TiN приводило к незначительному повышению концентрации Ca по сравнению с контрольной группой. Алиментарное и инъекционное введение TiN приводило к устойчивому росту концентрации Mg начиная с 1 мес от начала эксперимента ($p=0,0382$).

В целом более выраженная картина изменения элементного состава наблюдалась при алиментарном введении TiN (таблица).

Характерным для экспериментальных животных являлось увеличение концентрации Cu в печени к концу 3-го мес ($p=0,001$; по сравнению с контрольной группой) с последующим снижением через 6 мес. Данная тенденция отмечалась в обеих экспериментальных группах.

Похожие, но противоположные изменения характерны для содержания Zn при алиментарном введении TiN. В начале эксперимента его концентрация резко снижалась,

Содержание биоэлементов в печени, почках и селезенке крыс при инъекционном и алиментарном введении TiN в разные сроки

Способ и период введения TiN	K	Na	Ca	Mg	Zn	Cu	Ti
<i>Печень</i>							
Контроль							
1 мес	131,84 (5,19)	89,48 (3,96)	1,2 (0,03)	1,21 (0,05)	2,07 (0,11)	0,28 (0,02)	0,003 (0,00008)
3 мес	135,42 (4,48)	90,58 (4,21)	1,34 (0,03)	1,24 (0,04)	1,98 (0,1)	0,29 (0,02)	0,0028 (0,0008)
6 мес	141,83 (4,5)	102,56 (5,43)	1,37 (0,03)	1,29 (0,05)	2,31 (0,08)	0,31 (0,01)	0,0031 (0,0007)
Алиментарный							
1 мес	126,67 (6,52)	88,16 (5,2)	1,34 (0,03)	1,26 (0,05)	1,79 (0,09)	0,34 (0,02)	0,1 (0,01)
3 мес	161,041 (1,9)	102,31 (6,64)	1,28 (0,05)	1,29 (0,02)	1,98 (0,13)	0,38 (0,016)	0,16 (0,009)
6 мес	164,9 (7,96)	112,56 (4,59)	1,3 (0,06)	1,32 (0,02)	2,08 (0,12)	0,29 (0,013)	0,17 (0,009)
Инъекционный							
1 мес	138,14 (2,75)	83,17 (3,79)	1,3 (0,04)	1,39 (0,05)	1,59 (0,11)	0,36 (0,01)	0,12 (0,01)
3 мес	141,86 (3,46)	86,43 (8,83)	1,37 (0,042)	1,33 (0,03)	1,85 (0,04)	0,39 (0,09)	0,15 (0,001)
6 мес	147,18 (4,99)	104,22 (3,74)	1,42 (0,04)	1,37 (0,03)	1,96 (0,05)	0,32 (0,008)	0,18 (0,01)
<i>Почки</i>							
Контроль							
1 мес	11,53 (2,64)	81,5 (7,53)	1,03 (0,06)	1,33 (0,11)	1,58 (0,05)	0,23 (0,008)	Не обнар.
3 мес	110,34 (2,47)	80,69 (5,5)	1,07 (0,05)	1,34 (0,12)	1,59 (0,05)	0,23 (0,008)	Не обнар.
6 мес	112,11 (4,06)	80,0 (3,65)	1,05 (0,02)	1,34 (0,06)	1,58 (0,03)	0,24 (0,04)	Не обнар.
Алиментарный							
1 мес	112,231 (3,33)	82,92 (6,72)	0,97 (0,05)	1,57 (0,09)	1,45 (0,1)	0,25 (0,01)	0,0086 (0,001)
3 мес	106,23 (7,3)	105,94 (7,79)	1,13 (0,03)	2,05 (0,1)	1,73 (0,08)	0,26 (0,01)	0,013 (0,0007)
6 мес	112,29 (4,96)	117,98 (6,78)	1,3 (0,03)	2,09 (0,09)	1,84 (0,07)	0,27 (0,008)	0,014 (0,0004)

Продолжение таблицы

Способ и период введения TiN	K	Na	Ca	Mg	Zn	Cu	Ti
Инъекционный							
1 мес	111,28 (4,6)	74,89 (5,74)	1,02 (0,07)	1,6 (0,08)	1,69 (0,09)	0,24 (0,01)	0,0069 (0,001)
3 мес	111,08 (7,76)	98,5 (1,07)	1,1 (0,01)	2,24 (0,11)	1,69 (0,02)	0,23 (0,02)	0,02 (0,0009)
6 мес	123,38 (4,46)	106,04 (1,48)	1,19 (0,01)	2,29 (0,08)	1,79 (0,03)	0,25 (0,01)	0,0157 (0,0009)
Селезенка							
Контроль							
1 мес	139,51 (3,0)	100,9 (5,03)	2,44 (0,13)	1,96 (0,05)	1,07 (0,06)	0,19 (0,01)	Не обнар.
3 мес	141,36 (2,59)	103,77 (4,97)	2,59 (0,17)	1,96 (0,15)	1,14 (0,05)	0,19 (0,01)	Не обнар.
6 мес	141,62 (3,52)	105,9 (5,01)	2,62 (0,12)	1,93 (0,12)	1,25 (0,04)	0,22 (0,01)	Не обнар.
Алиментарный							
1 мес	123,9 (9,59)	61,34 (9,35)	2,17 (0,14)	2,09 (0,12)	1,08 (0,04)	0,23 (0,01)	Не обнар.
3 мес	137,161 (4,23)	65,55 (8,84)	2,59 (0,13)	2,12 (0,13)	1,19 (0,06)	0,22 (0,01)	Не обнар.
6 мес	128,85 (8,44)	66,3 (8,18)	2,54 (0,04)	2,15 (0,14)	1,26 (0,07)	0,25 (0,1)	Не обнар.
Инъекционный							
1 мес	131,5 (2,46)	91,91 (2,24)	2,65 (0,07)	2,59 (0,03)	1,24 (0,04)	0,25 (0,008)	0,0027 (0,0004)
3 мес	133,56 (2,17)	94,43 (2,8)	2,84 (0,06)	2,6 (0,03)	1,36 (0,04)	0,25 (0,007)	0,003 (0,0003)
6 мес	134,56 (2,16)	96,93 (3,6)	2,73 (0,06)	2,6 (0,03)	1,41 (0,03)	0,29 (0,007)	0,0037 (0,0003)

Примечание. В скобках – среднее выборочное и стандартное отклонение.

а затем приближалась к показателям контрольной группы ($p=0,003$).

В почках изменение концентрации K при введении TiN характеризовалось различной картиной у животных разных групп. Так, при алиментарном введении средние показатели его содержания после 1, 3 и 6 мес находились в пределах 106–112 мкг/1 г ткани, не отличаясь от вариабельности контрольной группы. При инъекционном введении после 6 мес содержание K неожиданно резко повышается до 123,4 мкг/1 г ткани ($p=0,0001$).

Однонаправленную тенденцию имеет изменение концентрации Na: она стойко увеличивает разрыв с показателями контрольной группы. При этом эффект от алиментарного введения TiN всегда значимо выше эффекта инъекционного введения ($p=0,0001$).

Изменения в содержании Mg аналогичны изменениям концентрации Na. Эффект роста концентраций при введении TiN особенно ярко выражен для Mg. При этом инъекционное введение дает больший рост концентрации

Mg по сравнению с алиментарным (таблица). Следует отметить, что в контроле концентрации Mg при этом была неизменной.

Концентрация Cu после 6 мес оставалась в пределах стандартного интервала значений контрольной группы – (0,23–0,27) мкг/1 г ткани, а концентрация Zn была достоверно выше, чем в контроле ($p=0,003$).

Содержание K и Na в селезенке уменьшалось по сравнению с контрольной группой во все сроки наблюдения для обеих групп подопытных животных. Содержание Mg во все сроки в опытных группах было относительно высоким. При этом более значимые изменения ($p=0,0002$) наблюдались в группе с инъекционным введением TiN. Содержание Ca после 6 мес в контрольной и опытных группах было практически идентичным. При этом в группе инъекционного введения TiN содержание Ca незначительно повышалось после 1 и 3 мес, а в группе алиментарного введения, наоборот, понижалось. Содержание Cu в селезенке во все сроки наблюдения

было повышенным по сравнению с контролем, особенно при инъекционном введении TiN. Содержание Zn при алиментарном введении TiN характеризовалось слабым повышением после 3 мес, а после 1 и 6 мес снижалось до показателей контрольной группы, однако при введении TiN инъекционным способом оно значимо повышалось по сравнению с контрольной группой во все сроки эксперимента.

Таким образом, при введении TiN в организм подопытных животных в их органах изменяется содержание калия, магния, цинка, меди, натрия, кальция. Изменения содержания макро- и микроэлементов в почках и селезенке зависят от пути поступления TiN в организм. Наиболее значимые

изменения обнаруживаются у животных, которым вводили TiN алиментарно, что делает правомочной постановку вопроса о возможном поступлении TiN с поверхности ортопедических конструкций во время их эксплуатации с последующим развитием дисметаболических нарушений в организме пациента [5]. Причиной дисгомеостатических изменений при хроническом поступлении в организм TiN может быть мембранотропное, цитотоксическое действие данного соединения.

Целесообразной, на наш взгляд, является разработка более индифферентного с биологической точки зрения защитного покрытия для металлических ортопедических конструкций.

Список литературы

1. Неспрядько В.П., Волинець В.М. Особливості перебігу симптомокомплексу невинності сплавів металів за даними клініко-лабораторних досліджень. Вісник стоматології 1997; 2: 220–224.
2. Гожий А.Г., Сагателян Г.Р., Гожая Л.Д., Большаков Г.В. Клинические проявления электрохимических процессов, обусловленных отделочной обработкой зубных протезов из нержавеющей стали. Стоматология 1998; 3: 46–50.
3. Котляр А.М., Панчоха В.П., Севидова Е.К. Электрохимические показатели паяных зубных протезов с многослойными покрытиями на основе нитрида титана. Стоматология 1990; 5: 53–56.
4. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. М.: Мир, 1976. 355 с.
5. Гаврилов Е.И., Стрельников В.Н. Сравнительная оценка несъемных протезов с металлокерамическим нитрид-титановым покрытием. Стоматология 1992; 71, 2: 64–67.

СПЕКТРОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІВ ЩУРІВ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ВВЕДЕННЯ НІТРИДУ ТИТАНУ

А.Ю. Ніконов

Проведено спектрографічне дослідження макро- і мікроелементного складу (К, Na, Ca, Mg, Zn, Cu) внутрішніх органів експериментальних тварин при аліментарному та ін'єкційному способах введення нітриду титану в організм. Встановлено, що нітрид титану, який потрапляє до організму тварин, призводить до дисбалансу макро- та мікроелементного гомеостазу внутрішніх органів, особливо при аліментарному способі введення.

Ключові слова: мікроелементний склад, нітрид титану, металеві зубні протези, гомеостаз.

SPECTROGRAPHIC RESEARCH OF RAT ORGANS IN DIFFERENT METHODS OF INTRODUCING TITANIUM NITRIDE

A.Yu. Nikonov

Spectrographic study of macro- and microelement composition of experimental animals internal organs in case of alimentary and injection methods of introducing titanium nitride into the organism has been carried out. It has been determined that titanium nitride, coming into the organism, brings to disbalance of macro- and microelement homeostasis of internal organs, especially in case of its alimentary method of introduction.

Key words: mikroelement composition, titanium nitride, metal dentures, homeostasis.

Поступила 01.12.04

ТЕРАПІЯ

УРОВЕНЬ S-НИТРОЗОТИОЛА И НИТРИТОВ–НИТРАТОВ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА*Л.А. Лапшина, А.Ю. Титова, Т.В. Горбач**Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 68 пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II и III ФК. Выявлено, что ИБС, осложненная ХСН, у лиц пожилого и старческого возраста сопровождается снижением уровня S-нитрозотиола, нитритов и нитратов, что свидетельствует об уменьшении интенсивности метаболизма NO и отражает свойственную ХСН эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова: метаболизм окиси азота, дисфункция эндотелия, сосудистые нарушения.

В структуре заболеваемости у лиц пожилого и старческого возраста на первом месте находятся заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1].

Одной из составляющих ХСН является дисфункция эндотелия, которая характеризуется нарушенной эндотелийзависимой релаксацией сосудов и повышенной адгезивностью эндотелиальной выстилки сосудов. Считается, что обе характеристики во многом обусловлены снижением биологической активности основного дилататора – оксида азота (NO). NO – короткоживущая молекула, существующая в организме в течение нескольких секунд, однако для выполнения аутокринных и паракринных функций эта молекула стабилизируется, включаясь в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами или в S-нитрозотиолы, которые затем постепенно высвобождают NO. Такие NO-содержащие лабильные комплексы образуют в тканях физиологически активное депо NO. Однако функциональное значение S-нитрозотиола как лабильного комплекса-депо NO изучено недостаточно.

NO – липофильная молекула, которая имеет непарный электрон, то есть является высоко реактивным радикалом, свободно диффундирующим через биологические мембраны и легко вступающим в реакции с дру-

гими соединениями. Период полураспада NO составляет до 30 с, после чего он быстро метаболизируется: в газообразной форме окисляется до NO₂ и более высоких окисей азота, в растворимом состоянии подвергается окислению с переходом в нитриты и нитраты, которые являются биологически нейтральными. Имеются единичные сообщения об изменении уровня нитратов–нитритов при экспериментальной и клинической артериальной гипертензии и ХСН [2–5], однако информативное значение этих метаболитов изучено недостаточно. Предполагают, что снижение активности синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения, так как имеются данные о возрастном угнетении активности NO-синтазы. Снижение концентрации NO приводит к вазоконстрикции, свободнорадикальному повреждению мембран клеток, снижению противоопухолевой и противомикробной активности [3]. Вместе с тем значение нитратов и нитритов, отражающих активность разрушения NO, при ХСН у лиц пожилого и старческого возраста изучено недостаточно.

Целью работы было изучение особенностей метаболизма NO при ХСН у лиц пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. Обследовано 68 больных пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС, из них 33 мужчины (48 %) и 35 женщин (51 %). Средний возраст обследо-

дованных – (72 ± 5) лет (от 60 до 92 лет). ХСН II ФК диагностирована у 44 (64 %), ХСН III ФК – у 24 (35 %) больных (NYHA). Гипертоническая болезнь (ГБ) в анамнезе имела место у 20 (29 %), сахарный диабет (СД) – у 13 (19 %) больных. Контрольную группу составили 23 больных пожилого возраста без признаков ХСН, артериальной гипертензии и СД.

Нитраты и нитриты в сыворотке крови определяли методом диазореакции с реактивом Грисса с последующим колориметрическим определением азосоединения в модификации И.О. Киселика, М.Д. Луцка и Л.Ю. Шевченко [6]. S-нитрозотиол определяли флюориметрическим методом по М. Morzinzing, А.К. Nussler, J. Stadler [7].

Полученные результаты обработали методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований показали, что у больных с ИБС, осложненной ХСН, пожилого и старческого возраста имеет место достоверное снижение уровня S-нитрозотиола по сравнению

с его уровнем в контрольной группе, что свидетельствует о снижении активности образования депо-формы NO и, возможно, указывает на дефицит эндотелиального NO. Вместе с тем уровни S-нитрозотиола при ХСН II и III ФК практически не различались (табл. 1).

У больных ХСН II ФК был изучен уровень S-нитрозотиола в сыворотке крови в зависимости от пола, возраста, наличия ГБ и СД в анамнезе. Во всех сравниваемых группах этот показатель был примерно одинаков, но достоверно ниже нормы.

Уровень нитратов у больных как ХСН II ФК, так и ХСН III ФК был достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень нитритов при ХСН II ФК был ниже ($p < 0,05$), при ХСН III ФК – не отличался от нормы. При этом обращает внимание, что уровень нитратов и нитритов при ХСН III ФК достоверно превышал таковой у больных с ХСН II ФК ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Уровень NO при ХСН II ФК в зависимости от пола, возрастной группы, наличия ГБ и СД в анамнезе представлен в табл. 2. Уровень нитратов у мужчин и жен-

Таблица 1. Показатели метаболитов азота при ИБС у лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от функционального класса ХСН, ($M \pm m$) мг %

Группа	S-нитрозотиол	Нитраты	Нитриты
Контрольная	$2,19 \pm 0,59$	$8,0 \pm 2,0$	$4,0 \pm 1,0$
ХСН II ФК	$0,966 \pm 0,360$	$5,77 \pm 0,91$	$3,26 \pm 0,58$
ХСН III ФК	$0,98 \pm 0,21$	$6,58 \pm 0,88$	$4,26 \pm 0,83$
p_1	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
p_2	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
p_3	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание. p_1 – при сравнении ХСН II ФК с контрольной группой; p_2 – при сравнении ХСН III ФК с контрольной группой; p_3 – при сравнении ХСН II ФК и ХСН III ФК.

Таблица 2. Показатели метаболитов оксида азота в зависимости от клинических особенностей течения ХСН II ст. у лиц пожилого и старческого возраста, ($M \pm m$) мг %

Группа	S-нитрозотиол	p_1	p_2	Нитраты	p_1	p_2	Нитриты	p_1	p_2
Контрольная	$2,19 \pm 0,59$			$8,0 \pm 2,0$			$4,0 \pm 1,0$		
Муж (33)	$0,963 \pm 0,52$	$< 0,05$		$5,06 \pm 0,93$	$< 0,05$		$3,47 \pm 0,14$	$> 0,05$	
Жен (35)	$1,00 \pm 0,39$	$< 0,05$	$> 0,05$	$6,73 \pm 1,10$	$< 0,05$	$< 0,05$	$4,53 \pm 0,81$	$> 0,05$	$< 0,05$
В возрасте 60–75 лет	$0,978 \pm 0,73$	$< 0,05$		$5,98 \pm 0,88$	$< 0,01$		$4,48 \pm 0,48$	$> 0,05$	
> 75 лет	$1,00 \pm 0,48$	$< 0,05$	$> 0,05$	$4,93 \pm 0,56$	$< 0,01$	$< 0,05$	$3,18 \pm 0,53$	$> 0,05$	$< 0,05$
ХСН с ГБ	$1,09 \pm 0,54$	$< 0,05$		$6,97 \pm 0,89$	$< 0,05$		$4,92 \pm 0,94$	$> 0,05$	
ХСН без ГБ	$0,934 \pm 0,58$	$< 0,05$	$> 0,05$	$6,11 \pm 1,01$	$< 0,05$	$> 0,05$	$3,60 \pm 0,81$	$> 0,05$	$< 0,05$
ХСН с СД	$0,967 \pm 0,63$	$< 0,05$		$7,58 \pm 0,98$	$> 0,05$		$5,25 \pm 0,71$	$> 0,05$	
ХСН без СД	$1,00 \pm 0,29$	$< 0,05$	$> 0,05$	$6,25 \pm 0,53$	$< 0,05$		$3,59 \pm 0,84$	$> 0,05$	$< 0,05$

Примечание. p_1 – при сравнении с контрольной группой; p_2 – при сравнении между группами больных.

цин был достоверно ниже, а нитритов – не отличался от показателей контрольной группы. Вместе с тем у женщин уровни нитратов и нитритов достоверно превышали таковые у мужчин. У больных в возрасте старше 75 лет уровни нитритов и нитратов были достоверно ниже, чем у больных в возрасте 60–75 лет ($p < 0,05$). У больных с ГБ в сравнении с пациентами без ГБ в анамнезе уровни метаболитов NO были достоверно выше ($p < 0,05$). Выше они были и у больных с наличием СД по сравнению с больными без СД ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ИБС пожилого и старческого возраста независимо от ФК ХСН, пола, возраста, наличия ГБ и СД в анамнезе уровень образования нитратов снижен по сравнению с контролем, достоверных изменений уровня нитритов не происходит.

Следует отметить, что часть образованного NO, соединяясь со свободными SH-группами, образует лабильный комплекс S-нитрозотиол, который является соединением-донором, транспортирующим и легко отдающим NO, который, в свою очередь, является физиологическим эквивалентом радикала. Причиной снижения уровня образования S-нитрозотиола может быть недостаточная активность NO-синтазы или свободных SH-групп. Снижение уровня S-нитрозотиола во всех группах обследованных подтверждает факт дефицита NO и его сосудистых эффектов у больных ИБС с ХСН пожилого и старческого возраста.

Определению уровня нитритов и нитратов в плазме крови посвящены исследования [8–12]. Соотношение нитритов к нитратам в плазме крови млекопитающих составляет 1:10, в ряде работ используется суммарный показатель нитратов–нитритов, так как сумма нитритов и нитратов отражает более полную картину метаболизма NO. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении общего уровня конечных метаболитов NO в сравнении с нормой, что соответствует представлению о дефиците образования эндотелиального NO при ИБС, осложненной ХСН, у лиц пожилого и старческого возраста.

Согласно данным [3] в зависимости от базального содержания конечных метаболитов NO в плазме крови выделены три группы больных ХСН: с низким уровнем нитратов–нитритов в суточной моче и плазме крови (больные с ХСН IV ФК); со средним уровнем нитратов–нитритов (больные с ХСН II ФК); с высоким уровнем конечных метаболитов NO (больные с ХСН III ФК), то есть уровень конечных метаболитов NO имеет достоверную связь со степенью тяжести и длительностью анамнеза ХСН, что отражает выраженность эндотелиальной дисфункции и имеет пато-

генетическое значение для течения и прогноза ХСН.

Полученные нами данные о возрастных различиях согласуются с данными [13] о том, что снижение синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения, и у лиц старше 75 лет уровень NO в крови в 4 раза ниже, чем у лиц 25 лет. Снижение уровня нитратов–нитритов у больных ИБС с ХСН с возрастом отражает сочетание физиологической и патологической дисфункции эндотелия.

Показатели нитритов–нитратов у больных с ХСН III ФК, а также на фоне ГБ и СД достоверно превышали таковые у пациентов с ХСН II ФК и без соответствующего преморбидного фона, что не согласуется с ожидаемым снижением конечных метаболитов NO. Такое, на первый взгляд, парадоксальное повышение уровня метаболизма NO получено в других исследованиях. Так, в эксперименте у спонтанно гипертензивных крыс по мере увеличения АД, наряду с угнетением эндотелийзависимого расслабления сосудов, происходило увеличение образования нитратов и нитритов [2]. Аналогичные данные были получены в работе [14], авторы которой объясняют этот факт ослаблением активности и экспрессии белка эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелии и высокой активностью индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в сосудистой гладкой мышце и макрофагах в процессе прогрессирования гипертензии. Поскольку iNOS продуцирует NO в количествах, значительно превышающих продукцию NO eNOS, то нарастание уровня метаболитов NO в плазме отражает интенсивность синтеза NO именно iNOS [2]. По данным авторов [12], при ИБС с ХСН, несмотря на дефицит эндотелиального NO и сниженное эндотелийзависимое расслабление сосудов, обнаруживается повышенный уровень в плазме нитритов и нитратов, пропорционально нарастающий в зависимости от степени тяжести ХСН, что авторы также объясняют индукцией NO iNOS в кардиомиоцитах. Продуцируемый iNOS избыток NO, с одной стороны, может служить компенсаторным фактором и способствовать поддержанию тканевой перфузии, оказывать антиаритмическое действие при реперфузии, с другой – может ухудшать функцию эндотелия, подавляя продукцию эндотелиального NO и угнетая сократительную функцию миокарда [12]. Нам представляется возможным еще одно объяснение этого эффекта, связанное с более высокой активностью при ХСН III ФК, а также при СД и ГБ факторов, инактивирующих NO. Конечный метаболизм NO с образованием неактивных нитритов–нитратов

осуществляется путем окислительной реакции с участием свободных радикалов. Активность процесса свободнорадикального окисления или оксидативного стресса значительно усиливается при наличии СД, ГВ и у больных с более тяжелым функциональным классом ХСН, что в определенной степени может способствовать интенсификации метаболизма NO до неактивных субстанций [13].

Выводы

1. ИБС, осложненная ХСН, у больных пожилого и старческого возраста сопровождается снижением образования депо NO (S-нитрозотиола) и конечных продуктов мета-

болизма NO (нитритов и нитратов), что свидетельствует об уменьшении интенсивности метаболизма NO и отражает свойственную ХСН эндотелиальную дисфункцию.

2. При ХСН III ФК в сравнении с ХСН II ФК, а также при наличии гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе при II ФК ХСН определены достоверно более высокие значения нитратов и нитритов. Несмотря на то, что эти различия определялись в границах нормы, большая интенсивность метаболизма NO в этих ситуациях способствует усилению степени дефицита NO, дисфункции эндотелия и более выраженным сосудистым нарушениям.

Список литературы

1. Безруков В.В. Здоровье пожилых в Украине. Doctor 2002; 4: 5–8.
2. Бувальцев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А. и др. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Рос. кардиол. журн. 2002; 5 (37): 74–81.
3. Ивашкин И.Т., Горбатенкова С.В., Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью. Клин. медицина 2004; 2: 20–23.
4. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца. Укр. кардиол. журн. 2003; 3: 71–75.
5. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Состояние системы оксида азота и нарушение суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией. Эксперим. і клін. медицина 2003; 2: 122–127.
6. Кіселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливі визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології. Лаб. діагностика 2001; 3: 43–45.
7. Morzinzig M., Nussler A.K., Stadler J. et al. Improved methods to measure and products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate and S-nitrosothiols. Nitric Oxide 1997; 1: 177–189.
8. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1996; 1: 34–39.
9. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца. Рос. кардиол. журн. 2002; 2 (34): 63–66.
10. Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2002; 4: 58–67.
11. Ванин А.Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. Биохимия 1998; 63 (7): 924–938.
12. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога. Рос. кардиол. журн. 2000; 5: 55–63.
13. Гуревич К.Г., Шимановский Н.Л. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции. Вопр. биол., мед. и фармакол. химии 2000; 4: 16–22.
14. Wu C.C., Yen M.H. Nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. Biomed. Sci. 1997; 4: 249–255.

РІВЕНЬ S-НІТРОЗОТІОЛУ І НІТРИТІВ–НІТРАТІВ У СІРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Л.А. Лапшина, Г.Ю. Титова, Т.В. Горбач

Обстежено 68 пацієнтів похилого та старечого віку, хворих на ІХС, яка ускладнена ХСН II та III ФК. Визначено, що ІХС, ускладнена ХСН, у осіб похилого та старечого віку супроводжується зниженням рівня S-нітрозотиолу, нітритів і нитратів, що свідчить про зменшення інтенсивності метаболізму NO та відображає притаманну ХСН ендотеліальну дисфункцію.

Ключові слова: метаболізм окису азоту, дисфункція ендотелію, судомні порушення.

THE LEVEL OF S-NITROSOTHIOL AND NITRITES–NITRATES IN SERUM OF PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CHF

L.A. Lapshina, A.Yu. Titova, T.V. Gorbach

68 patients of elderly age with IHD which accompanying by CHF of II and III FC were examined. It was established that IHD with CHF in patients of elderly age is characterized by decreasing level of S-nitrosothiol, nitrites and nitrates, that shows intensification decreasing of NO metabolism and reflecting the endothelial dysfunction in CHF.

Key words: nitric oxide metabolism, endothelial dysfunction.

Поступила 21.01.05

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: АНТИОКИСНІ МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ НА ЕТАПАХ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

О.С. Шевченко

Харківський державний медичний університет

У протипагу вільнорадикальним процесам в організмі існує складна багаторівнева антиоксидантна система, яка у хворих з ХСН II ФК проявляється активацією першої лінії антирадикального захисту супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та вітаміну А, що характеризує компенсований антирадикальний захист. При наростанні тяжкості ХСН механізми антирадикального захисту характеризуються додатковим включенням позаклітинних механізмів, і у хворих з ХСН IV ФК спостерігаються виснаження першої лінії захисту і посилення процесів активації позаклітинних механізмів як прояв функціональної декомпенсації клітин.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність; ферментативні, білкові та низькомолекулярні антиоксиданти.*

Серцева недостатність є термінальною стадією різних захворювань серця і характеризується виснаженням резервних можливостей міокарда та системних компенсаторних механізмів [1–3]. Механізми, які ініціюють розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН), переважно залишаються невідомими або щонайбільше гіпотетичними. Останнім часом активно обговорюється питання цілісності і метаболічного забезпечення клітинно-мембранного гомеостазу в нормі і при патології [4, 5]. В основі ведучих метаболічних процесів людини лежать окисно-відновні реакції. Надмірна активація вільнорадикальних процесів викликає ряд негативних реакцій і патологічних процесів, що лежать в основі декотрих захворювань. Серед найбільш вивчених на сьогодні вільнорадикальних патологій є атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія, у розвитку яких великого значення набуває неконтрольована генерація пероксидів [6]. Виражена активація процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) і наступаюча за ними реакція тканин і систем організму одержали назву оксидативного стресу [7].

У протипагу вільнорадикальним процесам в організмі існує складна багаторівнева антиоксидантна система, яка є важливим чинником підтримки сталості, незмінності внутрішнього середовища організму, фактором захисту від окисної деструкції найважливіших субклітинних структур [8]. Антиоксидантний потенціал крові і тканин складають антиоксидантні ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза), білкові антиоксиданти (гаптоглобін,

церулоплазмін), неферментні жиророзчинні (α -токоферол, ретинол, каротиноїди) і водорозчинні (глутатіон, аскорбінова кислота) антиоксиданти [9].

Супероксиддисмутаза (СОД) інактивує супероксидні радикали, каталаза руйнує гідропероксида, глутатіонпероксидаза – ліпідні пероксида. Багатофункціональний білок церулоплазмін – основний антиоксидант сироватки крові. Поряд із транспортуванням міді і окисненням двовалентного заліза в тривалентне, церулоплазмін виявляє властивості полісубстратної оксидази біогенних амінів у крові і тканинах. Разом із трансферином цей білок утворює ще одну прооксидантно-антиоксидантну буферну систему крові, що бере участь у підтримці окисного гомеостазу.

Жиророзчинний антиоксидант α -токоферол інактивує гідроксильні радикали й активні форми кисню, включається в структуру біологічних мембран, справляє мембраностабілізуючий й антимутагенний вплив. У той же час при підвищених концентраціях він виступає як прооксидант. Ретинол дезактивує гідроксильні іони і супероксидні радикали, захищає ненасичені жирні кислоти. Антиоксидантні властивості має аскорбінова кислота. Вона формує у водних фазах окисно-відновні буферні системи, здатна відновлювати окиснені α -токоферольні радикали, повертаючи α -токоферолу його антиоксидантні властивості, а також безпосередньо переходити електрони, тож відігравати роль пасти радикалів. Однак антиоксидантна активність аскорбінової кислоти незначна і виявляється лише в малих концентраціях. За-

значені властивості аскорбінової кислоти дозволяють використовувати її переважно як профілактичний засіб [10–12]. При хронічному оксидативному стресі найбільшу діагностичну цінність має оцінка ферментного ланцюга антиокисної системи, ефективність якої має вирішальне значення в підтримці прооксидантно-антиоксидантного балансу.

У зв'язку зі сказаним метою дослідження було визначення особливостей антиоксидантного захисту в залежності від тяжкості ХСН та індикаторів для ранньої діагностики і прогнозування стану компенсації прооксидантно-антиоксидантної системи.

Матеріал і методи. Виконано комплексне обстеження 112 хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруження II–IV ФК (класифікація Канадського серцево-судинного товариства, 1974) ускладнену ХСН. Хворі поділені на групи: 1-ша – хворі з СН II ФК (52 особи), 2-га – з СН III ФК (32 особи), 3-тя – з СН IV ФК (28 осіб) NYHA. Серед обстежених 68 чоловіків, 44 жінки; вік пацієнтів – $(62,4 \pm 9,2)$ роки. Артеріальна гіпертензія в анамнезі була у 103 хворих, інфаркт міокарда, перенесений більш ніж півроку тому, – у 56 хворих; постійна форма миготливої аритмії – у 54. 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 та при холтеровському моніторингу ЕКГ, ВЕМ, ЕхоКГ.

Для визначення динаміки порушень механізмів захисту від ВРО при ХСН були досліджені ферментативні, білкові та низькомолекулярні ланцюги антиоксидантної системи (АОС). Перший ланцюг, який є внутрішньоклітинним, поданий СОД, вміст якої визначали спектрофотометричним методом [13], і глутатіонпероксидазою, вміст якої вивчали за швидкістю реакції окиснення індигокарміну в слабкокислому середовищі в присутності пероксидази в крові [14]. Другий ланцюг поданий білками крові, які діють позаклітинно і відіграють роль регуляторів метаболізму при запаленні, інактивуючи та виводячи з організму пероксидази, протеази, продукти розпаду мембран і ядра клітин. До них належать гаптоглобін, вміст якого визначали в сироватці крові за методом [15], та церулоплазмін (ЦП) [16]. До третього ланцюга захисної системи належать низькомолекулярні біоантиоксиданти: вітаміни А та Е, вміст яких досліджували в плазмі крові спектрофотометричним методом; концентрацію вітаміну С – титриметричним методом [17].

Результати клініко-лабораторних досліджень оброблені статистично, в процесі їх аналізу застосовано принципи та методи параметричної та непараметричної статистики [18], кореляційний аналіз [19] і кількісне моделювання стану функціональних систем [20].

Результати та їх обговорення. Проаналізовано базові ланцюги антиоксидантного (антирадикального та антиперекисного) захисту хворих в залежності від тяжкості ХСН (табл. 1). Антирадикальний ланцюг представлений СОД; з'ясовано, що концентрація СОД вірогідно ($p < 0,0001$) визначається наявністю ХСН: якщо в групі контролю вміст СОД становить $(1,600 \pm 0,915)$ нмоль/мл, то серед хво-

Таблиця 1. Показники антиоксидантної системи при різних функціональних класах ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця

Показник	Контроль (20)	Хворі на ХСН		
		II ФК (56)	III ФК (36)	IV ФК (28)
Ферментні антиоксиданти:				
глутатіонпероксидаза, нмоль НАДФ Н/хв·мл плазми	1060,4±29,3	1302,8±4,7	1301,5±6,1	1309,9±6,2
супероксиддисмутаза, нмоль/мл	1,600±0,915	3,184±0,040	3,161±0,043	3,056±0,051
Білкові антиоксиданти:				
церулоплазмін, мг/л	680,0±22,7	913,8±5,1	904,0±5,8	895,7±8,7
гаптоглобін, г/л	1,40±0,14	1,14±0,03	1,00±0,04	1,00±0,04
Біоантиоксиданти (вітаміни), мкмоль/л				
А	1,750±1,827	0,965±0,025	1,034±0,019	0,918±0,028
Е	22,00±6,74	11,39±0,20	10,78±0,30	10,67±0,36
С	48,40±11,11	18,69±0,40	19,43±0,50	18,99±0,56

рих з ХСН II ФК – $(3,184 \pm 0,040)$ нмоль/мл, що можна пояснити підвищенням активності в системі антирадикального захисту. Звертає увагу відсутність динаміки цього показника при зростанні тяжкості ХСН, що свідчить про напруженість ферментативного забезпечення вже при ХСН II ФК.

Аналогічною (але менш виразною) тенденцією характеризується вміст глутатіонпероксидази (ГП), зміна якого відображає максимальну активність ферментативного ланцюга та пояснюється участю ГП у відновленні гідроперекисів вільних жирних кислот і фосфоліпідів. Зазначена закономірність свідчить, що первинне (при II ФК) підвищення активності ГП і СОД можна вважати проявами компенсаторних реакцій та прогностично значущими індикаторами формування ХСН.

Аналіз вмісту церулоплазміну показує, що цей білковий антиоксидант завдяки транспортній функції в позаклітинному просторі компенсує напруженість функціонування механізмів антирадикального захисту, що пояснюється його здатністю до транспорту міді та відновлення в крові супероксидних радикалів до кисню та води. Збільшення ЦП практично в 1,5 рази серед хворих з ХСН II ФК при відсутності його динаміки і подальшому розвитку ХСН дозволяє дійти висновку, що він також є індикатором первинної компенсації в механізмах формування ХСН.

Дещо інакше змінюється вміст позаклітинного антиоксиданта гаптоглобіну (ГГ), вміст якого зменшується з наростанням тяжкості ХСН, причому саме при формуванні II ФК він змінюється найбільше – з $(1,40 \pm 0,14)$ до $(1,14 \pm 0,03)$ г/л ($p < 0,05$). Тобто захисна функція антиоксиданта ГГ найбільшою мірою проявляється на ранніх стадіях формування ХСН, тоді як при III–IV ФК його зменшення можна пояснити прояви мікрогематурії та анемії, оскільки зменшення ГГ підвищує втрати заліза із сечею.

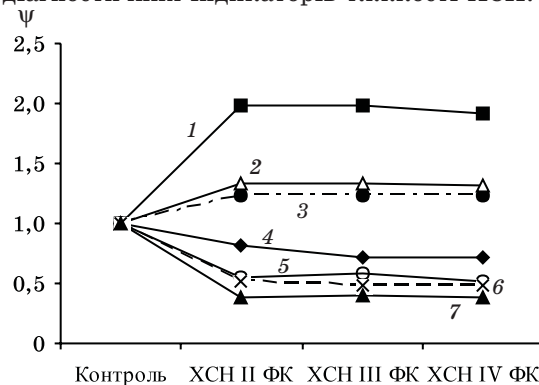
Вміст вітаміну А серед хворих на ХСН II ФК вірогідно ($p < 0,001$) нижчий $[(0,965 \pm 0,025)$ моль/л], ніж у групі контролю $[(1,750 \pm 1,827)$ мкмоль/л], що можна пояснити буферними властивостями стосовно вільних радикалів і перекисів. З наростанням тяжкості ХСН виразних змін вмісту не зареєстровано, що свідчить про найбільш значущу роль вітаміну А в початкових стадіях формування ХСН.

Вміст біоантиоксидантів (низькомолекулярних) характеризується виразним ($p < 0,001$) зменшенням вітамінів Е, А, С. Оскільки, як відомо, вітамін Е нейтралізує ланцюги ВРО мембран органел клітин і є основним жиророзчинним антиоксидантом, то його зменшення свідчить про активацію

механізмів антирадикального захисту; саме цим можна пояснити вірогідне ($p < 0,001$) зменшення вмісту вітаміну Е з $(22,00 \pm 6,74)$ до $(11,39 \pm 0,20)$ мкмоль/л серед хворих з ХСН II ФК.

Виразним є також зменшення вмісту водорозчинного вітаміну С з $(48,40 \pm 11,11)$ до $(18,69 \pm 0,40)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), що можна пояснити синергетичними властивостями відносно вітаміну Е та активною участю в мітросомальному окисненні ендогенних сполук і стимуляції цитохромного ланцюга гідроксидування.

Для відображення закономірностей формування антирадикального захисту серед хворих з різною тяжкістю ХСН по результатах проведеного дослідження нами побудовані графічна (рисунок) та кількісно-аналітичні моделі (табл. 2). Наведені кількісно-аналітичні моделі вмісту антиоксидантів можуть бути застосовані для ґрунтовного вибору діагностичних індикаторів тяжкості ХСН.



Відносна динаміка показників антиоксидантної системи хворих на ІХС: стандартизована графічна модель в залежності від тяжкості ХСН (ψ – кратність перевищення референтних значень):

- 1 – супероксиддисмутаза; 2 – церулоплазмін; 3 – глутатіонпероксидаза; 4 – гаптоглобін; 5 – вітамін А; 6 – вітамін Е; 7 – вітамін С

З позицій системного підходу до оцінки механізмів антирадикального захисту в залежності від тяжкості ХСН досліджено внутрішньосистемні взаємозв'язки між окремими показниками стану АОС (табл. 3).

З'ясовано, що при II ФК системоутворюючими факторами антирадикального захисту хворих є показники вмісту вітаміну А ($\eta=1$), СОД ($\eta=2$) та ГП ($\eta=3$), що, можливо, демонструє провідну роль першої ланки антиоксидантного захисту та пояснюється тим, що СОД каталізує утворення перекису водню, який на другому етапі антиоксидантного захисту інактивується ГП. Тим самим СОД і ГП відображають різні рівні АОЗ, а їх співвідношення демонструє баланс між етапами ВРО. Водночас слід зазначити, що виразність

Таблиця 2. Моделі-залежності вмісту антиоксидантів у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН)

Антиоксиданти	Кількісні моделі вмісту антиоксидантів в залежності від тяжкості ХСН	R^2
Глутатіонпероксидаза, нмоль НАДФ Н/хв·мл плазми	$Y_1 = 0,30 + 1,01x - 0,35x^2 + 0,04x^3$	1,00
Супероксиддисмутаза, нмоль/мл	$Y_2 = -1,95 + 4,24x - 1,45x^2 + 0,16x^3$	0,99
Церулоплазмін, мг/л	$Y_3 = -0,06 + 1,54x - 0,54x^2 + 0,06x^3$	1,00
Гаптоглобін, г/л	$Y_4 = 1,26 - 0,29x + 0,03x^2 + 0,002x^3$	0,98
Вітаміни, мкмоль/л		
А	$Y_5 = 2,53 - 2,27x + 0,84x^2 - 0,09x^3$	0,99
Е	$Y_6 = 2,37 - 1,95x + 0,66x^2 - 0,07x^3$	1,00
С	$Y_7 = 2,89 - 2,75x + 0,97x^2 - 0,11x^3$	0,98

Примітка. R^2 – показник точності апроксимації поліноміальної моделі; Y_n – стандартизований (референтні значення) показник вмісту антиоксидантів; x – номер ФК ХСН.

Таблиця 3. Внутрішньосистемні взаємозв'язки антиоксидантів при ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця

Анти-окси-данти	F_1 (глута-тіон-перо-ксидаза)	F_2 (супер-оксид-дисму-таза)	F_3 (церуло-плазмін)	F_4 (гапто-глобін)	F_5 (віта-мін А)	F_6 (віта-мін Е)	F_7 (віта-мін С)	Показник системо-утворення $K_{C_{r_{xy}} \pm m}$	Внутрішньо-системний ранг показ-ників АОС η
ХСН II ФК									
F_1	–	0,17	0,18	0,15	0,20	0,13	–0,25	0,180	3
F_2	0,17	–	–0,27	–0,10	–0,24	0,07	0,23	0,182	2
F_3	0,18	–0,27	–	0,15	0,15	0,12	0,10	0,158	5
F_4	0,15	–0,10	0,15	–	–0,32	–0,25	0,03	0,170	4
F_5	0,20	–0,24	0,15	–0,32	–	0,21	–0,18	0,220	1
F_6	0,13	0,07	0,12	–0,25	0,21	–	0,13	0,156	6
F_7	–0,25	0,23	0,10	0,03	–0,18	0,13	–	0,134	7
ХСН III ФК									
F_1	–	0,12	0,60*	0,42	–0,24	0,12	0,21	0,285	4
F_2	0,12	–	0,54*	0,49	–0,45	–0,32	0,30	0,420	1
F_3	0,60*	0,54*	–	0,35	–0,40	–0,17	0,39	0,370	2
F_4	0,42	0,49	0,35	–	–0,43	0,00	0,09	0,272	5
F_5	–0,24	–0,45	–0,40	–0,43	–	0,26	–0,23	0,354	3
F_6	0,12	–0,32	–0,17	0,00	0,26	–	0,12	0,174	7
F_7	0,21	0,30	0,39	0,09	–0,23	0,12	–	0,226	6
ХСН IV ФК									
F_1	–	0,56*	0,27	–0,23	0,64*	–0,14	0,21	0,342	1
F_2	0,56*	–	0,08	0,17	0,44	0,35	0,11	0,230	7
F_3	0,27	0,08	–	0,21	0,27	0,33	0,56*	0,290	3
F_4	–0,23	0,17	0,21	–	–0,58*	0,24	0,09	0,258	5
F_5	0,64*	0,44	0,27	–0,58*	–	0,06	0,26	0,322	2
F_6	–0,14	0,35	0,33	0,24	0,06	–	0,28	0,252	6
F_7	0,21	0,11	0,56*	0,09	0,26	0,28	–	0,260	4

взаємозв'язків між показниками антирадикального захисту є мінімальною, що можна трактувати як розвиток компенсаторних змін.

На відміну від хворих з СН II ФК, при СН III ФК має місце зростання сили та виразності взаємозв'язків між показниками антирадикального захисту, а також виявлені деякі інші системоутворюючі фактори: СОД ($\eta=1$), ЦП ($\eta=2$), вітамін А ($\eta=3$). Це свідчить про включення механізму гуморального забезпечення активації СОД, зокрема внаслідок збільшення вмісту ЦП, який патогенетично характеризується СОД-активністю.

Досить жваво відбуваються процеси активації антирадикального захисту у хворих з СН IV ФК, де системоутворюючими факторами антирадикального захисту є показники вмісту ГП ($\eta=1$), вітаміну А ($\eta=2$), ЦП ($\eta=3$), що характеризує позаклітинні механізми активації, які можна пояснити АО-функціональною декомпенсацією клітинних мембран і максимальною активацією позаклітинних прооксидантно-антиоксидантних механізмів.

Висновки

1. У хворих на ХСН з II ФК патогенетичні механізми характеризуються антиоксидант-

нозалежною реакцією компенсації, яка проявляється активацією першої лінії антирадикального захисту, що потребує контролю та корекції в першу чергу вмісту вітаміну А, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази.

2. При зростанні тяжкості ХСН (хворі з III ФК) механізми антирадикального захисту характеризуються додатковим включенням позаклітинних механізмів, що проявляється системоутворюючим впливом церулоплазмін-сироваткового антиоксиданта. Вказане свідчить про формування антиоксидантно-залежних реакцій регуляторного дисбалансу.

3. У хворих з ХСН IV ФК поглиблюються процеси активації антирадикального захисту внаслідок позаклітинних механізмів, які є проявом антиоксидантно-функціональної декомпенсації клітин.

4. Одержані дані щодо моделей залежності вмісту антиоксидантів від тяжкості ХСН можуть бути застосовані для обґрунтування діагностичних індикаторів тяжкості ХСН.

5. При розробці засобів діагностики та прогнозуванні ранніх проявів і клінічного перебігу ХСН необхідно враховувати закономірності функціонального стану механізмів антиоксидантної системи.

Список літератури

1. Лекции по сердечной недостаточности. Ч. 1. Эпидемиология и патофизиология сердечной недостаточности. Под ред. J.G.F. Cleland. Научно-исследовательский центр Julius, Академическая книга Утрехтского университета. Нидерланды: Science Press Ltd, 1999. 225 с.
2. Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Станкевич В.И., Воробьев А.П. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности. Кардиология 2002; 3: 4–8.
3. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (Ч. 1). Журн. сер. недостаточн. 2004; 5, 1: 25–34.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М., 2001. 78 с.
5. Владимиров Ю.А. Вільні радикали й антиоксиданти. Вісник РАМН 1998; (7): 43–51.
6. Gaziano J.M. Antioxidants in cardiovascular disease: randomized trials. Nutrition 1996; 12 (9): 583–588.
7. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001. 342 с.
8. Реброва Т.Ю., Маслов Л.Н., Тамм С.В. Вклад системы антиокислительных ферментов в реализацию кардиопротекторного эффекта опиоидов при окислительном стрессе. Вопр. мед. химии 2001; 3: 57–62.
9. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови. Укр. биохим. журн. 1990; 64, 2: 3–15.
10. Blumberg J.B. An update: vitamin E supplementation and heart disease. Nutr. Clin. Care 2002; 5 (2): 50–55.
11. Kritharides L., Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. Atherosclerosis 2002; 164 (2): 211–219.
12. Ness A.R., Powles J.W., Khaw K.T. Vitamin C and cardiovascular disease: a systematic review. J. Cardiovasc. Risk 1996; 3 (6): 513–521.
13. Гуревич В.С., Контеридинова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутаза. Лаб. дело 1990; 4: 44–47.
14. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Роль перекисей липидов в патогенезе атеросклероза. Лаб. дело 1986; 12: 724–727.
15. Архипова О.Г., Шацкая Н.Н., Семенова Л.С. и др. Методы исследования в профпатологии. М.: Медицина, 1988: 15–17.
16. Санина О.А., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения. Вопросы мед. химии 1996; 32, 5: 7–11.
17. Marchioli R., Schweiger C., Levantisi G., Tavazzi L., Valagussa F. Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: epidemiological and clinical trial data. Lipids 2001; 36, Suppl: S53–S63.

18. Петрович М.Л., Данилович М.И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики. М.: Наука, 1988. – 410 с.

19. Лысенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. М.: Медицина, 1979. 343 с.

20. Шкляр С.П. Принципы и опыт информационного моделирования этиопатогенетических звеньев хронических заболеваний. Подготовка специалистов к работе в условиях открытых и компьютерных интегрированных технологий: Харьков: ХГАКУ, 1996: 169–176.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ НА ЭТАПАХ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.С. Шевченко

В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует сложная, многоуровневая антиоксидантная система, которая у больных с ХСН II ФК проявляется активацией первой линии антирадикальной защиты супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и витамина А, что характеризует компенсированный уровень защиты. При нарастании тяжести ХСН механизмы антирадикальной защиты характеризуются дополнительным включением внеклеточных механизмов, и при ХСН IV ФК наблюдается истощение первой линии защиты и усиление процессов активации внеклеточных механизмов как проявление функциональной декомпенсации клеток.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ферментативные, белковые и низкомолекулярные антиоксиданты.

CHRONIC HEART FAILURE: THE MECHANISMS OF PROTECTION AT STAGES OF DISEASE DECOMPENSATION

O.S. Shevchenko

In counterbalance of free radicals processes in organism there is difficult and multilevel antioxidation system, which at the patients with HF II FC is shown by activation of the first line of antiradical protection SOD, GLP and vitamin A, that characterizes compensation of protection. Under the progression HF mechanisms of antiradical protection are characterized by additional inclusion of extracellular mechanisms, and at HF IVFC the first line of protection to become exhausted and intensified of extracellular mechanisms as display functional decompensation of cells is observed.

Key words: heart failure, fermentative, protein and low-molecular antioxidation system.

Поступила 07.02.05

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ИММУНОВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

П.Г. Кравчун, В.В. Школьник, Н.Б. Волненко*, О.В. Дегтярева*

Харьковский государственный медицинский университет

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

Представлены результаты изучения уровней специфических маркеров повреждения миокарда и воспаления (КФК МВ-фракция, интерлейкины), а также роли факторов эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, цГМФ) в формировании острого инфаркта миокарда. Показано влияние величины зоны некроза на экспрессию ЭТ-1, цГМФ, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в 1-е сутки данного заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, эндотелин-1, цГМФ, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6.

В последние годы в литературе все чаще появляются данные о роли иммунновоспаления и нейрогормональной активации в патогенезе острого инфаркта миокарда (ОИМ). Предполагается, что эндотелиальная дисфункция может обеспечивать потенциальную связь между воспалением и острым коронарным синдромом [1].

Имеются сведения о том, что фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) может угнетать или

извращать сосудистые реакции посредством разнообразных механизмов, а именно уменьшением экспрессии субъединиц NO-синтазы, ассоциированной с увеличением содержания ее индуктивной формы (iNOS) в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, повышением продукции супероксиданиона и тетрагидробиоптерина.

Вместе с тем имеются сообщения о том, что ФНО- α может ослаблять эндотелийзави-

симую релаксацию сосудов у больных сердечной недостаточностью, а у здоровых людей увеличивать ее [2]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов (ПЦ), ассоциируемое с дисфункцией левого желудочка, рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов [3].

Однако взаимоотношения эндотелиальных факторов и ПЦ у больных ОИМ в клинических исследованиях не изучались.

Целью данной работы явилось изучение патогенетического значения активации маркеров воспаления интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и факторов эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 (ЭТ-1), 3'-5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), в развитии ОИМ.

Материал и методы. Обследовано 108 больных ОИМ, которые были госпитализированы в 1-е сутки заболевания. Из них 73 мужчины (68,5 %) и 35 женщин (31,5 %) в возрасте от 36 до 87 лет, средний возраст – (64,17,8) лет. По данным электрокардиографического исследования, у 37 (34,2 %) пациентов был диагностирован ОИМ с зубцом Q и у 71 (65,7 %) пациента – без зубца Q. Контрольную группу составили 17 больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК).

В комплекс обследования было включено определение ЭТ-1 иммуноферментным методом при помощи набора реактивов Endothelin-1 ELISA System (code RPN 228) производства фирмы AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Великобритания), циклического нуклеотида цГМФ иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген» (Россия), ПЦ (ИЛ-1 β , ИЛ-6) иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «ProCon-IL-6», «ProCon-IL-1»

производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики.

Результаты. Анализ результатов исследования (табл. 1) показал, что у больных ОИМ в течение первых семи суток заболевания отмечается достоверное ($p < 0,01$) снижение в крови уровня оксида азота, измеренного посредством определения концентрации его вторичного мессенджера – цГМФ, по сравнению как со здоровыми лицами, так и с больными стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, у которых концентрация цГМФ составила $(8,21 \pm 0,53)$ нмоль/л соответственно. При этом следует отметить, что в течение 1-й недели заболевания содержание цГМФ в крови достоверно ($p < 0,01$) возрастало. В то же время содержание в плазме крови ЭТ-1 в 1-е сутки ОИМ достоверно превышало таковое у здоровых лиц и пациентов со стабильной стенокардией II и III ФК, у которых оно составляло $(6,83 \pm 0,47)$ нг/л соответственно.

Определение влияния величины зоны некроза на содержание в крови ЭТ-1 продемонстрировало, что у пациентов, страдающих ОИМ с зубцом Q (табл. 2), в 1-е сутки заболевания была выявлена достоверная разница в уровне ЭТ-1 по сравнению с больными, у которых ОИМ был без зубца Q ($p = 0,005$). К 7-м суткам заболевания у больных ОИМ с зубцом Q концентрация ЭТ-1 в плазме крови была достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в 1-е сутки. К 28-м суткам заболевания степень достоверности различий еще больше возрастала ($p = 0,00015$).

В то же время к концу острого периода заболевания (28-е сутки) уровень ЭТ-1 у больных ОИМ как без зубца Q, так и с зубцом Q

Таблица 1. Уровень ЭТ-1 и цГМФ в остром периоде инфаркта миокарда ($M \pm m$)

Показатель	Период ОИМ, сут			Контроль
	1-е	7-е	28-е	
ЭТ-1, нг/л	$15,46 \pm 1,32$	$14,17 \pm 0,70$	$8,54 \pm 0,27$	$6,83 \pm 0,47$
цГМФ, нмоль/л	$5,17 \pm 0,01$	$6,22 \pm 0,01$	$7,02 \pm 0,18$	$8,21 \pm 0,53$

Примечание. $p < 0,01$.

Таблица 2. Уровень ЭТ-1 и цГМФ в остром периоде инфаркта миокарда с наличием или отсутствием зубца Q ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных с ОИМ	Период ОИМ, сут		
		1-е	7-е	28-е
ЭТ-1, нг/л	С Q (n=37)	$14,01 \pm 0,72$	$13,84 \pm 0,63$	$10,12 \pm 0,83$
	Без Q (n=71)	$13,96 \pm 0,51$	$11,67 \pm 0,42$	$8,56 \pm 0,63$
цГМФ, нмоль/л	С Q (n=37)	$5,18 \pm 0,12$	$6,01 \pm 0,11$	$6,62 \pm 0,06$
	Без Q (n=71)	$5,16 \pm 0,14$	$6,24 \pm 0,09$	$7,45 \pm 0,27$

снижался практически в два раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$).

Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 был достоверно повышен в 1-е сутки ОИМ по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы (табл. 3).

Подобные результаты получены в исследовании [5], авторы которого наблюдали повышенное содержание ЭТ-1 при ОИМ у пациентов с успешно проведенной реканализацией сосудов, сохранявшееся в течение месяца после перенесенного заболевания. Ав-

Таблица 3. Уровень провоспалительных цитокинов в остром периоде инфаркта миокарда ($M \pm m$)

Показатель, пг/мл	Период ОИМ, сут			Контроль
	1-е	7-е	28-е	
ИЛ-1 β	284,09 \pm 47,37	369,20 \pm 62,82	210,17 \pm 18,03	33,61 \pm 4,11
ИЛ-6	127,48 \pm 19,29	95,10 \pm 10,36	67,34 \pm 8,90	40,36 \pm 3,97

Примечание. $p < 0,05$.

К 7-м суткам заболевания (условное время формирования зоны некроза и повреждения при неосложненном инфаркте миокарда) повышался уровень ИЛ-1 β , тогда как уровень ИЛ-6 достоверно ($p < 0,05$) снижался. К 28-м суткам заболевания уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 достоверно снижался.

Исследование концентрации ПЦ в зависимости от объема поражения миокарда (табл. 4) показало, что у пациентов с наличием ОИМ с зубцом Q уровень ИЛ-1 β был достоверно выше, чем у больных ОИМ без зубца Q, как в 1-е, так и 7-е сутки заболевания ($p < 0,05$), тогда как уровень ИЛ-6 в рассматриваемых группах больных достоверно не различался и оставался стабильным в течение 1-й недели заболевания, достоверно ($p < 0,05$) снижаясь лишь к 28-м суткам.

торы [6] расценивают повышение плазменной концентрации ЭТ-1 у больных ОИМ в качестве так называемой «стрессовой реакции», в то же время они предполагают, что ЭТ-1 может быть использован как индекс систолической функции левого желудочка.

В последнее время широко обсуждаются активация и нарушение баланса ПЦ у больных ОИМ. В настоящее время известно, что нарушение целостности фиброзной пластинки, покрывающей атеросклеротическую бляшку, является главной причиной тромбоза коронарной артерии, а это, в свою очередь, сопровождается развитием воспаления, которое играет важную роль в патогенезе дальнейшего повреждения эндотелия [7].

Полученные нами данные подтверждают гипотезу, что крупные повреждения тканей

Таблица 4. Уровень провоспалительных цитокинов у больных ОИМ с наличием или отсутствием зубца Q ($M \pm m$)

Показатель, пг/мл	Группы больных ОИМ	Период ОИМ, сутки		
		1-е	7-е	28-е
ИЛ-1 β	С Q (n=37)	342,67 \pm 41,77	363,37 \pm 41,51	299,61 \pm 38,61
	Без Q (n=71)	206,18 \pm 28,81	224,24 \pm 29,50	182,60 \pm 26,61
ИЛ-6	С Q (n=37)	157,01 \pm 8,82	161,37 \pm 10,68	99,45 \pm 5,28
	Без Q (n=71)	163,40 \pm 4,09	150,65 \pm 9,33	99,24 \pm 8,69

Проведенный корреляционный анализ между содержанием ИЛ-6 и уровнем МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) в течение первых суток заболевания выявил наличие достоверной положительной корреляционной зависимости между этими показателями ($r = +0,45$).

Обсуждение. Полученные данные согласуются с результатами авторов [4], которые наблюдали повышение содержания ЭТ-1 у пациентов в острейшем периоде инфаркта миокарда с последующим его снижением к исходу первых суток заболевания.

либо генерализация воспаления вследствие неадекватного функционирования местных защитных механизмов ведут к появлению ИЛ-1 β в циркуляции и его системному действию, связанному с активацией острофазового ответа на уровне организма и стимуляцией функции различных органов и систем, необходимых для обеспечения защитных реакций [8].

В ряде исследований, касающихся изучения роли ПЦ в развитии ОИМ, также показано наличие тесной взаимосвязи между ИЛ-6 и уровнем КФК [9] и КФК МВ [10],

а также между уровнем ПЦ и величиной зоны некроза и повреждения при ОИМ [11]. Однако существует ряд исследований, в которых не подтверждается наличие корреляции между пиком концентрации КФК, С-реактивного протеина и ИЛ-6 [12], хотя также показано повышение уровня ИЛ-6 в 1-е сутки ОИМ с последующим снижением к концу 4-й недели заболевания.

Выводы

Выявлено влияние величины зоны некроза на экспрессию ET-1 в 1-е сутки острого инфаркта миокарда; более тяжелый харак-

тер течения заболевания приводил к более длительному превалированию процессов вазоконстрикции, что подтверждается и характером изменений содержания цГМФ у рассматриваемых групп пациентов. Острый инфаркт миокарда сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β и ИЛ-6; при этом в течение 1-й недели заболевания содержание ИЛ-1 β в крови пациентов продолжает нарастать, тогда как к концу 4-й – наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 у больных острым инфарктом миокарда.

Список литературы

1. Vanhoutte P.M., Mombouli J.V. Vascular endothelium: vasoactive mediators. Prog. Cardiovasc. Diseases 1996; 39: 229–238.
2. Singal P.K., Khaper N., Farahmand F. et al. Oxidative stress in congestive heart failure. Curr. Cardiol. Rep. 2000; 3, 2: 206–211.
3. Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L. The inflammation response in myocardial infarction. Cardiovasc. Res. 2002; 1, 53: 31–47.
4. Shi X.Y., Feng Y.X., Zhao Y.T. A clinical and basic study on the relationship between acute myocardial infarction and endothelin. Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi. 1993; 32, 6: 384–387.
5. Tsutamoto T., Wada A., Hayashi M. et al. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction. Eur. Heart J. 2003; 24, 4: 346–355.
6. Battistelli S., Billi M., Manasse G. et al. Behavior of circulating endothelin-1 in a group of patients with acute myocardial infarction. Angiology 1999; 50, 8: 629–638.
7. Burke A. P., Tang A.L. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. New Engl. J. Med. 1997; 336: 1276–1282.
8. Nian M., Lee P., Khaper N., Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. Circ Res. 2004; 94, 12: 1543–1553.
9. Zawawi T.H., Alyafi W.A., Hashim I.A. et al. The value of serum interleukin-6 measurement in the investigation of patients suspected of myocardial infarction. Acta Cardiol. 1995; 50, 5: 387–396.
10. Marciniak A. et al. Predictive value of plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003; 109, 1: 15–22.
11. Halawa B., Salomon P., Jolda-Mydlowska B., Zysko D. Levels of tumor necrosis factor (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) in serum of patients with acute myocardial infarction. Pol. Arch. Med. Wewn. 1999; 101, 3: 197–203.
12. Miyao Y., Yasue H., Ogawa H. et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. Am. Heart J. 1993; 126, 6: 1299–1304.

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ІМУНОЗАПАЛЕННЯ В РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

П.Г. Кравчун, В.В. Школьник, Н.Б. Волненко, О.В. Дегтярева

Наведені результати вивчення рівнів специфічних маркерів ушкодження міокарда та запалення (КФК МВ-фракція, інтерлейкіни), а також ролі факторів ендотеліальної дисфункції (ендотелін-1, цГМФ) у формуванні гострого інфаркту міокарда. Показано вплив розміру некрозу на експресію ET-1, прозапальних цитокинів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) в 1-шу добу даного захворювання.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ендотелін-1, цГМФ, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND IMMUNE-INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF AN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

P.G. Kravchun, V.V. Shkolnik, N.B. Volnenko, O.V. Degtyareva

Specific markers levels of myocardial damage, inflammation (KPK MB, interleukines), endothelial dysfunction factors (endohtelin-1, cGMP) were investigated in patients with an acute myocardial infarction. It was shown the influence of the size of damage on expression ET-1, proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6) in first day of an acute myocardial infarction.

Key words: acute myocardial infarction, endothelin-1, cGMP, interleukin-1 β , interleukin-6.

Поступила 15.11.04

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Л.В. Журавлева

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены эхокардиографические показатели у больных ГБ II стадии (1-я группа) и у больных ГБ II ст. в сочетании с хроническими гепатитами (2-я группа) и с субкомпенсированными циррозами печени (3-я группа). Установлено, что у 65,9 % больных 1-й группы наблюдались признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка и у 34,1 % больных этой группы отмечено концентрическое ремоделирование миокарда. У 85,2 % больных 2-й группы отмечались признаки развития концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка и у 14,8 % больных этой группы отмечалось концентрическое ремоделирование миокарда. У 84,2 % больных 3-й группы отмечалась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, а у 15,8 % – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ремоделирование миокарда, хронические гепатиты, циррозы печени.

Сердце является одним из самых важных органов-мишеней при гипертонической болезни (ГБ). Гипертензивное сердце – это кардиогемодинамическая аномалия, включающая в себя гипертрофию миокарда, увеличение объемных параметров камер сердца, поражение коронарных сосудов, диастолическую и систолическую дисфункции, развитие сердечной недостаточности [1]. Увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) связано не только с уровнем артериального давления (АД), но и такими факторами, как генотип, возраст, пол, раса, ожирение, избыточное употребление поваренной соли и недостаточное – кальция и магния, активация симпатoadреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), увеличение концентрации в плазме крови глюкокортикостероидов, тиреоидных и паратиреоидных гормонов, наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [2–4]. В основе развития симптомокомплекса гипертензивного сердца лежит ремоделирование миокарда, то есть увеличение массы миокарда, фиброз стромы, дилатация полостей, нарушение геометрических характеристик желудочков сердца. При ремоделировании не всегда возникает увеличение ММЛЖ. Выделяют несколько типов ремоделирования миокарда, критериями служат такие показатели, как индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки левого желудочка. Согласно A. Ganau и R.B. Devereux [5] выделяют следующие типы геометрии левого желудочка: нормальная геометрия, концен-

трическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия.

У больных хроническими заболеваниями печени, к которым относятся хронические гепатиты и циррозы, из-за образования портосистемных коллатералей нарушается наполнение центрального венозного и артериального русла, развивается гипоксия внутренних органов, в том числе и почек, что приводит к активации РААС. Эти гемодинамические сдвиги наблюдаются уже на самых ранних этапах портальной гипертензии. Исследования [6] свидетельствуют о наличии существенных нарушений функционирования миокарда левого желудочка при хронических заболеваниях печени. У больных хроническими гепатитами были обнаружены изменения структуры систолы и диастолы в сочетании с повышением жесткости камеры левого желудочка, нарушением процессов его релаксации, а также гиперфункцией левого предсердия [7, 8]. Из данных [9–12] следует, что печень принимает участие в метаболизме всех гормонов, ферментов, иммуномодуляторов и других биологически активных веществ, задействованных в патогенезе ГБ и гипертензивного сердца. Однако нет свидетельств изучения в клинике возможного участия печени в процессе формирования гипертензивного сердца.

Целью работы явилось изучение структурно-функционального состояния миокарда у больных ГБ и при сочетании ГБ с хроническими гепатитами и циррозами печени.

Материал и методы. Обследованы 3 группы больных: 1-я – больные ГБ II стадии в количестве 185 чел., из них 67 мужчин и 118 женщин, средний возраст ($53,00 \pm 0,93$) лет, длительность заболевания ($10,5 \pm 1,1$) лет; 2-я – больные ГБ II стадии в сочетании с хроническим гепатитом в количестве 49 чел., из них 25 мужчин и 24 женщины, средний возраст ($50,60 \pm 1,31$) лет, длительность заболевания ГБ ($8,20 \pm 1,66$) лет; 3-я – больные ГБ II стадии в сочетании с циррозом печени в количестве 38 чел., из них 34 мужчины и 4 женщины, средний возраст – ($52,60 \pm 1,18$) лет, длительность заболевания ГБ ($5,68 \pm 0,74$) лет. При поступлении в клинику систолическое артериальное давление (САД) составляло у больных 1-й группы в среднем ($180,00 \pm 2,64$) мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) – ($101,70 \pm 0,93$) мм рт. ст.; у больных 2-й группы САД составляло ($166,00 \pm 3,55$) мм рт. ст., ДАД – ($98,10 \pm 2,12$) мм рт. ст.; у больных 3-й группы – соответственно ($163,40 \pm 2,52$) и ($96,70 \pm 0,74$) мм рт. ст. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц. Диагноз ГБ устанавливали в соответствии с классификацией, утвержденной на VI Национальном конгрессе кардиологов Украины (2000); диагноз хронический гепатит и цирроз печени – на основании рекомендаций МКБ-X (1998) и Унифицированной классификации болезней органов пищеварения НИИ гастроэнтерологии (г. Днепропетровск, 1998).

Эхокардиографическое исследование сердца проводили с применением ультразвукового аппарата «Aloka-SSD-280» по методическим рекомендациям [13] с определением диаметра аорты (D_A) в диастолу, размера левого предсердия ($P_{лп}$), конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического объема (КДО), ударного объема (УО), минутного объема крови (МОК), сердечного индекса (СИ), фракции выброса (ФВ), средней скорости укорочения циркуляторных волокон (V_{cf}^{c-1}), конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) левого желудочка, толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, ММЛЖ, ИММЛЖ и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ).

ММЛЖ рассчитывали по формуле L. Teicholz [1].

ИММЛЖ рассчитывали по формуле

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{BSA},$$

где BSA – площадь поверхности тела, $\text{г}/\text{м}^2$.

Согласно Европейскому обществу гипертензии (2001) в норме ИММЛЖ составляет менее $125 \text{ г}/\text{м}^2$.

ОТСЛЖ определяли по формуле

$$\text{ОТСЛЖ} = (\text{ТЗС} + \text{ТМЖП}) / \text{КДР}.$$

В норме ОТСЛЖ $< 0,45$ [14, 15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. При исследовании эхокардиографических показателей у больных ГБ II стадии (таблица) установлено достоверное увеличение левого предсердия, КСО, КДО, УО, МОК и снижение ФВ и V_{cf}^{c-1} в сравнении с контрольной группой, что могло свидетельствовать о снижении насосной функции и сократительной способности миокарда. Наряду с этим отмечено достоверное увеличение КДР, КСР, ТЗСЛЖ в диастолу, ТМЖП в диастолу, ММЛЖ. Достоверное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, а также коэффициента ОТСЛЖ больше 0,45 позволяло судить о развитии концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка у 122 больных (65,9 %) ГБ II стадии. У 63 больных (34,1 %) этой группы отмечено концентрическое ремоделирование миокарда.

Эхокардиографические показатели были изучены также у больных ГБ II стадии с сопутствующими хроническими гепатитами и циррозами печени. У больных ГБ II стадии с сопутствующими хроническими гепатитами установлено достоверное увеличение по сравнению с контролем показателей КДО, КСО, УО, МОК, КДР, КСР, ТЗСЛЖ и ТМЖП в диастолу, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ и снижение ФВ, V_{cf}^{c-1} . Достоверное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, а также коэффициента ОТСЛЖ больше 0,45 у 85,2 % больных ГБ II стадии с сопутствующими хроническими гепатитами позволяло судить о развитии концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. У 14,8 % больных этой группы отмечалось концентрическое ремоделирование миокарда.

У больных ГБ II стадии с сопутствующими субкомпенсированными циррозами печени изменение эхокардиографических показателей проявлялось достоверным увеличением по сравнению с контролем параметров D_A в диастолу, $P_{лп}$, КДО, КСО, УО, МОК, КДР, КСР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ и снижением ФВ, V_{cf}^{c-1} . При этом у больных 3-й группы изменение показателей КДО, КСО, УО, МОК, ФВ, ММЛЖ и ИММЛЖ было достоверно в сравнении с идентичными показателями у больных 2-й группы, что свидетельствовало о том, что изменения структурно-функционального состояния миокарда со снижением его насосной функции протекали параллельно с прогрессированием патологического процесса в печени. Кроме того, отмечалось достоверное снижение изменения отно-

Основные эхокардиографические показатели у больных ГБ II стадии, а также у больных ГБ II стадии с сопутствующими хроническими гепатитами (ХГ) и циррозами печени (ЦП) ($M \pm t$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные ГБ II ст.		
		1-я группа (n=185)	2-я группа (n=49)	3-я группа (n=38)
D_A в диастолу, см	$3,26 \pm 0,06$	$3,10 \pm 0,05$	$3,06 \pm 0,05$	$3,00 \pm 0,03^*$
$R_{лп}$ в диастолу, см	$2,76 \pm 0,11$	$3,67 \pm 0,09^*$	$3,76 \pm 0,09$	$3,82 \pm 0,10^*$
КСО, см ³	$44,60 \pm 0,25$	$70,30 \pm 0,49^*$	$82,30 \pm 0,72^{* \#}$	$78,40 \pm 0,81^*$
КДО, см ³	$121,00 \pm 1,12$	$163,20 \pm 1,41^*$	$177,30 \pm 1,18^{* \#}$	$151,20 \pm 1,09^{\wedge}$
УО, см ³	$76,40 \pm 1,02$	$92,90 \pm 1,08^*$	$95,00 \pm 0,71^{* \#}$	$72,80 \pm 0,69^{\wedge}$
МОК, л/мин	$5,50 \pm 0,08$	$7,00 \pm 0,07^*$	$6,84 \pm 0,06^*$	$6,11 \pm 0,03^*$
ФВ, %	$63,00 \pm 0,78$	$56,80 \pm 0,53^*$	$53,00 \pm 0,52^{* \#}$	$48,00 \pm 0,47^{\wedge}$
V_{cf}^{-1} , см/с	$0,90 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,05^*$	$0,58 \pm 0,03^{* \#}$	$0,52 \pm 0,04^*$
КДР, см	$4,81 \pm 0,06$	$5,36 \pm 0,06^*$	$5,53 \pm 0,08^*$	$5,63 \pm 0,09^*$
КСР, см	$3,35 \pm 0,03$	$3,63 \pm 0,03^*$	$3,89 \pm 0,04^*$	$4,15 \pm 0,05^*$
ТЗСЛЖ в диастолу, см	$0,98 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,04^*$	$1,49 \pm 0,04^*$	$1,69 \pm 0,03^*$
ТМЖП в диастолу, см	$0,88 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,03^*$	$1,24 \pm 0,03^*$	$1,23 \pm 0,04^*$
ММЛЖ, г	$152,50 \pm 1,34$	$226,20 \pm 2,06^*$	$238,00 \pm 1,55^{* \#}$	$252,80 \pm 1,20^{\wedge}$
ИММЛЖ, г/м ²	$82,90 \pm 0,68$	$129,20 \pm 1,34^*$	$131,40 \pm 0,54^{* \#}$	$137,40 \pm 0,41^{\wedge}$
ОТСЛЖ	$0,38 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01^*$	$0,46 \pm 0,02^*$	$0,44 \pm 0,01^{\wedge}$

Примечания: 1. Расшифровку показателей см. в тексте.

2. $p < 0,05$; * в сравнении с контролем; # в сравнении с больными ГБ II ст.; ^ в сравнении с больными ГБ II ст. в сочетании с хроническим гепатитом.

шения D_A в диастолу к размеру ЛП ($0,79 \pm 0,03$; $p < 0,05$), достоверное повышение показателя отношения размеров ЛП к КДР ($0,65 \pm 0,01$; $p < 0,05$), а также достоверное снижение СИ ($2,28 \pm 0,04$; $p < 0,05$), что косвенно может свидетельствовать о диастолической дисфункции левого желудочка. Наряду с этим, достоверное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, а также коэффициента ОТСЛЖ больше 0,45 позволяло судить о развитии концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка у 15,8 % больных ГБ II стадии с сопутствующими циррозами печени, а достоверное увеличение ММЛЖ, повышение ИММЛЖ и снижение коэффициента ОТСЛЖ менее 0,45 указывают на развитие эксцентрической гипертрофии левого желудочка у 84,2 % больных этой группы.

При изучении взаимосвязи исследуемых геометрических параметров эхокардиограммы у больных были установлены некоторые корреляционные связи между ними. В частности, наблюдалась прямая корреляционная связь между возрастающей ММЛЖ и КДР, что составляло $r = +0,47$ ($p < 0,05$) при ГБ II стадии; $r = +0,63$ при ГБ II стадии в сочетании с хроническими гепатитами и $r = +0,71$ при ГБ II стадии в сочетании с циррозами печени ($p < 0,05$). Следует также отметить раз-

витие прямой корреляционной зависимости ФВ от изменения УО и КДО, что составляло $r = +0,48$; $r = +0,52$ ($p < 0,05$) при ГБ II стадии; $r = +0,57$ и $r = +0,60$ ($p < 0,05$) при ГБ II стадии в сочетании с хроническими гепатитами; $r = +0,63$ и $r = +0,68$ ($p < 0,05$) при ГБ II стадии в сочетании с циррозами печени.

Обсуждение результатов. Наличие хронических заболеваний печени у больных ГБ может указывать на неблагоприятный прогноз, так как отмечается достоверное снижение насосной функции и сократительной способности миокарда, а также формирование ремоделирования миокарда по типу гипертрофической или эксцентрической гипертрофии миокарда. Большинство авторов указывают на снижение у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени общего периферического сопротивления сосудов, увеличение ударного объема и объема циркулирующей крови при снижении показателей сократимости миокарда левого желудочка [16–18]. Считается, что гиперкинетический тип гемодинамики компенсаторно усиливает кровоток в условиях повышенного артериовенозного шунтирования в печени. Некоторые исследователи не обнаружили нарушений центральной гемодинамики у больных хроническими гепатитами [19].

Гипертрофия миокарда желудочков выявлена у 73 % больных хроническими гепатитами и у 78,3 % больных циррозами печени, при этом на всех стадиях заболеваний наблюдалась сочетанная гипертрофия правых и левых отделов сердца [20]. Развитие легочной гипертензии и перегрузки правых отделов сердца у больных хроническими заболеваниями печени с портальной гипертензией и портальными шунтированием кровотока существенно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы. Изменения сердечно-сосудистой системы при хронических заболеваниях печени могут быть связаны с нарушением архитектоники печени, развитием патологических путей кровотока, появлением артериовенозных шунтов, изменением гормонального гомеостаза и другими причинами. Таким образом, можно прийти к заключению, что ГБ и хронические заболевания печени являются взаимно отяго-

щающими заболеваниями. Хронические заболевания печени, вследствие гемодинамической перестройки, которая является неотъемлемой частью патогенеза хронических гепатитов и цирроза печени, и метаболических нарушений, способствуют прогрессированию ремоделирования миокарда при ГБ.

Выводы

1. У больных ГБ II стадии с сопутствующими хроническими гепатитами отмечались признаки развития концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, причем достоверно чаще, чем у больных ГБ II стадии.

2. У больных ГБ II стадии с сопутствующими субкомпенсированными циррозами печени наблюдались признаки эксцентрической гипертрофии левого желудочка достоверно чаще, чем у больных ГБ II стадии с сопутствующими хроническими гепатитами и у больных ГБ II стадии.

Список литературы

1. Ковальова О.М., Ащеулова Т.В., Нижегородцева О.О., Лепёева О.А. Сучасні аспекти діагностики, прогнозу та лікування гіпертензивного серця: Методичні рекомендації. Харків, 2003. 30 с.
2. Brilla C.G., Murphy R.R. The concept of cardioreparation: P. 1. Pathophysiology of remodelling. J. Cardiovasc. Res. 1996; 3: 281–285.
3. Cohn J.N. Structural basis of heart failure: ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. Circulation 1995; 91: 2504–07.
4. Devereux R.B., de Simone G., Ganau A., Roman M.S. Left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. J. Hypertension 1994; 12: 117–127.
5. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. J. Amer. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550–58.
6. Амосова Е.Н., Лыховский О.И., Сапожников А.Р., Сидорова Л.Л. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных диффузными поражениями печени: Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998: 80–81.
7. Казюлин А.Р. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями органов пищеварения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 36 с.
8. Ющук Н.Д., Маев И.В., Казюлин А.Н. Сердечно-сосудистая система при хроническом гепатите и циррозе печени. Рос. журн. инфекц. патол. 1997; 4: 88–98.
9. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. et al. Cytokines and the liver. J. Hepatology 1997; 27: 1120–32.
10. Ремезова О.В. Современные данные о патогенезе атеросклероза, его профилактике и лечении. Сообщ. 2. Метаболические и другие нарушения артериальной стенки и печени, способствующие развитию атеросклероза. Эфферентная терапия 1998; 4, 4: 15–20.
11. Shankar T.P., Fredi J.L., Himmelstein S. et al. Elevated growth hormone levels and insulin resistance in patients with cirrhosis of the liver. Amer. J. Med. Sci. 1996; 291: 248.
12. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М.: Гэотар, 1999: 214–216, 345–346, 415.
13. Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей: В 2 т. Т. 1. Под ред. Н.М. Мухарлямова. М.: Медицина, 1987: 14–155.
14. Levy D., Savage D., Garrison R.I. et al. Echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy (The Framingham Heart Study). Amer. J. Cardiology 1987; 59: 956–960.
15. Жарінов О.Й., Оришчин Н.Д., Салам Саїд. Геометричне ремоделювання і діастолічне наповнення шлуночків серця у хворих з есенціальною гіпертензією. Укр. кардіол. журн. 1999; 3: 47–52.
16. Подымова С.Д., Белозеров Е.С., Романова Э.В., Жукова Т.Г. Изменение гемодинамики при циррозе печени. Клини. медицина 1986; 64, 6: 102–106.
17. Соломникова О.І. Стан кардіогемодинаміки та метаболічні порушення при хронічних захворюваннях печінки алкогольного генезу в динаміці лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків: ХДМУ, 2001. 21 с.
18. Кунцевич Г.И., Белолапотко Е.А., Сидоренко Г.В. Оценка состояния портального кровообращения у больных циррозом печени по данным дуплексного исследования. Визуализация в клинике 1994; 12: 33–37.

19. Cadranet J.F., Grippor P., Mattei M.T. et al. Department of hepatogastroenterology. Cardiac surgery and pathology. NY, 1988; 12 (3): 234–238.

20. Стрельцова Г.П. Изменение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при хронических диффузных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1988. 25 с.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНИМИ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

Л.В. Журавльова

Вивчені ехокардіографічні показники у хворих на ГХ II ст. (1-ша група) і у хворих на ГХ II ст. в сполученні з хронічними гепатитами (2-га група) і з субкомпенсованими цирозами печінки (3-тя група). Встановлено, що у 65,9 % хворих 1-ї групи спостерігались ознаки концентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, у 34,1 % хворих цієї групи відмічено концентричне ремоделювання міокарда. У 85,2 % хворих 2-ї групи виявлені ознаки розвитку концентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, а у 14,8 % хворих цієї групи відмічено концентричне ремоделювання міокарда. У 84,2 % хворих 3-ї групи відмічено ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка, а у 15,8 % – концентричну гіпертрофію міокарда лівого шлуночка.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ремоделювання міокарда, хронічні гепатити, цирози печінки.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CHRONIC DISEASES OF A LIVER

L.V. Zhuravliova

Echocardiographic parameters in patients with second stage of hypertension (1 group) and in patients with second stage of hypertension associated with chronic hepatitis (2 group) and with cirrhosis of a liver (3 group) have been studied. The signs of concentric hypertrophy of left ventricular were revealed at 65,9 % of patients of the 1 group and at 34,1 % of patients of this group the concentric remodelling of myocardium was detected. At 85,2 % of patients of the 2 group the signs of concentric hypertrophy of left ventricular and at 14,8 % of patients of this group the concentric remodelling of myocardium were remarked. At 84,2 % of patients of the 3 group the eccentric hypertrophy of left ventricular myocardium were revealed and at 15,8 % – the concentric hypertrophy of left ventricular myocardium was present.

Key words: hypertension, myocardium remodelling, chronic hepatitis, cirrhosis of a liver.

Поступила 08.12.04

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ «МИЛДРОНАТ» И «ВИТА-МЕЛАТОНИН» НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

М.С. Зими́на

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние препаратов «Милдронат» и «Вита-мелатонин» на процессы перекисного окисления липидов у больных тиреотоксикозом, осложненным кардиомиопатией. Показано, что включение в комплексную терапию препаратов «Милдронат» и «Вита-мелатонин» способствовало нормализации окислительного гомеостаза, что положительно влияло на состояние сердечно-сосудистой системы у больных тиреотоксической кардиомиопатией.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, тиреотоксическая кардиомиопатия, «Милдронат», «Вита-мелатонин».

Среди разнообразной патологии, которая осложняется сердечной недостаточностью, особое место занимают заболевания щитовидной железы [1–5]. Изменения размеров, консистенции, структуры и функции щитовидной железы в 1995 г. обнаружены у 59,2 % жителей Востока Украины и 60 % ликвидаторов аварии на ЧАЭС, что более чем в 10 раз превышало контрольные цифры 1980 г. [3].

Как снижение, так и повышение концентрации тиреоидных гормонов неблагоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему. При тиреотоксикозе кардиальная симптоматика является главным, а иногда и единственным проявлением заболевания щитовидной железы [3, 6].

Механизмы развития тиреотоксической кардиомиопатии продолжают оставаться в

центре внимания многих исследователей [3, 4, 6, 7]. Вместе с тем до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов, в частности касающихся механизмов развития сердечной недостаточности и подбора адекватной терапии с целью их коррекции.

Целью данного исследования было совершенствование лечения больных тиреотоксической кардиомиопатией путем разработки патогенетически обоснованных методов коррекции возникающих у них нарушений окислительного гомеостаза.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе эндокринологического отделения дорожной клинической больницы г. Харькова, а также эндокринологического и хирургического отделений клиники проблем эндокринной патологии АМН Украины.

В комплекс лечения больных тиреотоксической кардиомиопатией был включен милдронат по 2 капсулы (по 0,25 г) 2 раза в день в течение 3–4 недель, а также отечественный синтетический аналог мелатонина – вита-мелатонин в таблетках по 0,003 г (утвержден для применения МЗ Украины 23.07.98), который назначали в первые три недели по 6 мг (2 таблетки) за 30 мин до сна в одно и то же время, затем по 3 мг в то же время (поддерживающая терапия) на протяжении не менее трех месяцев. Эти препараты были включены в комплекс лечения 21 больного с явлениями тиреотоксической кардиомиопатии, определяемой по клиническим и ЭКГ-признакам, составивших 1-ю группу. Прием указанных препаратов негативных, побочных реакций не вызывает. Во 2-ю группу вошли 23 больных, получавших традиционную тиреостатическую терапию (мерказолил по 0,005 г 3–4 раза в сутки) и кардиоселективный β -адреноблокатор атенолол (по 0,025–0,050 г 2 раза в сутки). Распределение больных по группам осу-

ществлялось слепым методом для исключения влияния субъективного фактора. Двадцать практически здоровых лиц составили 3-ю группу (контрольную). В 1-й группе было 12 женщин, что составило 57,5 % от общего количества больных; во 2-й – 17–74 %. Средний возраст пациентов 1-й группы – (43,6 \pm 10,8) лет (от 21 до 63 лет), 2-й – (41,7 \pm 14,2) года (от 16 до 59 лет).

Содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных – малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрическим методом. Активность антиоксидантной системы (АОС) определяли по активности супероксиддисмутазы (СОД) путем спектрофотометрии. Результаты обработаны с использованием непараметрических методов и путем корреляционного анализа [8–14].

Проанализированы показатели концентрации МДА, ДК, активность СОД, значение МДА/СОД через 18–21 день и через 6–8 мес после начала лечения.

Результаты и их обсуждение. Результаты выполненных исследований приведены в таблице.

Как видно из данных таблицы, концентрация продуктов ПОЛ и активность СОД при поступлении больных 1-й и 2-й групп в стационар не различались между собой ($p < 0,05$) и были выше, чем в контрольной группе. То есть исходное состояние окислительного гомеостаза было сопоставимо, а динамика показателей его в процессе лечения зависела от проводимой терапии.

В 1-й группе уже через 18–21 день лечения отмечается выраженная положительная динамика показателей окислительного гомеостаза. Концентрация МДА в среднем снизилась на 25 % по сравнению с исходными данными, ДК – на 34 %, в то время как ак-

Значения показателей ПОЛ, АОС в обследуемых группах ($M \pm t$)

Группа	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	СОД, мкат/гНб	МДА/СОД, усл. ед
<i>Исходные значения</i>				
Контрольная	4,41 \pm 0,70	44,52 \pm 5,47	2,37 \pm 0,63	1,99 \pm 0,60
1-я	8,37 \pm 3,36	82,40 \pm 20,84	2,99 \pm 1,31	3,74 \pm 1,72
2-я	8,05 \pm 2,05	86,30 \pm 28,18	2,93 \pm 1,30	3,44 \pm 1,94
<i>Через 18–21 день</i>				
1-я	6,34 \pm 2,15	56,21 \pm 5,12	4,14 \pm 1,15	1,59 \pm 0,94
2-я	6,34 \pm 1,13	56,21 \pm 8,99	4,14 \pm 0,77	1,59 \pm 0,44
<i>Через 6–8 мес</i>				
1-я	5,48 \pm 1,64	51,36 \pm 4,68	2,98 \pm 1,16	1,84 \pm 0,72
2-я	5,41 \pm 3,07	59,76 \pm 23,39	3,29 \pm 2,41	1,64 \pm 1,83

Примечание. $p < 0,05$.

тивність СОД підвищилась на 42 %. Это привело к значительному уменьшению соотношения МДА/СОД – более чем в 2,5 раза. При этом у 9 (42 %) больных показатели ПОЛ-АОС не отличались от средних значений в контрольной группе.

Через 6–8 мес наблюдалось дальнейшее снижение концентрации МДА – в среднем на 13 %, в то время как концентрация ДК по сравнению с предыдущим периодом изменилась незначительно – снизилась в среднем на 6 %. Активность СОД уменьшилась, а показатель МДА/СОД несколько возрос по сравнению с предыдущим периодом и приблизился к показателю контрольной группы. Через 6–8 мес показатели ПОЛ-АОС у 16 (76 %) больных не отличались от аналогичных показателей контрольной группы.

Несколько иная динамика наблюдалась во 2-й группе.

Через 18–21 день лечения при использовании стандартной терапии также отмечалось уменьшение концентрации МДА и ДК, однако в меньшей степени, чем в 1-й группе (на 12 и 16 % соответственно), активность СОД несколько повышалась, показатель МДА/СОД уменьшался в сравнении с исходными данными.

В этот период приближение исследуемых показателей к контрольным значениям отмечалось у 4 (17 %) больных 2-й группы.

Через 6–8 мес средние концентрации МДА и ДК снизились как по сравнению с предыдущим периодом, так и с исходными значениями, приблизившись к значениям контрольной группы. Активность СОД была несколько выше, а показатель МДА/СОД более чем в 2 раза ниже исходных и на 20 % ($p < 0,05$) ниже показателя контрольной группы. Нормализация показателей ПОЛ-АОС к этому сроку наблюдалась у 14 (61 %) больных.

Таким образом, анализ полученных в ходе исследования результатов позволяет говорить о положительном влиянии препаратов «Милдронат» и «Вита-мелатонин» на состояние окислительного гомеостаза больных тиреотоксической кардиомиопатией. Высокая терапевтическая эффективность указанных фармакологических средств, доступность, простота использования и отсутствие побочных реакций позволяют рекомендовать их к широкому использованию в практическом здравоохранении в лечении больных с патологией щитовидной железы.

Список литературы

1. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Руководство. К.: Книга плюс, 1999. 425 с.
2. Воронков Л.Г. Изменения в сердце как основа прогрессирования сердечной недостаточности: основные механизмы. Українськ. кардіол. журн. 1999; 1: 5–8.
3. Карсанов Н.В., Мелашвили Н.О., Хагушвили З.Г. и др. Субклеточные основы нарушения сократительной способности сердца при L-тироксिनотоксикозе. Кардиология 1990; 30, 2: 81–87.
4. Aronow W.S. The heart and thyroid disease. Clin. Geriatr. Med. 1995; 11, 2: 219–229.
5. Brent G.A. The molecular basis of thyroid hormone action. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 847–853.
6. Davis P.J., Davis F.B. Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function. Ann. Thorac. Surg. 1993; 56: Suppl. S16–S23.
7. Каминский А.В. Хронический аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, радиационные аспекты). Українськ. мед. часопис 1999; 1: 16–22.
8. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1989; 4: 7–19.
9. Жижина Г.П., Блюхтерова Н.В. Антиоксиданты и прооксиданты: взаимосвязь эндогенных процессов окисления и неферментативного метилирования ДНК. Клиническая геронтология 1999; 3: 30–35.
10. Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М.: Медицина, 1986. 287 с.
11. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии. Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999. 656 с.
12. Родионова Т.И., Костенко М.А. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузного токсического зоба. Проблемы эндокринологии 2003; 49, 5: 42–45.
13. Dargel R. Lipid peroxidation – a common pathogenetic mechanism? Exp. and Toxicol. Pathol. 1992; 44, 4: 169–181.
14. Pieri C., Marra M., Moroni F. et al. Melatonin: a peroxycal radical scavenger more effective than vitamin E. Life Sci. 1994; 15: 271–276.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ «МІЛДРОНАТ» І «ВІТА-МЕЛАТОНІН» НА СТАН ОКИСНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ТИРЕОТОКСИЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ

М.С. Зіміна

Вивчено вплив препаратів «Мілдронат» і «Віта-мелатонін» на процес перекисного окиснення ліпідів у хворих на тиреотоксикоз, що ускладнився кардіоміопатією. Встановлено, що включення до комплексної терапії препаратів «Мілдронат» і «Віта-мелатонін» сприяє нормалізації окисного гомеостазу, що позитивно впливає на стан серцево-судинної системи у хворих на тиреотоксичну кардіоміопатію.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, тиреотоксична кардіоміопатія, «Мілдронат», «Віта-мелатонін».

INFLUENCE OF «MILDRONATE» AND «VITA-MELATONINE» ON OXID HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH THYREOTOXIC CARDIOMYOPATHY

M.S. Zimina

The influence of medicines «Mildronate» and «Vita-melatonine» on lipid peroxidation processes in patients with thyreotoxic cardiomyopathy was studied. Usage of «Mildronate» and «Vita-melatonin» in complex treatment is due to normalisation of oxidation homeostasis which is positive for cardiac system in patients with thyreotoxic cardiomyopathy.

Key words: lipid peroxidation, antioxidation sysnem, thyreotoxic cardiomyopathy, «Mildronate», «Vita-melatonine».

Поступила 24.12.04

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ВЛИЯНИЯ ОЗОНИРОВАНИЯ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА БЕЛКИ СЫВОРОТКИ¹

Ю.И. Козин, Н.В. Ромасько, Т.С. Дюбко*, А.Б.Малышев, О.А. Соколик*****

Институт озонотерапии и медоборудования, г. Харьков

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

***НИИ биологии ХНУ им. В.Н. Каразина, г. Харьков*

****Институт сцинтилляционных материалов НТК*

«Институт монокристаллов» НАН Украины, г. Харьков

Исследовано влияние озонирования крови *in vitro*, а также внутривенного введения физраствора (ОФР) либо озонированной крови на состояние белков сыворотки плазмы крови пациентов, страдающих заболеваниями различной этиологии и патогенеза. Установлено, что вне зависимости от конкретной патологии озонирование крови *in vitro* приводит к изменению спектра белков плазмы крови, а внутривенное введение озонированной аутокрови оказывает стимулирующее воздействие на выработку организмом сывороточных белков. В то же время внутривенное введение ОФР оказывает менее выраженный эффект на эти процессы. Показано, что спектрофлуориметрический анализ, в том числе синхронные и изопотенциальные синхронные спектры флуоресценции, может быть использован в качестве метода экспресс-оценки эффективности процедуры озонотерапии.

Ключевые слова: кровь, патология, озон, флуоресценция, синхронные спектры.

Озонотерапия находит все более широкое применение для лечения многих заболеваний [1]. Одним из эффективных методов введения озона в организм является большая аутогемотерапия (БАГТ) – внутривенное капельное введение озонированной аутокрови. Поскольку спектр воздействия озона на организм широкий, важным является изучение механизмов его действия на компоненты крови, в том числе на сывороточные белки. В настоящее время также не решен окончательно вопрос о выборе методов определения индивидуальной дозы озона для проведения БАГТ при различных заболеваниях и экспресс-оценки ее эффективности. На наш взгляд, применение метода флуоресцентной спектроскопии (ФС) является перспективным в решении этих проблем.

В данной работе исследовано влияние озонирования на сыворотку крови больных, страдающих заболеваниями различной этиологии, с применением метода ФС и его модификаций, а также независимых методов исследования – спектрофотометрии и электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ). Исследовали сыворотку крови, полученную сразу после смешивания аутокрови *in vitro* с озонированным физраствором (ОФР); после внутривенного введения ОФР и после проведения БАГТ.

Материал и методы. Исследовали сыворотку крови пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ), вегетососудистой дистонией (ВСД), варикозным расширением вен (ВРВ), ревматоидным артритом (РА), гепа-

¹Авторы выражают искреннюю благодарность канд. хим. наук Л.Д. Паденкеру за разработку программы цифрового представления денситограмм.

титом С в стадии ремиссии, трофическими язвами, сахарным диабетом, узловой эритемой, угреватой сыпью, хроническим бактериальным простатитом, хроническим тонзиллитом, нейроциркуляторной дистонией (НЦД), дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) и другими (всего 27 образцов), в возрасте от 20 до 74 лет, находящихся на амбулаторном лечении в Институте озонотерапии и медоборудования (г. Харьков).

БАГТ проводили следующим образом. У пациента из вены забирали 100 мл крови, смешивали со 150 мл ОФР (0,89% -ный NaCl, pH 7,2), который получали с помощью отечественного медицинского универсального озонатора «Озон УМ-80», сертифицированного МЗ Украины, и затем вводили пациенту внутривенно в течение 1,0–1,5 ч. Для озонирования применяли озонкислородную смесь с концентрацией озона от 2,0 до 17 мг/л в зависимости от патологии и индивидуальной чувствительности пациента. Концентрация озона ступенчато повышалась при каждой последующей процедуре до получения у пациента желаемого клинического результата.

Для измерений сыворотку крови разводили в 90 раз 0,05 М натрийфосфатным буфером, pH 7,4. Оценивали содержание общего белка (ОБ) и альбумина (САЧ) в сыворотке до и после процедуры. Содержание ОБ определяли спектрофотометрическим методом [2] по поглощению при 280 нм. Общее содержание САЧ определяли по поглощению окрашенных препаратов сыворотки при 640 нм, используя стандартный набор реактивов «Альбумин-Агат» с бромкрезоловым зеленым. Поглощение измеряли на спектрофотометре СФ-26 (ЛОМО, г. Санкт-Петербург).

Для анализа белкового состава сыворотку подвергали электрофорезу в пластинах с 7,5% -ным ПААГ, pH 8,9, по стандартной методике [3]. После проведения электрофореза гели окрашивали кумасси G-250. Высушенные гели сканировали, и анализировали распределение плотности окраски с помощью программы «Digitize» (автор – Л.Д. Паченкер).

Флуоресцентные измерения проводили на спектрофлуориметре Cary Eclipse фирмы «Varian» (США). Регистрировали собственные спектры флуоресценции (СФ), спектры возбуждения (СВ), синхронные спектры флуоресценции (ССФ) [4] и изопотенциальные синхронные спектры флуоресценции (ИПССФ) [5] образцов сыворотки. СФ сывороточных белков возбуждали светом с длинами волн 280 нм (тирозиновая и триптофановая флуоресценция) и 296 нм (триптофановая флуоресценция). СВ регистрировали в максимумах спектров флуоресценции. ССФ

получали, сканируя монохроматоры возбуждения и флуоресценции от 200 до 800 нм при сдвиге монохроматоров возбуждения и флуоресценции $\Delta\lambda$ от 10 до 200 нм соответственно, с шагом 10 нм. Ширина входной и выходной щелей монохроматоров возбуждения и флуоресценции составляла 5 нм. ИПССФ строили используя программное обеспечение Cary Eclipse.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием метода Стьюдента [6]. Ошибка в определении положения максимумов спектров в шкале длин волн не превышала ± 1 нм.

Результаты. Исследование СФ сыворотки крови здоровых доноров и больных с различными патологиями показало, что все образцы обладают собственной флуоресценцией в УФ-области (290–400 нм) с максимумом в области 336–340 нм, характерной для ароматических аминокислотных остатков и, в частности, триптофанилов, находящихся в частично доступном для растворителя окружении [7] (рис. 1).

F, усл. ед.

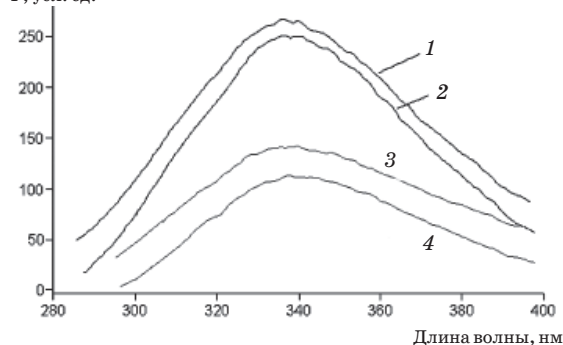


Рис. 1. Влияние озонирования крови *in vitro* (16 мг/л) на СФ сыворотки крови больного М (хронический простатит): 1, 3 — до озонирования; 2, 4 — после озонирования; 1, 4 — $\lambda_{\text{возб}} = 296$ нм; 2, 3 — $\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм

Известно, что за флуоресцентные свойства плазмы крови ответственны белки, липопротеины и радикалы плазмы крови [8]. В то же время, учитывая, что альбумин преобладает в процентном отношении среди белков как плазмы, так и сыворотки крови (его содержание в крови здоровых доноров колеблется в пределах 46–65 %), а у триптофан-содержащих белков, к которым относится САЧ, в спектрах флуоресценции преобладает триптофановая составляющая [9], можно предположить, что в наблюдаемые СФ сыворотки крови существенный вклад вносит именно триптофановая флуоресценция САЧ [10]. Определенный вклад в СФ может вносить также находящийся в сыворотке свободный триптофан, который часто образует комплексы с САЧ [11]. Положение макси-

мумов и интенсивность СФ зависят от вида патологии и содержания белка в образцах.

Озонирование крови *in vitro* приводит к изменению соотношения интенсивностей белков сыворотки крови (СК), возбужденных светом с длинами волн 280 и 296 нм. При этом интенсивность суммарной флуоресценции белков СК ($\lambda_{\text{возб}}=280$ нм) может как возрастать, так и снижаться в зависимости от особенностей индивидуального белкового состава образцов и содержания в них триптофана. В то же время после озонирования крови *in vitro* во всех случаях наблюдалось снижение триптофановой флуоресценции белков ($\lambda_{\text{возб}}=296$ нм). Аналогичный, хотя и несколько менее выраженный эффект оказывало внутривенное введение ОФР. После БАГТ наблюдалось возрастание на $(10 \pm 5) \%$ интенсивности общей белковой флуоресценции сыворотки и на $(5 \pm 2) \%$ триптофановой флуоресценции. Положение СФ белков сыворотки после озонирования крови изменялось незначительно. Наиболее выраженные длинноволновые сдвиги наблюдались после озонирования крови *in vitro* (на 0,5–2,0 нм).

СВ образцов сыворотки обнаруживают два основных максимума – при 233–234 и 280–282 нм (рис. 2), которые могут быть отнесены преимущественно к вкладу соответственно тирозиновых и триптофановых остатков белков [4].

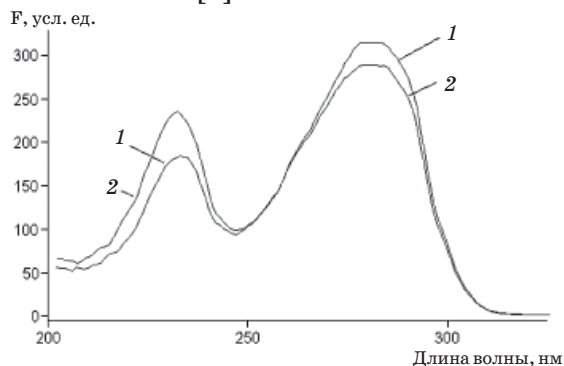


Рис. 2. Влияние озонирования крови *in vitro* (16 мг/л) на СВ сыворотки крови больного М (хронический простатит):

1 – до озонирования; 2 – после озонирования

После озонирования крови *in vitro* наблюдается снижение интенсивности максимума СВ при 280–282 нм и возрастание при 233–234 нм, которое может отражать накопление продуктов окислительной деградации компонентов крови, образующихся в процессе озонирования [8, 12]. Внутривенное введение ОФР приводит к изменениям соотношения интенсивностей основных максимумов СВ, которое зависит от вида и тяжести патологического процесса, а также индиви-

дуальной чувствительности организма к озону. Колебания интенсивности спектров при этом могут достигать $(5,0 \pm 2,5) \%$ без существенного изменения формы спектров. БАГТ также не изменяет существенно вид СВ, однако приводит к возрастанию интенсивности флуоресценции СВ в обоих максимумах с преобладанием тирозиновой флуоресценции (при 265–266 нм) на $(4,0 \pm 1,5) \%$.

Приведенные спектральные данные показывают, что озонирование влияет на состояние белков сыворотки крови и может приводить к изменению их соотношения. В то же время ни СФ, ни СВ не позволяют удовлетворительно разделить вклады в спектры основных групп составляющих их компонент. Повысить однозначность разделения вкладов различных типов ароматических остатков в спектры (в частности, тирозиновых и триптофановых), а также качественно оценить вклад белков и свободных аминокислот в ряде случаев позволяют ССФ, представляющие собой фактически срез спектров возбуждения и флуоресценции, огибающая набора которых совпадает со спектром возбуждения. К преимуществам ССФ относится возможность селективного выделения компонент в спектре, благодаря чему они дают наиболее полную картину изменений, происходящих с белками сыворотки при озонировании. Характерные наборы ССФ сыворотки крови до и после озонирования, зарегистрированные при различных сдвигах монохроматоров возбуждения и флуоресценции (от 10 до 200 нм) с шагом 10 нм, показаны на рис. 3, а, б.

Как можно видеть из рис. 3, для препаратов сыворотки крови в УФ-области регистрируются два пика ССФ: в областях 232–234 и 280–285 нм, положение которых в шкале длин волн и соотношение интенсивностей в максимумах определяются разницей в сдвигах монохроматоров и составом образцов, а при одинаковых $\Delta\lambda$ – только составом образцов.

Исследования показали, что ССФ проявляют высокую чувствительность к состоянию образцов сыворотки, подвергнутых озонированию *in vitro* и БАГТ. Для всех образцов сыворотки, независимо от их исходного состояния (индивидуальной чувствительности пациентов и вида патологии), после озонирования крови *in vitro* наблюдается изменение формы ССФ, выражающееся в снижении интенсивности, уширении и коротковолновом сдвиге пика при 280–284 нм, а также коротковолновом смещении и увеличении пика в области 220–245 нм (рис. 3, б), что хорошо согласуется с результатами измерений СФ и СВ. После внутривенного введе-

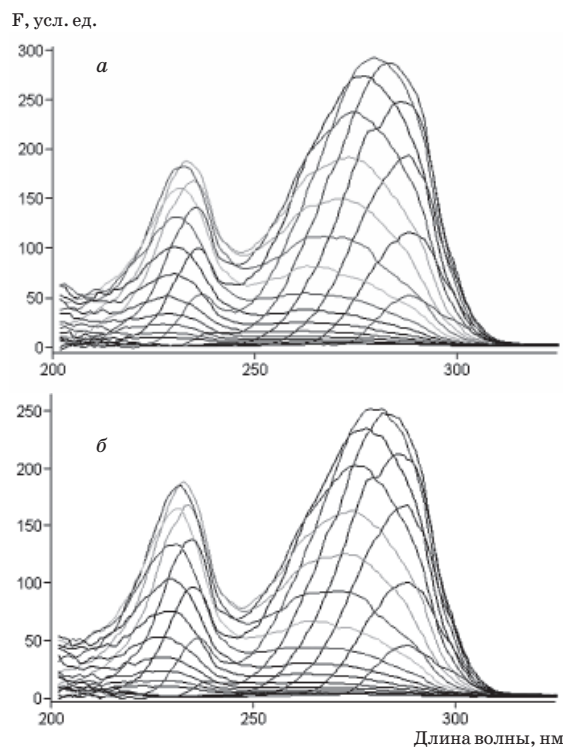


Рис. 3. Влияние озонирования крови *in vitro* (10 мг/л) на ССФ сыворотки крови больной III (ВСД):

а – до озонирования; б – после озонирования

ния ОФР и проведения БАГТ форма огибающей набора ССФ может изменяться так же, как и соответствующие спектры СВ, а имеющиеся отличия в наибольшей степени проявляются при сравнении индивидуальных кривых ССФ.

Сравнение ССФ, записанных при различных величинах $\Delta\lambda$, показало, что наиболее информативны ССФ, полученные на краях спектров возбуждения и флуоресценции [4], в частности при $\Delta\lambda=10$ и 70 нм. Регистрация ССФ при малом сдвиге монохроматоров (10 нм) позволяет оценивать состояние тирозиновых и триптофановых хромофоров в белках сыворотки [4] (рис. 4). Как следует из данных рис. 4, после озонирования крови *in vitro* уменьшается вклад в ССФ белков сыворотки триптофановых остатков в области 288–300 нм. В то же время при больших величинах $\Delta\lambda$ (70 нм) в ССФ разрешаются полосы свободных и входящих в состав белков СК аминокислот (на рисунке не показано).

Наиболее наглядно изменения состава сыворотки крови в УФ-области отражают ИПССФ – трехмерный вариант ССФ, в котором по оси ординат отложены величины сдвига монохроматоров возбуждения и флуоресценции $\Delta\lambda$. Для сыворотки здоровых доноров они находятся в области 200–325 нм и характеризуются двумя эллипсоподобны-

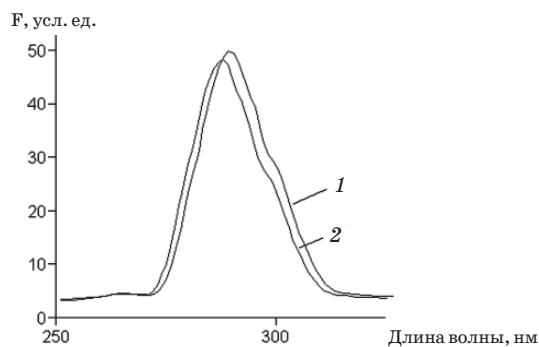


Рис. 4. Влияние озонирования крови *in vitro* (16 мг/л) на ССФ сыворотки больного М (хронический простатит):

1 – до озонирования; 2 – после озонирования; $\Delta\lambda=10$ нм

ми областями, максимумы которых совпадают с максимумами ССФ. Согласно данным литературы в область 245–305 нм основной вклад вносят белковые компоненты сыворотки. В коротковолновую область спектра (200–250 нм) наряду с белками вносят вклад нуклеотиды. При исследованных патологиях наблюдаются изменения формы и положения линий ИПССФ с сохранением, однако, общего вида спектра (рис. 5, а).

Озонирование крови *in vitro* оказывает однонаправленный эффект на спектральные параметры сыворотки, выражающийся в коротковолновом смещении обеих областей, увеличении их разделения и некотором размытии. Эти изменения сопровождаются снижением общей интенсивности СФ (рис. 5, б).

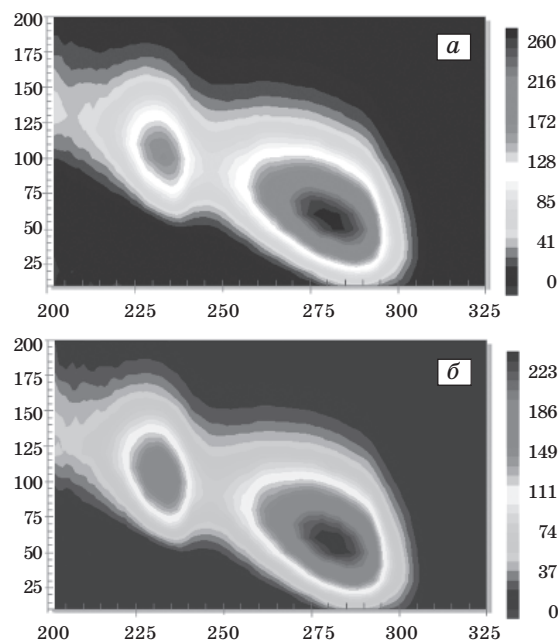


Рис. 5. Влияние озонирования крови *in vitro* (10 мг/л) на ИПССФ сыворотки крови больной III (ВСД):

а – до озонирования; б – после озонирования

Внутривенное введение озонированной аутокрови приводит к увеличению интенсивности флуоресценции ИПССФ (часто превышающей контрольные значения на 5–20 %) и восстановлению их исходной формы. В то же время введение в кровяное русло ОФР может приводить как к незначительному снижению, так и увеличению интенсивности ИПССФ (на 5–7 %), которое сопровождается слабовыраженными изменениями их формы, в основном в области 230–285 нм. В целом можно отметить, что степень выраженности наблюдаемых изменений колеблется в зависимости от вида патологии, от индивидуальной чувствительности больного к

озону и от примененной концентрации озона. От указанных факторов зависит также содержание в СК ОБ и САЧ.

После озонирования крови *in vitro* в дозах от 2,0 до 2,5 мг/л содержание ОБ в образцах СК снижается на 6–40 %, а САЧ – на 4–19 % (таблица). При подсчете содержания ОБ и САЧ в случаях озонирования крови *in vitro* учитывалось разведение образцов. Представленные результаты являются арифметическим средним трех параллельных опытов. Озонирование крови в более высоких дозах (от 3,3 до 16,0 мг/л) приводит к снижению уровня ОБ на 29–63 % и САЧ на 29–60 %. По-видимому, при высоких концентрациях

Влияние озонирования на содержание общего белка (ОБ) и альбумина (САЧ) в сыворотке крови больных с различными патологиями

Заболевание	Доза озона, мг/л ¹	До озонирования (контроль)		После озонирования	
		ОБ	САЧ	ОБ (% к контр.)	САЧ (% к контр.)
Хр. простатит	16,0 (6,4)	58,6±0,5	43,0±0,2	24,0±1,2 (–59,1)	18,0±0,8 (–58,0)
Ревм. артрит, варикозное расширение вен	10,0 (4,0)	75,6±1,1	45,0±0,1	30,0±1,5 (–60,3)	32,0±0,2 (–28,9)
Сахарный диабет	10,0 (4,0)	74,4±0,9	52,0±0,1	33,0±0,2 (–55,6)	24,0±0,4 (–53,8)
Вегетососудистая дистония	10,0 (4,0)	61,8±1,1	45,0±0,5	25,8±0,1 (–58,3)	18,0±0,2 (–60,0)
Бактериальный простатит	10,0 (4,0)	60,0±0,7	59,0±0,4	42,8±0,2 (–28,7)	34,5±0,2 (–41,5)
ИБС, ГБ, дисциркуляторная энцефалопатия, сост. после инсульта	8,3 (3,3)	79,0±1,3	53,0±0,3	29,1±0,1 (–63,2)	31,6±0,1 (–40,4)
				96,5±1,5 ³ (22,2 ³)	61,7±0,7 ³ (16,4 ³)
Хр. тонзиллит, нейроциркуляторная дистония	8,3 (3,3)	71,8±1,6	57,5±1,0	48,0±0,7 (–33,1)	25,0±0,1 (–56,5)
ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия, варикозное расширение вен	6,6 (2,6)	78,6±1,5	59,0±1,2	35,3±0,6 (–55,1)	20,8±0,8 (–35,3)
				41,4±0,5 (–56,3)	24,0±0,2 (–46,1)
Ревматоид. артрит, сист. красн. волчанка	5,0 (2,0)	94,8±1,2	44,5±1,1	109,0±0,9 ³ (15,2 ³)	49,5±0,2 ³ (11,3 ³)
Узловатая эритема	3,3 (1,3)	60,6±1,4	45,0±0,4	47,7±0,9 (–21,3)	30,0±0,2 (–33,3)
				36,2±0,2 (–56,3)	30,0±0,4 (–52,0)
Состояние после инсульта	3,3 (1,3)	82,8±1,1	62,5±0,9	91,0±0,5 ³ (9,9 ³)	65,8±0,7 ³ (5,3 ³)
				66,6±1,0 ² (–34,7 ²)	41,5±0,1 ² (–13,5 ²)
Угреватая сыпь	2,5 (1,0)	102,0±1,4	48,0±3,2	94,8±1,4 ² (–6,5 ²)	48,0±0,3 ² (–4,0 ²)
Варикозное расширение вен	2,5	101,4±1,1	50,0±0,2	67,6±0,2 ² (–40,7 ²)	44,0±0,4 ² (–19,3 ²)
Гепатит С (ремиссия)	2,0	114,0±1,5	54,5±0,3		

Примечание. ¹ В скобках указана конечная концентрация озона в смеси «кровь–ОФР». ² Внутривенное введение озонированного физраствора. ³ Внутривенное введение озонированной крови.

озона в смеси усиливается степень деструкции САЧ, который, согласно полученным нами ранее данным [13], в изолированном состоянии подвергается окислительной дегградации при конечной концентрации озона в среде 0,4 мг/л и более. Однако снижение уровня ОБ в СК не во всех случаях пропорционально изменению содержания САЧ. Это может быть связано с неодинаковой устойчивостью молекул САЧ к действию озона вследствие их различной нагруженности токсическими лигандами при исследуемых патологиях [9]. Кроме того, наряду с альбумином, неодинаковую чувствительность к озону могут проявлять и другие белки сыворотки.

После БАГТ наблюдается повышение содержания ОБ и САЧ в сыворотке у всех обследованных пациентов. При внутривенном введении ОФР в большинстве случаев наблюдается небольшое снижение этих показателей и в некоторых случаях они достоверно не изменялись.

Проведенный для получения дополнительной информации о влиянии озона на белковый спектр СК электрофорез в ПААГ показал, что озонирование аутокрови действительно в различной степени влияет на белки сыворотки (рис. 6, а).

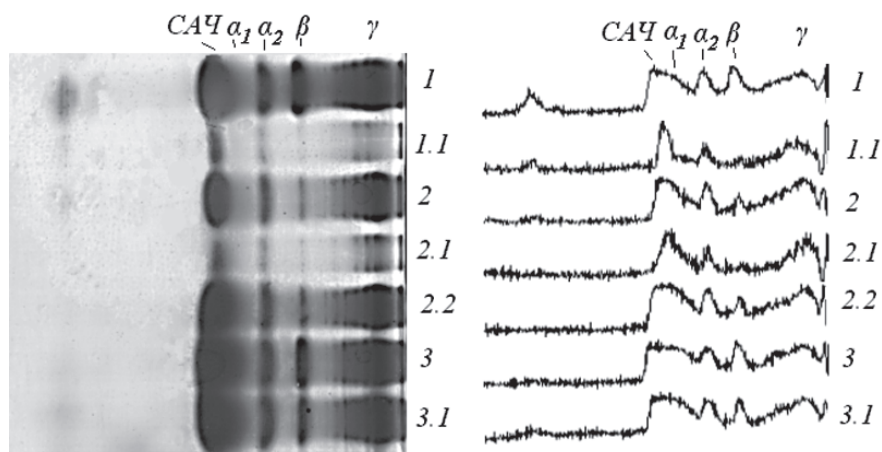


Рис. 6. Влияние озонирования на электрофореграммы в ПААГ (а) и денситограммы (б) сывороток крови больных:

1 – больной М (ИБС, ГБ), до озонирования; 1.1 – то же, после озонирования крови (17 мг/л) *in vitro*; 2 – больной Я (ревматоидный артрит), до озонирования; 2.1 – то же, после озонирования крови (5 мг/л) *in vitro*; 2.2 – то же, после внутривенного введения озонированной крови; 3 – больной П (угреватая сыпь), до озонирования; 3.1 – то же, после внутривенного введения озонированного физраствора (2,5 мг/л)

Сравнение денситограмм гелей (рис. 6, б) показывает, что при озонировании крови *in vitro* больше всего подвергаются дегградации белки группы α_1 , представленные в основном α_1 -липопротеидом, α_1 -гликопротеидом и α_1 -антитрипсином, а также входящий в группу β белок трансферрин. В различной степени повреждаются также белки глобулиновой фракции сыворотки (группа γ).

При введении в кровь ОФР в основном наблюдаются изменения содержания трансферрина и некоторых иммуноглобулинов. Однако в целом эти изменения выражены значительно слабее. В то же время после БАГТ наблюдается увеличение содержания белков сыворотки всех основных групп. Эти результаты хорошо коррелируют с наблюдающимся увеличением интенсивности флуоресценции сывороточных белков после проведения БАГТ ($r=0,89$; $p=0,0001$) и свидетельствуют о выраженном стимулирующем эффекте озонирования крови на выработку белков организмом.

Обсуждение результатов. Результаты исследований свидетельствуют о разнонаправленности изменений белкового спектра при озонировании крови *in vitro* и после введения ее в кровеносное русло больного. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при озонировании крови *in vitro*, которые проявляются в снижении содержания и изменении соотношения белков в сыворотке (и, по-видимому, в плазме) крови, в первую очередь САЧ, белков групп α_1 , β и фракции иммуноглобулинов. При этом белки сыворотки проявляют различную чувствительность к действию озона и продуктов его разложе-

ния. Значительно меньший эффект, вызываемый внутривенным введением ОФР, может быть связан как с уменьшением концентрации озона при попадании в кровяное русло больного, так и с активизацией компенсаторных механизмов в организме, приводящих к усилению выработки белков.

Внутривенное введение озонированной аутокрови оказывает выраженное стимули-

рующее действие на выработку сывороточных белков, интенсивность которого зависит от индивидуальной реакционной способности организма, а также от вида и тяжести патологического процесса.

Известно, что эффекты озонированной аутокрови на организм многообразны: происходит сдвиг pH в щелочную сторону, уменьшается содержание токсических продуктов обмена в клетках, улучшаются синтетическая и антиоксидантная функции печени [1]. Озон взаимодействует с липидами клеточных мембран и компонентами плазмы, имеющими двойные связи, с образованием пероксидов и озонидов [1]. Однако реакция озона с непредельными соединениями протекает очень быстро (за доли секунды), и его действие на метаболизм, по-видимому, обусловлено именно первично образующимися озонидами.

Сопоставляя спектральные данные с результатами определения уровней ОБ и САЧ, а также данными гель-электрофореза, можно предположить, что мишенью действия озона в белках сыворотки являются в первую очередь индольные кольца триптофановых остатков, которым в СВ соответствует пик при 293 нм. Возможно, при этом озонирование влияет на триптофановые остатки, находящиеся в составе белков СК, и на свободный триптофан сыворотки. Высока и вероятность влияния озона не только на структуру сывороточного альбумина, двойные связи в молекуле которого могут быть непосредственной мишенью действия озона [13, 14], но и на его связывающую способность [9]. В то же время высокая нагруженность молекул альбумина токсическими лигандами также может изменять устойчивость этого белка к действию озона. Это предположение нуждается в дополнительной экспериментальной проверке.

Поскольку трансферрин является одним из наиболее важных компонентов антиоксидантной системы сыворотки [15], содержание которого обычно коррелирует с уровнем общей антиоксидантной активности крови, можно предположить, что определенную роль в наблюдающихся изменениях качественного и количественного состава белков

сыворотки крови после озонирования играет образование и накопление в крови перекисных продуктов. Это свидетельствует о том, что продукты ПОЛ, как и изменение уровня трансферрина в сыворотке крови, могут играть важную роль в стимуляции выработки белков организмом. Учитывая, что озон является неспецифическим индуктором антиоксидантной защиты организма, можно предположить, что активация антиоксидантной системы происходит по механизму обратной связи [16].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об изменении состояния белков плазмы крови под влиянием озонирования, что может рассматриваться в качестве одного из механизмов терапевтического воздействия озона на организм. При этом спектрофлуориметрический анализ ввиду быстроты получения результатов и высокой чувствительности может быть использован в качестве метода экспресс-оценки эффективности процедуры озонотерапии.

Выводы

1. Озонирование крови *in vitro* вне зависимости от конкретной патологии приводит к изменению спектра белков сыворотки крови.
2. Внутривенное введение озонированной аутокрови оказывает стимулирующее действие на выработку сывороточных белков, в то время как внутривенное введение озонированного физраствора менее эффективно.
3. Различная степень нагруженности токсическими лигандами молекул сывороточного альбумина при исследуемых патологиях может быть причиной их неодинаковой устойчивости к действию озона.
4. Изменение белкового спектра сыворотки (плазмы) крови под влиянием озонирования может рассматриваться в качестве одного из механизмов терапевтического воздействия озона на организм.
5. Спектрофлуориметрический анализ ввиду быстроты получения результатов и высокой чувствительности может быть использован в качестве метода экспресс-оценки эффективности процедуры озонотерапии.

Список литературы

1. Нижегородский медицинский журнал. Приложение. Озонотерапия. Н. Новгород, 2003. 340 с.
2. Демченко А.П. Ультрафиолетовая спектрофотометрия и структура белков. К.: Наук. думка, 1981. 208 с.
3. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот: электрофорез и ультрацентрифугирование. М.: Наука, 1984. 288 с.
4. Векшин Н.Л. Разделение тирозиновой и триптофановой компонент флуоресценции методом синхронного сканирования. Биофизика 1996; 41, 6: 1176–1179.
5. Berzas Nevado J.J., Murillo Pulgarin J.A., Gomez Laguna M.A. Determination of pyridoxal in human serum by matrix isopotential synchronous fluorescence spectrometry. J. Pharm. Biomed. Anal. 1996; 11: 1487–1494.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 352 с.

7. Бурштейн Э.А. Собственная люминесценция белков. (Природа и применение). Биофизика. М.: ВИНТИ АН СССР, 1977; 7: 189.
8. Бутылин Ю.П., Курик М.В., Манжара В.С., Стучинская Н.В. Люминесценция плазмы крови при ишемической болезни сердца. Врач. дело 1996; 10–12: 72–74.
9. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. М.: ИРИУС, 1994. 226 с.
10. Морозова Т.Ф., Ромоданова Э.А., Дюбо Т.С., Тимченко Н.Н. Спектроскопическое исследование влияния замораживания на плазму кордовой крови. Біофіз. вісник 2002; 2 (11): 110–115.
11. Перетягин С.П. О многофакторном механизме лечебного действия озона. Нижегородский медицинский журнал. Прилож. Озонотерапия. Н. Новгород, 2003: 6–7.
12. Масленников О.В., Конторицкова К.Н. Озонотерапия: Внутренние болезни. Н. Новгород: Вектор-Тис, 2003. 132 с.
13. Белых И.А., Дюбо Т.С., Зинченко В.Д. Изучение влияния озона на сывороточный альбумин и холинэстеразу методами оптической спектроскопии. Біофіз. вісник (Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна № 606) 2003; 2: 104–110.
14. Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Добрецов Г.Е. и др. Показатели ОКА и ЭКА при проведении озонотерапии у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2. М.: ГЭОТАР, 1998: 321–327.
15. Шилина Н.М., Коновалова Л.С., Котеров Н.И. и др. Динамика уровней малонового альдегида, трансферрина и антиоксидантной активности в крови беременных женщин с нормальной беременностью и беременностью, осложненной токсикозом: воздействие эйкозола. Вопр. мед. химии 1999; 45, 5: 398–406.
16. Маланчук В.А., Копчак А.В. Озоно-кислородная терапия в стоматологии и гнойно-лицевой хирургии. К., 2004: 22–39.

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ ВПЛИВУ ОЗОНУВАННЯ КРОВІ ХВОРИХ З РІЗНИМИ ПАТОЛОГІЯМИ НА БІЛКИ СИРОВАТКИ

Ю.І. Козін, Н.В. Ромасько, Т.С. Дюбо, А.Б. Малишев, О.А. Соколик

Досліджено вплив озонування крові *in vitro*, а також внутрішньовенного вливання фізрозчину (ОФР) або озонованої крові на стан білків сироватки крові пацієнтів, які страждають на захворювання різної етіології і патогенезу. Встановлено, що незалежно від конкретної патології озонування крові *in vitro* призводить до змін спектра білків сироватки (плазми) крові, а внутрішньовенне введення озонованої аутокрові справляє стимулюючий ефект на виробку організмом білків сироватки. У той же час внутрішньовенне введення ОФР справляє менш виражений ефект на ці процеси. Показано, що спектрофлуориметричний аналіз, зокрема синхронні та ізопотенціальні синхронні спектри флуоресценції, може бути використаний в якості методу експрес-оцінки ефективності процедури озонування.

Ключові слова: кров, сироватка, патологія, озон, флуоресценція, синхронні спектри, електрофорез.

STUDY OF PATIENTS WITH DIFFERENT PATHOLOGY BLOOD OZONIZATION INFLUENCE ON SERUM PROTEINS BY FLUORESCENT SPECTROSCOPY METHOD

Yu.I. Kozin, N.V. Romasko, T.S. Dyubko, A.B. Malyshev, O.A. Sokolik

The influence of blood ozonization *in vitro*, obtained by blood blending with ozonized physiological solution (OPS), and also OPS or ozonized blood intravenous incorporation on blood serum proteins state of the patients suffering by diseases of different etiology and pathogenesis is investigated. It is established, that without dependence from a concrete pathology, the ozonization of blood *in vitro* results in blood serum (plasma) proteins spectrum changes, and the ozonized autoblood intravenous introduction renders boosting effect on induction of serum proteins by organism. At the same time, the OPS intravenous introduction renders less expressed effect on these processes. It is shown, that spectral fluorometrical analysis, including synchronous and isopotential synchronous fluorescence spectra, can be used as a method of ozonotherapy procedure efficiency express-assessment.

Key words: blood, serum, pathology, ozone, fluorescence, synchronous spectra, electrophoresis.

Поступила 24.11.04

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

І.В. Летік

Харківський державний медичний університет

Обстежено 38 хворих на ІХС на тлі хронічного реактивного гепатиту (ХРГ). Доведено, що дана поєднана патологія має певні клінічні та діагностичні особливості. Рівень біохімічних показників сироватки крові при ІХС залежить від наявності функціональних і метаболічних порушень печінки. Активация системи ПОЛ-АОЗ при ІХС на тлі ХРГ сприяє розвитку оксидативного стресу, що негативно впливає на скорочувальну здатність міокарда та спричинює розвиток процесів його ремоделювання.

Ключові слова: *хронічний гепатит, ішемічна хвороба серця, особливості перебігу.*

За статистичними даними, ішемічна хвороба серця (ІХС) займає перше місце у світі за інвалідизацією та смертністю серед осіб працездатного віку. Недостатній рівень діагностики та незадовільні результати лікування визначають цю проблему як одну з актуальних у сучасній медицині [1–3]. Значно збільшилась і частота супутньої патології при ІХС. Найчастіша серед них – функціональні порушення печінки, які виникають на тлі незадовільної екологічної ситуації, надмірного використання алкоголю, прийому великої кількості ліків [4, 5]. Ця проблема вимагає перегляду тактики діагностики та диференційованого підходу до лікування [6].

Сьогодні є дискусійним питання впливу метаболічних порушень печінки на перебіг ІХС, стан мікроциркуляції та кардіогемодинаміки при супутній патології печінки [7, 8]. Ряд авторів вважають, що чинниками, які негативно впливають на коронарний кровообіг при наявності патології печінки, є рефлекторне діяння з патологічного вогнища на судини серця, що призводить до розвитку рефлекторної стенокардії, формування вторинних атерогенних дисліпідемій, активації процесів перекисного окиснення ліпідів, прогресування коронарного атеросклерозу, погіршення реологічних властивостей крові та порушення еритроцитарного компонента гемостазу [9–12].

Метою роботи було визначення метаболічних порушень, стану кардіогемодинаміки та мікроциркуляції у хворих на ІХС при наявності патології печінки.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням в умовах кардіологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні знаходилось 38 хворих на ІХС (стабільна стенокардія, ІІ ФК) із супутньою патологією печінки – хронічний реактивний гепатит (ХРГ). Серед них 21 чоловік і 17 жінок у віці від 41 до 52 років, середній вік ($45,3 \pm 4,6$) років,

тривалість захворювання – від 2 до 9 років. Усім хворим було визначено індекс маси тіла (ІМТ), табл. 1. Контрольну групу склали 10 здорових осіб аналогічної статі та віку.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	Чоловіки (n=21)	Жінки (n=17)
Середній вік, років	$40,1 \pm 2,3$	$48,7 \pm 3,9$
Тривалість ІХС, років	$7,3 \pm 1,3$	$3,1 \pm 0,7$
Кількість осіб з СН ФК:		
І–ІІ	14	13
ІІ–ІІІ	7	4
Маса тіла, кг	$96,4 \pm 3,9$	$86,5 \pm 6,2$
ІМТ, кг/м ²	$35,1 \pm 1,2$	$32,9 \pm 2,3$

Діагноз ІХС, стабільної стенокардії встановлювали, ґрунтуючись на даних анамнезу, ЕКГ, ЕхоКГ. Діагноз ХРГ був встановлений при виключенні вірусної, аутоімунної, токсичної етіології та верифікований за даними клінічного обстеження, лабораторних показників.

Для оцінки функціонального стану печінки досліджували загальний білок колориметричним біуретовим методом, білкові фракції методом електрофорезу на папері, загальний білірубін та його фракції методом Йєндрашика, Клеггорна та Грофа), трансаміназу за Райтманом і Френкелем, лужну фосфатазу за Боданськи, гамаглутамілтрансспептидазу уніфікованим методом за допомогою реактивів, що випускаються Дніпропетровським НДІ гастроентерології; ліпіди сироватки крові – загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) – ферментативним методом за допомогою наборів Boehringer–Mannheim; показники вуглеводного обміну (натщесерцева

глікемія, гликозильований гемоглобін) за стандартними методиками. Всім хворим проводилось УЗД органів черевної порожнини. Для лікування даної патології використовували загальноприйняті схеми терапії.

Результати та їх обговорення. Клінічна картина стабільної стенокардії проявлялась типовими нападами стенокардії з характерною (29 хворих) або атиповою (11) іррадіацією болю, які виникали при фізичному та емоційному навантаженні.

У обстежених хворих клінічна картина ХРГ характеризувалась больовим синдромом в правому підребер'ї різного ступеня вираженості, диспептичними явищами (33 хворих) – нудотою (33 хворих), печією (18), гикавкою повітрям (11), метеоризмом (12), здуттям живота (34); астеноневротичним синдромом (32) – порушенням сну (37), послабленням пам'яті (29), зниженням працездатності (38).

Встановлено, що у хворих на ІХС спостерігались вірогідні зміни серед основних біохімічних показників сироватки крові, що вказують функціональний стан гепатоцитів. Відмічалась виражена диспротеїнемія (збільшення вмісту загального білка, γ -глобулінів і зниження альбумінів), збільшення активності амінотрансфераз, лужної фосфатази, помірна гіпербілірубінемія та значна дисліпидемія. Зниження активності ПОЛ сприяло метаболічним порушенням печінки: концентрація малонового альдегіду в крові склала $(2,9 \pm 0,05)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), норма – $(0,31 \pm 0,02)$ мкмоль/л, підвищувалась активність ендогенної антиоксидантної системи, про що свідчило підвищення активності

супероксиддисмутази до $(1,10 \pm 0,06)$ ум.од./мл ($p < 0,05$), норма – $(3,5 \pm 0,1)$ ум.од./мл). Вказані порушення свідчили про активну реалізацію процесів вільнорадикального окиснення на рівні клітинних мембран організму та ненасичених жирних кислот у плазмі. Отримані дані свідчили про активацію вільнорадикального окиснення та ПОЛ на тлі пригнічення або виснаження ферментативної ланки системи АОЗ.

При біохімічному дослідженні крові рівень загального холестерину знаходився в межах норми, відмічалась помірна дисліпидемія із-за незначного зниження рівня холестерину ЛПВЩ та мінімального підвищення тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ. Однак гіперхолестеринемія не є єдиним чинником ризику розвитку ІХС. Зменшення в крові концентрації холестерину ЛПВЩ, підвищення рівня холестерину ЛПНЩ призводить до підвищення індексу атерогенності (ІА), що відіграє суттєву роль в розвитку та прогресуванні атеросклерозу (табл. 2).

У всіх хворих показники вуглеводного обміну знаходились в межах фізіологічної норми: глікемія натще – $(5,42 \pm 0,03)$ ммоль/л; гликозильований гемоглобін – $(6,68 \pm 0,05) \%$, у контрольній групі ці показники склали відповідно $(5,33 \pm 0,02)$ ммоль/л і $(6,13 \pm 0,04) \%$.

У обстежених хворих при УЗД печінки було виявлено збільшення розмірів печінки (вертикального та сагітального розмірів на 2–5 см), гіперехогенність, неоднорідність структури паренхіми печінки.

При ЕхоКГ у обстежених хворих виявлена тенденція щодо збільшення кінцевого

Таблиця 2. Показники функціонального стану гепатоцитів у хворих на ІХС з хронічним реактивним гепатитом ($M \pm t$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на ІХС (n=38)
АЛАТ, ммоль/л	$0,83 \pm 0,02$	$1,44 \pm 0,03$
АсАТ, ммоль/л	$0,68 \pm 0,04$	$1,13 \pm 0,05$
ЛФ, ммоль/л	$1,75 \pm 0,29$	$2,37 \pm 0,25$
ГГТП, ммоль/л	$8,91 \pm 0,07$	$12,37 \pm 0,06$
Загальний білок, г/л	$72,80 \pm 0,05$	$81,13 \pm 0,05$
Альбуміни, %	$54,40 \pm 0,07$	$52,53 \pm 0,06$
γ -глобуліни, %	$17,30 \pm 0,03$	$21,80 \pm 0,30$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$21,80 \pm 0,04$	$23,60 \pm 0,03$
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,83 \pm 0,07$	$6,57 \pm 0,40$
Тригліцериди, ммоль/л	$0,94 \pm 0,04$	$3,53 \pm 0,03$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,35 \pm 0,06$	$0,85 \pm 0,04$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,86 \pm 0,11$	$5,36 \pm 0,20$
Індекс атерогенності	$2,60 \pm 0,29$	$3,13 \pm 0,09$

Примітка. $p < 0,05$; порівняно з показниками контрольної групи.

систоличного та діастолічного розмірів (КСР на 2,9 % і КДР на 1,6 %) і об'ємів (КСО – 6,6 % і КДО – 3,9 %) лівого шлуночка, ударного об'єму (УО на 2,2 %) і збільшення фракції викиду (на 2,2 %) та ступеня скорочення розмірів лівого шлуночка (ΔS – 3,4 %) у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи (табл. 3). Також відмічено збільшення товщини міжшлуночкової пере-

Дані проведеного дослідження свідчать про те, що перебіг ІХС на тлі ХРГ має особливості в клінічному та діагностичному плані. Встановлено, що диспротеїнемія, дисліпопротеїдемія, підвищені показники атерогенності та гіперферментемія призводять до прогресування стенокардії, порушення кардіогемодинаміки, мікроциркуляції та сприяють розвитку атеросклерозу.

Таблиця 3. Показники центральної кардіогемодинаміки ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=10)	Хворі на ІХС (n=38)
КСР, см	2,27±0,01	3,52±0,04
КДР, см	4,32±0,02	5,32±0,07
КСО, мл	43,70±2,60	52,09±1,77
КДО, мл	99,70±2,40	135,41±4,64
УО, мл	57,80±3,20	83,30±3,38
ФВ, %	58,70±1,4	61,12±0,69
ІС ЛШ діаст., ум. од.	0,58±0,04	0,57±0,07
ІС ЛШ сист., ум. од.	0,46±0,09	0,52±0,04
ΔS , %	28,31±0,43	33,25±0,61
Товщина міжшлунк. перетинки, см	0,79±0,01	1,08±0,03
Товщина задньої стінки ЛШ, см	0,94±0,02	1,05±0,015
Маса міокарда ЛШ, г	128,50±4,90	253,77±11,46
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	115,60±2,41	133,70±4,37

Примітка. $p < 0,05$; порівняно з показниками контрольної групи.

тинки (на 5,2 %), задньої стінки (на 2,8 %) і маси міокарда лівого шлуночка (на 7,5 %). Збільшення діастолічного об'єму ЛШ і тенденція до збільшення його систолічного об'єму супроводжувались у всіх пацієнтів помірним зростанням індексу сферичності (ІС) ЛШ. Цей індекс розраховували як співвідношення короткоосьового розміру камери до довгоосьового розміру в кінці систоли та в кінці діастолі. Наближення ІС до одиниці вказувало на більш виражене набуття ознак сферичності камерою. Дані зміни геометрії ЛШ в комплексі з розширенням об'ємних характеристик можуть розглядатись як ранні прояви ремоделювання.

Активация системи ПОЛ–АОЗ при ІХС на тлі ХРГ, розвиток оксидативного стресу, наявність дисліпопротеїдемії та зростання атерогенності мали кореляційний зв'язок з порушенням скорочувальної здатності міокарда та процесом його ремоделювання.

У хворих на ІБС на тлі ХРГ відмічався доброякісний перебіг обох захворювань, абдомінальний больовий синдром практично був не виражений, астеничний синдром спостерігався у всіх хворих: незначне порушення сну, помірна роздратованість, зниження працездатності.

Ступінь активності запального процесу в печінці має пряму кореляційну залежність з перебігом ІХС і розвитком серцевої недостатності.

Висновки

1. Наявність супутньої патології печінки при ІХС має свої клінічні (прогресування стенокардії) особливості.

2. Рівень біохімічних показників сироватки крові при ІХС (ліпідний спектр, білковий обмін, рівень амінотрансфераз) залежить від наявності функціональних і метаболічних порушень в печінці.

3. Активация системи ПОЛ–АОЗ при ІХС на тлі хронічного реактивного гепатиту сприяє розвитку оксидативного стресу, що негативно впливає на скорочувальну здатність міокарда та викликає процеси його ремоделювання.

4. Наявність супутнього хронічного реактивного гепатиту зумовлює прогресування порушень кардіогемодинаміки та мікроциркуляції при ІХС.

5. Вираженість дисліпопротеїдемії має пряму кореляційну залежність від наявності функціональних і метаболічних порушень печінки та сприяє прогресуванню атеросклерозу.

Список літератури

1. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы. Сучасна гастроентерологія і гепатологія 2000; 1: 50–54.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. К.: Блиц-принт АО, Изд-во «Блиц-Информ», 1999. 208 с.
3. Руководство по медицине (диагностика и терапия). В 2-х т. Пер. с англ.; Под ред. Р. Беркоу, Е. Флетчера. М.: Мир, 1997: 247–269.
4. Chen J., Schenker S., Frosto T.A., Henderson G.I. Inhibition of cytochrome oxydase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with enzyme catalytic site. Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1380: 336–344.
5. Farinati F., Cardin R., Bortolami M. et al. Estrogen receptors and oxidative damage in the liver. J. Hepatol. 2002; 36, Suppl. 1: 270 A.
6. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар Медицина, 1999. 859 с.
7. Morris S., McGuire A., Caro J., Pettitt D. Strategies for the management of hypercholesterolaemia: a systematic review of cost-effectiveness literature. J. Health Service Res. Policy 1997; 2: 231–250.
8. Miller M. New way of treatment for patients with low levels of cholesterol high-density lipoproteins. Curr. Atheroscl. Reports 1999; 1: 24–30.
9. Амосова Е.Н., Лыховский О.И., Брюзгина Т.С. Анализ жирнокислотного состава липидов липопротеидов у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. Лік. справа 1999; 2: 47–50.
10. Лыховский О.И. Состояние эритроцитарного компонента гемостаза у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. Зб. наук. пр. УВМА. К., 1999; 5: 133–137.
11. Лыховський О.І. Зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки та кровотоку в легеневій артерії у хворих на цироз печінки. Військ. медицина України 2002; 2, 3: 40–47.
12. Piscaglia F., Serra C., Celli N. et al. Cardiac abnormalities in cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96, 8: 2503–05.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**И.В. Летик**

Обследовано 38 больных ИБС на фоне хронического реактивного гепатита (ХРГ). Доказано, что данная сочетанная патология имеет определенные клинические и диагностические особенности. Уровень биохимических показателей сыворотки крови при ИБС зависит от наличия функциональных и метаболических нарушений печени. Активация системы ПОЛ–АОЗ при ИБС на фоне ХРГ способствует развитию оксидативного стресса, что отрицательно влияет на сократительную способность миокарда и служит причиной развития процессов его ремоделирования.

Ключевые слова: хронический гепатит, ишемическая болезнь сердца, особенности течения.

METABOLIC DISTURBANCES IN LIVER OF PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE**I.V. Letik**

38 patients with ischaemic heart disease (IHD) against a background of chronic hepatitis (CH) has been studied. It was proved that the above concomitant pathology had certain clinical and diagnostic peculiarities. The level of biochemical indices of the blood serum in IHD depended upon presence of functional and metabolic disturbances in the liver. Activation of the lipid peroxydation-antioxydant protection in IHD against a background of CH contributed to development of oxidative stress, it producing a negative effect on the contractile capacity of the myocardium and facilitating development of processes of its remodelling.

Key words: chronic hepatitis, ischaemic heart disease, course peculiarities.

Поступила 24.11.04

ХАРАКТЕРИСТИКА УРАЖЕНЬ СЕРЦЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

О.В. Сокруто, В.О. Федоров, Н.К. Александрова

Харківський державний медичний університет

Обстежено 63 хворих на ревматоїдний артрит (РА) із суглобовою формою захворювання. Доведено, що РА супроводжується ураженнями серцево-судинної системи, які в більшості випадків мають субклінічний перебіг і визначаються за даними ЕхоКГ та холтеровського моніторування ЕКГ. Кардіальні ураження при РА характеризуються переважно порушенням центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також наявністю безболівової ішемії міокарда. Діагностичними критеріями ревматоїдної кардіопатії, за даними ЕхоКГ, є збільшення об'ємних характеристик лівого шлуночка, зниження його скорочувальної здатності та набуття ознак сферичності. Вираженість ураження центральної та внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки корелює зі ступенем активності запального процесу. Використання вказаних діагностичних методів для визначення ревматоїдних кардіопатій дозволить розробити диференційовані схеми лікування РА з урахуванням серцево-судинних порушень.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ураження серцево-судинної системи, діагностичні критерії.

На сьогодні ревматичні захворювання за поширеністю займають третє місце після хвороб органів кровообігу і травлення і охоплюють понад 4 млн (10 %) населення планети [1, 2], за первинною інвалідизацією займають друге місце після хвороб органів кровообігу. Ревматичні захворювання суттєво погіршують якість життя, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на національну економіку. Фармакотерапія цих захворювань залишається однією з найскладніших проблем сучасної клінічної медицини. Тому їх рання якісна діагностика та ефективне, патогенетично обґрунтоване лікування – надзвичайно важлива медико-соціальна проблема [3, 4].

Ревматоїдний артрит (РА) є однією з основних форм ревматичних захворювань і являє собою хронічне захворювання з вираженою патогенетичною і клінічною гетерогенністю. На початковій стадії РА важко прогнозувати перебіг патологічного процесу: повільно прогресуючий з розвитком рентгенологічних змін, швидко прогресуючий з високим темпом кістководеструктивного процесу та ранньої інвалідизації або з перевагою системних проявів РА [5–7].

Клінічна діагностика уражень внутрішніх органів у хворих на РА – складна проблема, оскільки на перший план виступає симптоматика запального процесу в суглобах, а вісцеральні ураження часто мало виражені, з субклінічним перебігом. Так, кардіальну патологію за клінічними даними виявляють у 5–50 % хворих, а за даними аутопсії – у 50–67 % випадків [8, 9].

Морфологічним субстратом РА є специфічні гранульоми, які можна вважати причинами розвитку серцево-судинних порушень у цих хворих. Крім того, відіграє певну роль специфічна інфільтрація тканин лімфоцитами, плазматичними клітинами, виникнення васкуліту, реактивного набряку, а також розвиток вторинного амілоїдозу серця.

Основна причина смерті у хворих на РА – не сам артрит, а його ускладнення, серед яких ревматоїдна кардіопатія становить приблизно 37–41 % [9]. За результатами дослідження серця померлих від ускладнень РА у 15,4 % випадків встановлено морфологічні ознаки васкуліту; у 10 % – васкуліт субепікардіальних та/або інтрамуральних судин; у 0,3 % випадків – некротизуючий гранульоматозний васкуліт, причому в жодному випадку при житті не виявлено клінічних проявів захворювання серця. Тобто перебіг ураження був субклінічний [10, 11].

Метою даної роботи було визначення діагностичних критеріїв уражень серця при РА за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) та холтеровського моніторування електрокардіографії (ЕКГ).

Матеріал і методи. В умовах ревматологічного відділення ХОКБ (база кафедри факультетської терапії ХДМУ) обстежено 63 хворих на РА у віці від 19 до 62 років, середній вік – $(42,4 \pm 1,18)$ років. Тривалість хвороби становила від 1 до 30 років, у середньому – $(8,36 \pm 0,79)$. Усім хворим проведено комплексне (клінічне, біохімічне, імунологічне та рентгенологічне) обстеження. Діагноз РА встановлювали відповідно до кри-

теріїв Американської ревматологічної асоціації. В усіх хворих спостерігалась суглобна форма захворювання. Переважала повільно прогресуюча форма перебігу РА – у 58 (97 %) хворих; у 5 (3 %) хворих був швидко прогресуючий перебіг захворювання; у 47 (65 %) – запальний процес II ступеня активності; у 9 – I ступеня, у 7 – III; функціональний тест Лее складав від 6 до 24 балів. У 46 пацієнтів відмічався серопозитивний РА, у 17 – серонегативний.

Функціональні порушення суглобів (ФПС) I ступеня виявлено у 12 пацієнтів (18 %), ФПС II ступеня – у 34 (65 %), ФПС III ступеня – у 17 (17 %). Переважно були уражені суглоби: проксимальні міжфалангові та п'яснофалангові – 100 %, проміневоzap'ясні – 84 %, гомілкові – 60 %, колінні – 59 %. При рентгенографії суглобів I стадія виявлена у 16 хворих, II – у 28, III – у 16 та IV – у трьох.

Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка оцінювали за допомогою даних ЕхоКГ (апарат «Acuson», фірми «Secuioia», США) за стандартними методами сканування.

Вимірювали по довгій та короткій осях розміри лівого шлуночка у кінці систоли та кінці діастоли, а також площі цих камер, розраховували КСР, КДР, КСО, КДО. Також визначали УО та ФВ лівого шлуночка за методом площа-довжина. Розраховували індекс сферичності (ІС) систолічної та діастолічної для лівого шлуночка як співвідношення короткоосьового розміру до довгоосьового розміру камери в кінці систоли та кінці діастоли. Наближення ІС до одиниці вказувало на більш виражене набуття ознак сферичності камерою. Виміряли товщину міжшлункової перетинки (ТМШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ).

Систолічну функцію міокарда визначали за кінцево-систолічним індексом скорочувальності та швидкості зростання тиску в лівому шлуночку (ЛШ) – dp/dt : $IC = \text{КСТ}/\text{КСО}$, де КСТ – кінцево-систолічний тиск в ЛШ.

Для оцінки систолічної та діастолічної функції серця виміряли період ізовольмічного скорочення (IVCT), період ізовольмічного розслаблення (IVRT) та час викиду крові із лівого шлуночка (ЕТ); розраховували індекс функції міокарда (ІФМ), а також внутрішньосистолічний показник (ВСП): $\text{ВСП} = E/S_m \cdot 100 (\%)$, де S_m – механічна систола = $IVCT + E$ та індекс напруги міокарда (ІНМ) = $IVCT / (IVCT + E) \cdot 100 (\%)$. Масу міокарда (ММ) та індекс маси міокарда (ІММ) розраховували за стандартними формулами. При статистичному аналізі з групи хворих РА були виключені 4 особи (3 – з вадами серця, 1 – з відносною мітральною

недостатністю). Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Результати та їх обговорення. При аналізі центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у хворих на РА було виявлено достовірне підвищення КСР, КДР, КСО, КДО, а також зниження ФВ ЛШ (таблиця), що вказувало на наявність прихованої серцевої недостатності. Крім того, спостерігалось потовщення міжшлункової перетинки, що було компенсаторним, направленим на стабілізацію центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Зміна геометричних розмірів лівого шлуночка характеризувалась збільшенням його сферичності в систолу та діастолу – наближенням ІС до одиниці.

Показник скорочувальної функції міокарда (КСТ/КСО) знижувався, що свідчило про зменшення скорочувальної здатності лівого шлуночка, а достовірне підвищення ІНМ вказувало на порушення глобальної (систолодіастолічної) функції лівого шлуночка.

З підвищенням активності спостерігалась інтенсифікація центральної гемодинаміки, яка виражалась у підвищенні частоти серцевих скорочень (ЧСС), ударного та серцевого індексу (УІ, СІ) та зниженні загального периферійного судинного опору. При цьому ЧСС була достовірно вищою при III ступені активності у порівнянні з II ступенем ($p < 0,05$), СІ при III ступені підвищувався порівняно з I ($p < 0,05$) і II ($p < 0,001$) ступенем активності, у контролі – ($66,9 \pm 1,2$) уд/хв. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки змінювались протилежним чином: спостерігалось зниження ФВ, % ΔS паралельно підвищенню активності, причому ФВ при III ступені знижувалась більше, ніж при II ступені ($p < 0,05$). Очевидно, що при зростанні активності захворювання ураження міокарда збільшується, що приводить до підвищення КДО та більш значного росту КСО. Це являється причиною підвищення УІ й СІ та зниження ефективності скорочування, що проявляється зменшенням показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. Також має значення підвищення ЧСС (таблиця).

За результатами досліджень функціонування серцево-судинної системи у хворих було виявлено: лівошлункову систолічну дисфункцію – у 4 % хворих на РА, діастолічну – у 14 %, безсимптомну ішемію міокарда – у 11 %, аортальну регургітацію – у 7 %, мітральну регургітацію – у 4 %, пролапс мітрального клапана – у 7 %, дисфункцію папілярних м'язів – у 11 %. Отже, при РА підвищення показників центральної гемодинаміки відображає погіршення скорочувальної

*Показники центральної та внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки
у хворих на ревматоїдний артрит і у здорових осіб (M±m)*

Показник	Контроль (n=20)	Хворі на РА (n=63) ступеня активності		
		I	II	III
КСР, см	2,27±0,01	3,52±0,04*	3,97±0,03**	4,15±0,02 [#]
КДР, см	4,32±0,02	5,32±0,07*	5,89±0,07**	5,98±0,09 [#]
КСО, мл	43,70±2,60	52,09±1,77*	56,04±1,63**	57,03±1,96 [#]
КДО, мл	99,70±2,40	135,41±4,64*	142,39±3,61**	153,39±2,91 [#]
УО, мл	57,80±3,20	83,30±3,38*	86,29±3,18**	98,19±2,08 [#]
ФВ, %	65,00±2,50	61,08±2,34	59,30±2,22**	57,20±3,12 [#]
ΔS, %	28,31±0,43	26,25±0,61*	24,16±0,14**	23,14±0,11 [#]
КСТ/КСО, ум. од	2,80±0,11	2,23±0,17*	1,81±0,14**	1,54±0,11 [#]
ІНМ, %	16,30±0,43	19,25±0,03*	22,16±0,14**	22,14±0,11 [#]
ВСП, %	82,30±0,43	79,90±1,61*	77,60±1,13**	77,84±0,90 [#]
ТМП, см	0,79±0,01	1,08±0,03*	1,76±0,04**	1,82±0,07 [#]
ТЗСЛШ, см	0,94±0,02	1,05±0,015*	0,980±0,011**	0,980±0,011 [#]
ММЛШ, г	128,50±4,90	253,77±11,46*	269,00±3,60**	271,00±2,70 [#]
ІММЛШ, г/м ²	115,60±2,41	133,70±4,37*	135,20±2,90**	139,60±1,80 [#]
ІС в діаст., ум. од.	0,59±0,01	0,65±0,03*	0,72±0,01**	0,74±0,011 [#]
ІС у сист., ум. од.	0,55±0,01	0,59±0,03*	0,61±0,02**	0,67±0,01 [#]
УІ, мл/м ²	41,20±1,10	42,90±2,38*	43,90±2,47**	46,70±3,51 [#]
СІ, л/хв, м ²	2,79±0,04	3,31±0,23*	3,67±0,21**	3,91±0,12 [#]
ЗПОС, дин/с·см ⁻⁵	1255,90±103,40	1143,40±82,00	1137,70±57,80	1077,40±51,6
Середньодобове ЧСС, уд/хв	66,90±1,20	80,38±0,83*	87,90±1,07**	92,90±1,07 [#]

Примітка. * p<0,05, вірогідність різниці порівняно з контролем; ** p<0,05, вірогідність різниці між хворими I та II ступеня активності; # p<0,001, вірогідність різниці між хворими II та III ступеня активності.

функції міокарда та залежить від ступеня активності захворювання.

За даними ЕКГ виявлено порушення ритму та провідності у 60 % хворих, у тому числі передсердну (18 %) та шлуночкову (10 %) екстрасистолію, пароксизмальну тахікардію (4 %), миготливу аритмію (6 %), прохідну блокаду правої ніжки пучка Гіса (20 %), атріовентрикулярну блокаду II ступеня (2 %).

Однією з ймовірних причин розвитку ревматоїдних кардіопатій вважають ураження судин мікроциркуляторного русла, у тому числі коронарних (коронарит), який розвивається через тривалий перебіг запалення або при високому ступені активності захворювання. Виявити ішемію міокарда за наявності ревматоїдної кардіопатії звичайними методами (велоергометрія, навантажувальні проби) досить важко через обмежену фізичну активність досліджуваних хворих. Тому методикою вибору ЕКГ-діагностики при РА є холтерівське моніторування ЕКГ, яке доз-

волило виявити депресію сегмента ST і інверсію зубця Т й трактувати ці зміни як приховану коронарну недостатність, безсимптомну ішемію міокарда. Це може бути ознакою патології коронарних судин на тлі ревматоїдного васкуліту. Звичайно ці зміни корелюють з високим ступенем активності захворювання. Епізоди безбольової ішемії міокарда зафіксовані у 18 пацієнтів. Вони супроводжувались значним зниженням толерантності до фізичного навантаження, у порівнянні з хворими на РА без наявності безбольової ішемії міокарда.

Таким чином, у хворих на РА за даними ЕхоКГ, холтерівського моніторування ЕКГ виявлені порушення центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, ознаки безбольової ішемії міокарда при відсутності клінічних ознак ураження серцево-судинної системи, що, можливо, є ранніми проявами серцевої недостатності та розвитку коронариту.

Висновки

1. Ревматоїдний артрит супроводжується ураженнями серцево-судинної системи, які в більшості випадків мають субклінічний перебіг і визначаються за даними ЕхоКГ та холтеровського моніторингу ЕКГ.

2. Кардіальні ураження при ревматоїдному артриті характеризуються переважно порушенням центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також наявністю безбольової ішемії міокарда та мають кореля-

ційний зв'язок зі ступенем активності запального процесу.

3. Проявом ревматоїдної кардіопатії, за даними ЕхоКГ, є збільшення об'ємних характеристик лівого шлуночка, зниження його скорочувальної здатності та набуття ознак сферичності, які можуть бути діагностичними критеріями і використання яких дозволить розробити диференційовані схеми лікування ревматоїдного артриту з урахуванням серцево-судинних порушень.

Список літератури

1. Коваленко В.Н. Ревматоидные болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. К., 2004. 214 с.
2. Клиническая ревматология: Руководство для практических врачей. Под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2001. 203 с.
3. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для практических врачей. М.: Медицина, 1998. 592 с.
4. Alpasian M., Evrik D., Onrat E. Valvular, myocardial and pericardial involvement in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 200; 1: 264–265.
5. Бенца Т.М., Бабініна Л.Я. Лікування хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця. Українськ. ревматол. журн. 2001; 4 (додаток): 21–24.
6. Григоренко О.Г. Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит. Українськ. мед. часопис 2000 1 (15) 124–125.
7. Коваленко В.М. Стан ревматології в Україні: медико-соціальні аспекти та напрямки подальшого розвитку. Українськ. ревм. журн. 2002 2 3–8.
8. Banks M.J., Ahmed F., Flint E.J. et al. Left ventricular diastolic dysfunction associated with systemic inflammation in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2001; 60: 122–124.
9. Stamenkovic B.N., Stankovic A.M., Lovic B.K. Electrocardiographic alterations in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2001; 60: 201–204.
10. Файнзильберг Л.С., Клубова А.Ф., Стаднюк Л.А. Новый метод анализа ЭКГ больных ревматоидным артритом. Укр. ревматол. журн. 2001; 2: 48–51.
11. Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Особливості сучасної діагностики кардіопатії у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Українськ. ревматол. журн. 2004; 1: 12–15.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

О.В. Сокруто, В.О. Федоров, Н.К. Александрова

Обследовано 63 больных ревматоидным артритом (РА) с суставной формой заболевания. Определено, что РА сопровождается поражениями сердечно-сосудистой системы, которые в большинстве случаев имеют субклиническое течение и определяются по данным ЭхоКГ и холтеровского мониторинга ЭКГ. Кардиальные поражения при РА характеризуются преимущественно нарушениями центральной и внутрисердечной гемодинамики, а также наличием безболевого ишемии миокарда. Диагностическими критериями ревматоидной кардиопатии по данным ЭхоКГ являются увеличение объемных характеристик ЛЖ, снижение его сократительной способности и приобретение признаков сферичности. Выраженность поражения центральной и внутрисердечной кардиогемодинамики коррелирует со степенью активности воспалительного процесса. Использование указанных диагностических методов для определения ревматоидных кардиопатий позволит разработать дифференцированные схемы лечения РА с учетом сердечно-сосудистых нарушений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражения сердечно-сосудистой системы, диагностические критерии.

CHARACTERISTIC OF HEART LESIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V. Sokruto, V.O. Fiodorov, N.K. Alexandrova

The study involved 63 rheumatoid arthritis (RA) patients with a concomitant articular form of the disease. It was revealed that RA was accompanied by lesions of the cardiovascular systems, that in most cases had a subclinical course and were revealed by the data of EchoCG and Holter's monitoring of ECG. Cardiac lesions in RA are mostly characterized by violations in the central and intracardiac haemodynamics, as well as by presence of painless myocardial ischaemia. An increase in the voluminal characteristics of the left ventricle, an increase of its contraction ability and acquiring of the signs of sphericity are diagnostic criteria of rheumatoid cardiopathy by the data of EchoCG. Pronounced lesions of the central and intracardiac cardiohaemodynamics correlate with the degree of activity of the inflammatory process. The use of the above diagnostic methods for revealing rheumatoid cardiopathies will make it possible to elaborate differentiated schemes of treatment of RA taking into account cardiovascular violations.

Key words: rheumatoid arthritis, lesions of cardiovascular system, diagnostic criteria.

Поступила 24.11.04

ЦИТОКИНМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

М.А. Власенко, О.А. Чучелина

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обсуждаются результаты применения фенспирида у больных хроническим гломеруло-нефритом с сопутствующим хроническим бронхитом. Предполагается, что терапевтическая эффективность препарата обусловлена его целенаправленным действием на различные звенья воспалительного процесса.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, хронический бронхит, цитокины, фенспирид.

Ведущим механизмом возникновения и прогрессирования хронического гломеруло-нефрита (ХГН) является каскад иммуноопосредованных воспалительных реакций [1, 2]. Для подавления воспаления и соответственно замедления прогрессирования ХГН целесообразно использовать противовоспалительные препараты, ингибирующие иммунный компонент воспаления. Таким препаратом является фенспирид (эриспал, Servier). Эффективное применение препарата у больных ХГН обосновывается довольно частым сочетанным поражением легочной системы и почек (синдром Гудпасчера), а также специфическим цитокинмодулирующим механизмом действия и фармакокинетикой препарата – 90 % фенспирида выводится почками.

Основным показанием к применению фенспирида являются хронические воспалительные заболевания респираторного тракта, в частности хронический бронхит (ХБ) [3]. Известно, что в основе данного заболевания лежит хроническое воспаление, обусловленное патологическим синтезом медиаторов воспаления, различных классов провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, IL-6, TNF α), дисбаланс протеаз и антипротеаз, клеточная инфильтрация нейтрофилами, Т-лимфоцитами и т. д. [4, 5]. При ХГН имеет место сходный механизм развития и поддержания воспаления, что дает дополнительное основание предположить эффективность применения фенспирида при ХГН.

Целью исследования было оценить возможную эффективность использования фенспирида (эриспала) в лечении пациентов ХГН с сопутствующим ХБ.

Материал и методы. Обследовано 26 пациентов с диагнозом ХГН с сопутствующим ХБ в возрасте от 16 до 65 лет. Все больные были разделены на две группы: в 1-ю вошло 12 больных ХГН с хронической почечной недостаточностью (ХПН) II ст., из них 5 жен-

щин и 7 мужчин. Для лечения пациентов данной группы, помимо стандартной терапии, применяли фенспирид в дозе 240 мг/сут, в среднем в течение двух недель. Во 2-ю группу включено 14 пациентов с идентичным диагнозом (8 женщин и 6 мужчин), в схеме терапии которых не был использован фенспирид. Изучение функционального состояния почек проводилось по стандартной методике, в частности, оценивалась выраженность мочевого синдрома и показатели азотистого обмена (концентрация в сыворотке крови креатинина и мочевины).

Результаты и их обсуждение. Динамика клинико-лабораторных показателей в обследованных группах пациентов представлена в виде диаграмм протеинурии и цилиндронии (гиаиновые и зернистые цилиндры), рис. 1,

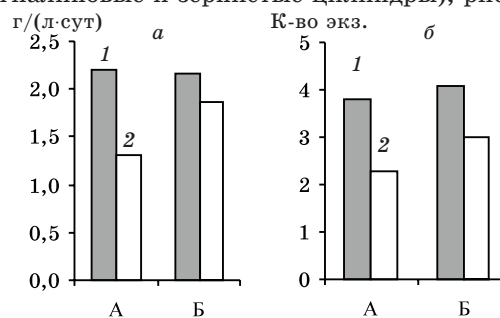


Рис. 1. Динамика показателей протеинурии (а) и количества цилиндров (б) в моче у больных ХГН ХПН II ст., получавших фенспирид (А) и стандартную терапию без фенспирида (Б): 1 – до лечения; 2 – после лечения

и азотемии (рис. 2). Как видно из представленных диаграмм, в 1-й группе пациентов положительная динамика показателей азотемии и мочевого синдрома более выражена. Также в данной группе пациентов снижение уровня протеинурии наблюдалось раньше, в среднем на (4 ± 2) дня, чем у пациентов, получавших стандартную терапию. На фоне приема фенспирида уровень протеинурии по сравнению с исходным (до начала

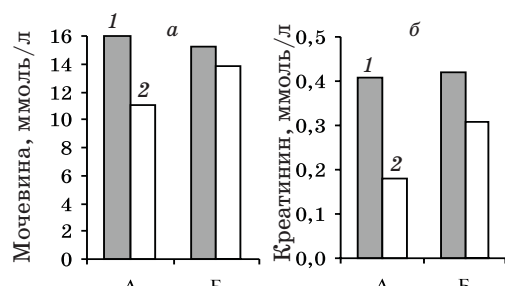


Рис. 2. Уровень мочевины (а) и креатинина (б) сыворотки крови у пациентов ХГН ХПН II ст., получавших фенспирид (А) и стандартную терапию без фенспирида (Б): 1 – до лечения; 2 – после лечения

лечения) уменьшился в 1,69 раза, в то время как во 2-й группе пациентов данный показатель снизился лишь в 1,16 раза. Также важно отметить, что при приеме фенспирида уровень креатинина плазмы крови уменьшился в 2,27 раза, аналогичный показатель во 2-й группе после лечения уменьшился в 1,35 раза. Положительный эффект фенспирида, вероятно, связан с его иммуномодулирующим действием и одновременно коррекцией неиммунных механизмов развития воспалительного процесса. Так, известно, что первостепенное значение в развитии ХГН придается иммунным нарушениям [2]. Патогенез гломерулонефрита может быть условно разделен на две стадии: иммунную и воспалительную (рис. 3) [6]. Первая стадия включает различные звенья иммунного ответа на чужеродные или на собственные антигены. Вторая стадия подразумевает почечное воспаление, которое запускается и пролонгируется такими иммунными агентами,

ного фактора роста – PDGF и др.), поддерживающих гломерулярное воспаление [6]. Все провоспалительные цитокины являются взаимными индукторами: IL-1 усиливает продукцию самого IL-1, а также IL-6, IL-8, ФНО- α , последние, в свою очередь, индуцируют синтез IL-1, IL-6, IL-8 и т. д. [7–10]. Таким образом, в условиях хронического иммуноопосредованного воспаления развивается дисбаланс в сети цитокинов, что приводит к поддержанию и прогрессированию воспаления. В дальнейшем формирование разнообразных морфологических вариантов гломерулонефрита в основном определяется выраженностью пролонгированных неконтролируемых процессов свободнорадикального биологического окисления с накоплением токсичных метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и тромбоксанов), а также соотношением степени пролиферации мезангиальных, эндотелиальных клеток и накопления экстрацеллюлярного матрикса.

Значительная роль в прогрессировании гломерулярной патологии отводится нарушению окислительно-восстановительных процессов, что приводит к активизации процессов перекисного окисления липидов и белков, перестройке гомеостаза по окислительному типу и, как следствие, нарушению проницаемости клеточных мембран [11, 12]. Все обозначенные звенья цепи патологических реакций, способствующих поддержанию воспалительного процесса при ХГН, могут быть с высокой долей вероятности купированы приемом фенспирида в адекватной терапевтической дозе. Препарат, обладая



Рис. 3. Клеточные воспалительные механизмы развития гломерулонефрита (Ring G., 1997)

как цитокины. Активированные моноциты/макрофаги и в меньшей степени мезангиальные клетки становятся основными источниками локальной гиперпродукции и локального аутокринного/паракринного действия провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α , IL-6) и ростовых факторов (трансформирующего фактора роста β – TGF- β , тромбоцитар-

уникальным противовоспалительным механизмом действия, ингибирует миграцию нейтрофилов, подавляет продукцию свободных радикалов, снижает синтез и выброс провоспалительных цитокинов, воздействует на каскад арахидоновой кислоты, снижая синтез фосфолипазы A₂, в результате редукции активности которой уменьшается синтез

простагландинов и провоспалительных лейкотриенов. В этом заключается важное отличие фенспирида от стероидных противовоспалительных средств, которые блокируют циклооксигеназный путь метаболизма. Последние уменьшают синтез простагландинов, но увеличивают синтез лейкотриенов [13].

Как следует из результатов исследования, фенспирид оказывает положительное действие на ультраструктурную реорганизацию клеточных гломерулярных компонентов, что проявляется клинически в уменьшении выраженности протеинурии и, следовательно, стабилизации проницаемости почечного фильтра, прием препарата позитивно влияет и на канальцевую систему почек, о чем свидетельствует уменьшение в моче количества цилиндров, прежде всего зернистых. Также на фоне приема фенспирида в сочетании с дезинтоксикационной и антиагрегационной терапией наблюдалось уменьшение интоксикации организма азотосодержащими вещества-

ми, что выражалось в улучшении азотовыделительной функции почек.

Выводы

Выявлена позитивная динамика клинико-лабораторных симптомов хронического гломерулонефрита с сопутствующим хроническим бронхитом на фоне лечения фенспиридом, что выражается в улучшении азотовыделительной функции почек, а также стабилизации проницаемости почечного фильтра и уменьшении тубулоинтерстициального компонента хронического гломерулонефрита. Терапевтическая эффективность фенспирида при хроническом гломерулонефрите, вероятно, обусловлена его целенаправленным действием на различные звенья воспалительного процесса.

Перспективность исследования заключается в возможном расширении показаний к применению противовоспалительного препарата Фенспирид у больных нефрологического профиля.

Список литературы

1. Вумворт Д. Руководство по нефрологии. М.: Медицина, 2000. 486 с.
2. Couser W.G. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 10–15.
3. Jankovski R. ENT inflammation and importance of fenspirid. *Press. Med.* 2002; 1: 7–10.
4. Hill A.T., Bailey D.L., Stockley R.A. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Amer. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999; 160: 893–898.
5. Quarturilli F., Pinelli E., Broue-Chabbert A. Fenspirid inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 348, 2–3: 297–304.
6. Ring G.H., Lakkis F.G. T lymphocyte-derived cytokines in experimental glomerulonephritis: testing the Th1/Th2 hypothesis. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998; 13, 5: 1101–1103.
7. Noronha I.L., Niemir Z., Stein H. et al. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10, 6: 775–786.
8. Kacprzyk F., Chrzanowski W. Tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) in patients with glomerulonephritis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996; 96, 3: 224–233.
9. Nakazato Y., Hayashida T., Kanno Y. et al. Interleukin (IL)-1 and IL-4 synergistically stimulate NF-IL-6 activity and IL-6 production in human mesangial cells. *Kidney Int.* 1998; 54, 1: 71–79.
10. Ooi B.S., Cohen D.J., Veis J.H. Biology of the mesangial cell in glomerulonephritis – role of cytokines. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1996; 213, 3: 230–237.
11. Дудар І.О., Степанова Н.М., Красюк Е.К. Дисфункціональні розлади систем антиоксидантного захисту, перекисного окислення ліпідів у хворих на гломерулонефрит. Прогресуючі нефропатії і ремоделювання серцево-судинної системи – сучасні уявлення про механізми розвитку, нове в діагностиці, лікуванні та профілактиці: Матеріали Всеукраїнськ. наук.-практ. конф. Харків, 2003: 22–23.
12. Яровая Е.К. Перекисное окисление липидов и фосфолипиды плазмы крови у детей, больных острым гломерулонефритом. *Врач. практика* 2001; 5: 52–60.
13. Яшина Л.А., Фещенко Ю.И., Полянская М.А. и др. Эффективность фенспирида (эриспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита. *Українськ. пульмонол. журн.* 2003; 3: 30–37.

ЦИТОКИНМОДУЛЮЮЧА ТЕРАПІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

М.А. Власенко, О.А. Чушеліна

Обговорюються результати застосування фенспіриду у хворих на хронічний гломерулонефрит із супутнім хронічним бронхітом. Припускається, що терапевтична ефективність препарату обумовлена його цілеспрямованою дією на різні ланки запального процесу.

Ключевые слова: хронічний гломерулонефрит, хронічний бронхіт, цитокіни, фенспірид.

CYTOKINEMODULATING THERAPY OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

М.А. Vlasenko, O.A. Chuchelina

There are discussed the results of treatment by fenspirid of the patients with chronic glomerulonephritis associated with chronic bronchitis. According to our supposition therapeutic effect of preparation stipulate for it has specific action of different links of inflammation.

Key words: chronic glomerulonephritis, chronic bronchitis, cytokines, fenspirid.

Поступила 01.07.04

ЕЛАСТАЗА, КАТЕПСИН G І ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ З СУПУТНЬОЮ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ТА НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Л.М. Самохіна, А.О. Несен, І.І. Топчий, О.І. Войтенко, В.С. Кулікова

Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України, м. Харків

Досліджено перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), окремі протеїнази нейтрофільного походження та α -1-інгібітор протеїназ (α -1-ІП) у сироватці крові хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з проявами діабетичної нефропатії (ДН) та при гіпертонічній хворобі (ГХ). У хворих на ЦД 2-го типу з ДН у порівнянні з ГХ виявлено зростання вивільнення еластази, значні зміни процесів ПОЛ, більш виразні у чоловіків. При ЦД 2-го типу з ДН відзначено прогресування ПОЛ з віком, порушення функціональної цілісності мембран клітин, декомпенсація ЦД у літніх хворих. Виявлена низька активність еластази в сироватці крові, що може бути зумовлено проникненням нейтрофілів у клубочки, їх взаємодією з мезангіальними клітинами і призводити до прогресування ДН.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетичні ангіопатії, продукти ПОЛ, α -1-інгібітор протеїназ, мембрани клітин.

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найбільш поширених захворювань, у розвинених країнах кількість хворих на ЦД становить 4–5 % загальної популяції [1]. ЦД 2-го типу (інсуліннезалежний) спостерігають у 80–85 % від кількості усіх хворих на ЦД [2]. На поширення ЦД впливають значна кількість факторів довкілля, концентрація факторів ризику захворювання та ін. Розвиток ЦД може бути зумовлений нефропатією [3, 4]. Визначено три головні гістологічні ознаки змін у клубочках при діабетичній нефропатії (ДН): мезангіальна експансія, потовщення гломерулярної базальної мембрани, склероз клубочків. Гломерулосклероз може бути зумовлений внутрішньоклубочковою гіпертензією, індукується звуженням судин [5]. Мезангіальна експансія може бути безпосередньо індукована гіперглікемією [6]. Пошуки ініціатора такої експансії визначили велике значення взаємодії мезангіальних клітин з лімфоцитами й макрофагами; проникнення нейтрофілів у клубочки виявляється при ДН.

Важливу роль у патогенезі ЦД, діабетичних ангіопатій відводять вільнорадикальному окисненню, у тому числі перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) [7, 8]. Посилення процесів вільнорадикального окиснення при ЦД сприяє окисненню ліпідних і інших компонентів мембран, порушенню їх фізико-хімічних властивостей, просторової орієнтації та каталітичної активності ферментних ансамблів, функціонуючих у складі мембран, пригніченню синтезу проінсуліну, загибелі β -клітин та ін. [9]. Різке підвищення рівня

продуктів аутоокиснення у хворих на ЦД корелює з важкістю судинних ускладнень.

Одним з багатьох захворювань, які супроводжують ЦД, є гіпертонічна хвороба (ГХ) [3, 4]. При ЦД прискорюється розвиток макро- і мікроангіопатій. Вважають, що надлишок інсуліну посилює реабсорбцію натрію в проксимальних каналах нирок, активацію симпатичної нервової системи, зміни електролітного складу клітини, що призводить до підвищення чутливості гладеньких м'язів судин до пресорних агентів, сприяє реалізації механізмів, які беруть участь у підвищенні артеріального тиску (АТ).

Підвищення АТ пов'язано з активацією симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, підвищенням рівня ангіотензину II (АП), а серед ефектів АП – збільшенням окислювального стресу [10]. Розвиток оксидативного стресу характеризується утворенням активних метаболітів кисню (АМК) [11]. Метаболіти кисню вивільняються нейтрофілами і їх вважають найбільш деструктивними агентами нарівні з дією окремих протеїназ, а саме еластази і катепсину G [1]. Відомо, що кисневі радикали мають короткий період існування і є неспецифічними маркерами, а активність протеїназ може контролюватись і модулюватись під впливом стимуляторів, інгібіторів і внаслідок секреції в латентній формі. Важливе значення в регуляції активності протеїназ сироватки крові має α -1-інгібітор протеїназ (α -1-ІП) [12].

Метою роботи було дослідження стану процесів ПОЛ, окремих протеїназ нейтро-

фільного походження і α -1-ІІ у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з проявами ДН та при ГХ.

Матеріал і методи. Обстежено 20 хворих на ЦД 2-го типу з проявами ДН (12 чоловіків, 8 жінок) та 15 хворих на ГХ II стадії і 9 здорових людей (контроль). ДН верифікували за класифікацією С.Е. Modensen (1983 р.).

Досліджували вміст показників ПОЛ у гептан-ізопропанольних екстрактах сироватки крові [13, 14]. Оптичну щільність визначали із використанням спектрофотометра СФ-26 (Росія).

Активність еластази і еластазоінгібіторну активність α -1-ІІ у сироватці крові вивчали із використанням високочутливого (10^{-9} – 10^{-10} г) ферментативного методу, а концентрацію катепсину G – імуноферментним методом [15–17].

Принцип ферментативного методу засновано на використанні в якості субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрону), який поперед кон'югований із субстратним білком. Для оцінки еластази субстратом служив Ala-Ala, у якості контролю використовували еластазу 0,0005–0,5000 Од/мл. Для визначення еластазоінгібіторної активності α -1-ІІ окремо проводили реакцію зв'язування α -1-ІІ з еластазою 0,5 Од/мл протягом 15 хв при 20 °С. Після проведення протеолітичної реакції визначали залишкову активність маркерного ферменту за допомогою фотометра загального призначення фірми Stat Fax (США), концентрацію катепсину G виражали в мг/л, показників ПОЛ – в Е/мл.

У дослідженнях використовували еластазу, катепсин G, антитіла проти катепсину G людини фірми ICN (США), Ala-Ala фірми Fluka, гептан фірми Merk (Німеччина), ізопропіловий спирт (Нідерланди), пероксидазу хрону, полістиролові стрипові плашки (Росія), натрій хлористий (Україна).

Отримані дані статистично обробляли за методом Стюдента–Фішера.

Результати дослідження. Визначення показників ПОЛ проводили у фракціях нейтральних ліпідів і фосфоліпідів, що віддзеркалює стан різних ланок метаболізму ліпідів: у нейтральних ліпідів є характеристикою фракції цитозольних ліпідів, у фракціях фосфоліпідів є показником ліпопротеїнової фракції сироватки, порушення цілісності мембран.

Дослідження вмісту продуктів ПОЛ у фракції нейтральних ліпідів сироватки крові хворих на ГХ II стадії дозволило винайти підвищення вмісту субстратів і первинних продуктів ПОЛ: ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югат (ДК), і зниження

вмісту кінцевих продуктів ПОЛ – основ Шифа (ОШ), у порівнянні з контролем (табл. 1).

В результаті дослідження продуктів ПОЛ фракції нейтральних ліпідів у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з ДН виявлено вірогідне підвищення вмісту ІПЗ і ДК, зниження кетодієнів і сполучених трієнів (КД+СТ) у порівнянні з контролем.

У хворих на ЦД 2-го типу з ДН виявлено відмінності змін у фракції нейтральних ліпідів в залежності від статі, а саме більш суттєве підвищення ДК у чоловіків. При дослідженні продуктів ПОЛ в фосфоліпідах виявлено достовірні зміни лише за умов ЦД 2-го типу з ДН, крім того, відзначено, навпаки, зниження вмісту ІПЗ, на відміну від нейтральних ліпідів (табл. 1).

Аналіз результатів досліджень активності еластази, катепсину G, еластазоінгібіторної активності α -1-ІІ окремо у хворих чоловіків і жінок показав відсутність суттєвих відмінностей названих показників, тому аналіз отриманих даних проводили сумарно (табл. 2). Відзначено, що рівень еластази й α -1-ІІ у сироватці крові знижений і за умов ГХ, і ЦД 2-го типу з ДН: при ГХ відзначена тенденція до зростання вмісту катепсину G; крім того, при ЦД 2-го типу з ДН активність еластази вище, ніж при ГХ.

У зв'язку з розвитком і прогресуванням патології ЦД 2-го типу у хворих у віці понад 30 років [2] аналіз змін отриманих даних було проведено з урахуванням віку (табл. 3). Більш суттєве зниження активності еластази відзначено у літніх хворих на ЦД 2-го типу з ДН на фоні зростання утворення ДК. У хворих середнього віку відзначено зниження ІПЗ у фосфоліпідах на відміну від літніх хворих.

Обговорення результатів. Зростання вмісту субстратів і первинних продуктів ПОЛ у фракції нейтральних ліпідів на фоні їх зниження в фосфоліпідах свідчить, скоріше за все, про їхнє вивільнення з мембран внаслідок порушення функціональної цілісності мембран клітин і потрапляння в цитозоль, а також про утворення і накопичення високореакційних радикалів (ОН, RO), які здатні вступати в реакції ланцюгового окиснення ліпідів мембранних структур і сприяти накопиченню продуктів пероксидації [8]. Виявлено, що ці зміни суттєво виражені лише у хворих на ЦД 2-го типу з ДН, тобто порушення мембранних процесів можна вважати характерним для даної патології. Вказані зміни відзначали на фоні зростання вивільнення еластази нейтрофілами порівняно з ГХ, що може свідчити про зумовленість активації еластази зміною функціональної діяльності мембранних структур при ЦД 2-го типу з ДН.

Таблиця 1. Показники перекисного окиснення в нейтральних ліпідах і фосфоліпідах сироватки крові людей ($M \pm t$)

Група	ІПЗ	ДК	КД+СТ	ОШ
Нейтральні ліпіди:				
Контроль	7,02±0,37	7,67±0,72	2,81±0,19	0,84±0,10
ГХ II ст.	9,95±0,55 [^]	14,33±1,27 [#]	2,45±0,17	0,15±0,04 [^]
ЦД 2-го типу з ДН	8,95±0,29 [*]	9,65±0,40 [*]	1,96±0,16 [^]	0,77±0,08
ЦД 2-го типу з ДН (чоловіки)	8,79±0,60 [*]	9,74±0,43 [*]	2,29±0,16 [*]	0,80±0,08
ЦД 2-го типу з ДН (жінки)	9,03±0,33 [#]	9,49±0,79	1,47±0,22 [#]	0,72±0,16
Фосфоліпіди:				
Контроль	9,63±1,59	7,33±0,86	2,27±0,24	0,44±0,12
ГХ II ст.	8,80±0,76	9,01±0,53	2,70±0,19	0,29±0,04
ЦД 2-го типу з ДН	5,60±0,65 [^]	6,09±0,45	2,39±0,12	0,48±0,06
ЦД 2-го типу з ДН (чоловіки)	5,83±0,82 [*]	5,85±0,66	2,33±0,15	0,49±0,07
ЦД 2-го типу з ДН (жінки)	5,26±1,11 [*]	6,46±0,79	2,47±0,19	0,47±0,11

Примітки: 1. ІПЗ – ізольовані подвійні зв'язки; ДК – дієнові кон'югати; КД+СТ – кетодієни + сполучені трієни; ОШ – основи Шифа.

2. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; ^ $p < 0,001$; вірогідність порівняно з контролем.

Таблиця 2. Активність еластази, концентрація катепсину G та еластазоінгібіторна активність α -1-інгібітора протейнази у сироватці крові ($M \pm t$)

Показник	Контроль	ГХ	ЦД 2-го типу з ДН
Активність еластази	4,475±1,325	0,075±0,025 [#]	2,675±0,925 [*]
Концентрація катепсину G	0,20±0,05	0,40±0,15	0,25±0,05
Еластазоінгібіторна активність α -1-ІІІ	235,0±2,5	210,25±3,75 [^]	202,75±3,00 [^]

Примітка. * $p < 0,05$, порівняно з ГХ; # $p < 0,01$ та ^ $p < 0,001$ порівняно з контролем.

Таблиця 3. Активність еластази, концентрація катепсину G, еластазоінгібіторна активність α -1-ІІІ та показники ПОЛ в нейтральних ліпідах і фосфоліпідах сироватки крові ($M \pm t$)

Показник	ЦД 2-го типу з ДН хворих у віці, років	
	середньому (47,6±6,1)	літньому (64,4±3,9)
Активність еластази	3,125±1,025	2,0±0,5 [^]
Концентрація катепсину G	0,250±0,075	0,225±0,100
Еластазоінгібіторна активність α -1-ІІІ	202,75±4,25 [^]	202,75±20,50 [*]
Нейтральні ліпіди:		
ІПЗ	9,54±0,38 [#]	8,53±0,34 [*]
ДК	9,30±0,41	10,06±0,72 [*]
КД+СТ	1,91±0,19 [#]	2,02±0,27 [*]
ОШ	0,87±0,09	0,65±0,13
Фосфоліпіди:		
ІПЗ	5,05±0,83 [*]	6,26±1,03
ДК	5,62±0,50	6,66±0,77
КД+СТ	2,39±0,12	2,38±0,23
ОШ	0,50±0,07	0,44±0,09

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

Відомо також, що при сполученні гіперглікемії і гіперліпідемії за умов декомпенсації ЦД в організмі можуть створюватись умови для формування атерогенних типів ліпопротеїдів [7]. Гіперліпопротеїдемія, активація ПОЛ сприяють відкладенню ліпідів у судинній стінці, проліферації гладеньком'язових і ендотеліальних клітин, потовщенню базальної мембрани судин, склерозу, розвитку ГХ. Зниження рівня ІЛЗ у фосfolіпідах у сироватці крові хворих середнього віку на ЦД 2-го типу з ДН може свідчити про відсутність декомпенсації ЦД у вказаній групі обстежених на відміну від літніх хворих.

Посилення дії контрінсулінових гормонів (соматостатин, глюкагон, адреналін, глюкокортикоїди, адренокортикотропний гормон) призводить до активізації ліполізу – окиснення жирних кислот – кетогенезу, з одного боку, з іншого – посилюється утворення і накопичення донорів електронів (наприклад, нікотинаміддинуклеотиду відновленого), здатних до аутоокиснення й передачі електронів до молекул кисню, відбувається утворення активних форм кисню (АФК) [3].

За умов хронічної гіперглікемії відбувається надлишкове утворення АФК. Хронічна гіперглікемія сприяє пошкодженню еритроцитарних мембран в результаті надлишкового глікозування, як наслідок відбувається внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів, активація перекисного окиснення [18]. Це може призводити до посилення утворення ДК при ЦД 2-го типу з ДН в нейтральних ліпідах. Активація утворення вказаних продуктів у хворих на ГХ може бути зумовлена розвитком стресової реакції організму.

Аналіз змін продуктів ПОЛ у нейтральних ліпідах дозволяє зазначити пригнічення процесів перекисного окиснення на стадії перетворення первинних продуктів до вторинних у хворих на ЦД 2-го типу з ДН і на стадії утворення кінцевих продуктів при ГХ II ст. Це може свідчити про вмикання механізмів, які сприяють обриву ланцюгових реакцій ПОЛ до молекулярних продуктів, і запобігає накопиченню продуктів пероксидації завдяки активації системи антиоксидантного захисту [8].

Більш суттєві зміни продуктів ПОЛ при ЦД 2-го типу з ДН у чоловіків у порівнянні з жінками зумовлені, скоріше за все, більш раннім розвитком і виразнішим прогресуванням патологічного стану саме у чоловіків, більшим зв'язком між інтенсивністю праці й виникненням і прогресуванням патології [19], а також антиоксидантною активністю жіночих статевих гормонів. Зниження активності еластази і α -1-ІІІ при ГХ і ЦД 2-го типу з ДН вказує на виснаження систе-

ми еластази-інгібітор і, можливо, на розвиток деструктивних процесів. Тенденція до зростання вмісту катепсину G при ГХ при відсутності будь-яких його змін на фоні ЦД 2-го типу з ДН може свідчити про те, що дана протеїназа виключена з розвитку вазоконстрикторного ефекту на фоні прогресування патологічного стану організму. В результаті фізичного навантаження, сильного психоемоційного впливу на організм α -1-ІІІ зв'язується зі стресовими білками, витрачається на пригнічення надлишкової активності протеїназ, що приводить до зниження його рівня в крові. α -1-ІІІ може також окислюватись АФК, при цьому знижується його еластазоінгібіторна активність.

Активация еластази на фоні ЦД 2-го типу з ДН порівняно з ГХ вказує на підвищену функціональну активність нейтрофілів, пов'язану з порушенням мембранних процесів. Зниження активності еластази в сироватці крові при ЦД 2-го типу з ДН порівняно з контролем саме у літніх хворих обумовлено, скоріше за все, проникненням нейтрофілів у клубочки, їх взаємодією з мезангіальними клітинами. Вивільнення еластази, метаболітів кисню призводить до порушення функціональної цілісності мембран мезангіальних клітин, що, у свою чергу, може бути пов'язано з накопиченням екстрацелюлярного матриксу в капілярах, розвитком і прогресуванням діабетичної нефропатії.

Висновки

Цукровий діабет 2-го типу з діабетичною нефропатією проти гіпертонічної хвороби характеризується, по-перше, значними змінами процесів ПОЛ, більш виразними у чоловіків, що зумовлено, скоріше за все, прогресуванням патологічного стану, раннім і виразнішим саме у чоловіків, по-друге – зростанням вивільнення еластази нейтрофілами внаслідок змін функціонування мембранних структур клітин.

Цукровий діабет 2-го типу з діабетичною нефропатією характеризується прогресуванням процесів ПОЛ з віком, порушенням функціональної цілісності мембран клітин, декомпенсацією цукрового діабету у літніх хворих.

Цукровий діабет 2-го типу з діабетичною нефропатією характеризується зниженням активності еластази в сироватці крові, що зумовлено проникненням нейтрофілів у клубочки, їх взаємодією з мезангіальними клітинами і може призводити до порушення функціональної цілісності мембран мезангіальних клітин, накопичення екстрацелюлярного матриксу в капілярах, розвитку і прогресуванню діабетичної нефропатії.

Список літератури

1. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов. Биохимия. 1997; 62, 6: 659–669.
2. Боднар П.М., Приступлюк О.М., Щербак О.В. та ін. Ендокринологія. За ред. проф. П.М. Боднара. К.: Здоров'я, 2002. 570 с.
3. Фадеева Н.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Влияние арбидола на перекисное окисление липидов у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет 2000; 1: 16–23.
4. Щербак А.В. Патология органов и систем при сахарном диабете. К.: Здоров'я, 1989. 151 с.
5. Brenner B.M., Shahinfar S., Dickson T.Z. Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: observations from the renal study. Kidney International 2002; 62 (Suppl. 82): 64–67.
6. Maschio G., Oldrizzi L., Marcantoni C. Hypertension and progression of renal disease. J. Nephrol. 2000; 13: 225–227.
7. Єфімов А.С., Скорбонська Н.А. Клінічна діабетологія. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
8. Каліман П.А. Оксидативний стрес та регуляція метаболізму в екстремальних умовах. Укр. біохім. журн. 2002; 74, 4а (додаток 1): 98.
9. Паньків В.И. Эпидемиология сахарного диабета. Проблемы эндокринологии 1995; 3: 44–46.
10. Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. Amer. J. Hypertens. 1999; 12, 3: 205S–213S.
11. Lefer D.J., Granger D.N. Oxidative stress and cardiac disease. Amer. J. Med. 2000; 109, 4: 315–323.
12. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 198 с.
13. Волчегорский И.Ф., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. Вопросы мед. химии 1989; 35, 6: 127–131.
14. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопросы мед. химии 1991; 37, 1: 92–93.
15. Пат. 34208А. Україна. Набір для визначення активності нетрипсиноподібних протеїназ, хімази, еластазінгібіторної активності α -1-інгібітора протеїназ та α -2-макроглобуліна в біологічних рідинах. Л.М. Самохіна. Опубл. 15.02.01. Бюл. № 1.
16. Пат. 45068А. Україна. Набір для визначення активності ендотеліальної еластази в біологічних рідинах. Л.М. Самохіна, Н.А. Максимова. Опубл. 15.03.02. Бюл. № 3.
17. Пат. 44066А. Україна. Набір для визначення активності або концентрації катепсину G в біологічних рідинах. Л.М. Самохіна, Н.О. Кравченко, Н.А. Максимова. Опубл. 15.01.02. Бюл. № 1.
18. Robertson R.P., Harmon J., Tran P.O. et al. Glucose toxicity in β -Cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. Diabetes 2003; 52: 581–587.
19. Xin X., Gu D., Gao J. Job strain and hypertension risk in Capital Steel and Iron Company in Beijing. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2001; 81, 18: 1110–12.

ЭЛАСТАЗА, КАТЕПСИН G И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
Л.М. Самохіна, А.О. Несен, И.И. Топчий, О.И. Войтенко, В.С. Куликова

Исследовано перекисное окисление липидов (ПОЛ), отдельные протеиназы нейтрофильного происхождения и α -1-ингибитор протеиназ (α -1-ИП) в сыроворотке крови больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с проявлениями диабетической нефропатии (ДН) и при гипертонической болезни (ГБ). У больных СД 2-го типа с ДН по сравнению с ГБ выявлены увеличение высвобождения эластазы, значительные изменения процессов ПОЛ, более выраженные у мужчин. При СД 2-го типа с ДН отмечены прогрессирование ПОЛ с возрастом, нарушение функциональной целостности мембран клеток, декомпенсация СД у пожилых. Выявлена низкая активность эластазы в сыроворотке крови, что может быть обусловлено проникновением нейтрофилов в клубочки, их взаимодействием с мезангиальными клетками и приводит к прогрессированию ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические ангиопатии, продукты ПОЛ, α -1-ингибитор протеиназ, мембраны клетки.

ELASTASE, CATHEPSIN G AND LIPIDS PEROXIDATION (LPO) OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH CONCOMITANT OF DIABETES NEPHROPATHY AND WITH HYPERTENSION
L.M. Samokhina, A.O. Nesen, I.I. Topchii, O.I. Vojtenko, V.S. Kulikova

The lipids peroxidation (LPO), separate proteinases of neutrophile origin and α -1-proteinase inhibitor (α -1-PI) in blood serum of patients with type 2 diabetes with displays of diabetes nephropathy (DN) and with hypertension were investigated. At the type 2 diabetes patients with DN in comparison with hypertension the increase elastase activity, significant changes of LPO processes, more expressed in men, are revealed. At type 2 diabetes with DN are marked the LPO activation with age, the infringement of functional integrity of cellular membranes, it is specified on diabetes decompensation in elderly. The decrease of elastase activity in blood serum is shown, that can be caused by neutrophile penetration in nephron, their interaction with mesangial cells and that can result to DN progress.

Key words: diabetes, diabetes angiopathy, products of lipids peroxidation, α -1-proteinase inhibitor, membranes of cells.

Поступила 29.06.04

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ПРОПОЛТИН» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Е.А. Радченко, Н.В. Павленко*, Л.А. Панченко,
В.В. Казмирчук, И.В. Короваева**

**Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков**

***Харьковский государственный медицинский университет**

Приведены результаты изучения эффективности нового препарата «Прополтин» во время первой фазы клинических исследований у больных с острой коронавирусной кишечной инфекцией. Установлено уменьшение продолжительности диареи и периода пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: прополтин, клиническая эффективность, острая коронавирусная кишечная инфекция.

Создание новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения и профилактики вирусных заболеваний является одной из наиболее актуальных и сложных задач медицинской науки. Это связано как с широким распространением вирусных инфекций (более 60 % всей инфекционной патологии человека), так и с большим их разнообразием, обусловленным свойствами возбудителя и патогенетическими особенностями вызываемого им заболевания [1–3].

Сложность и трудоемкость процесса изучения антивирусной активности веществ определяется прежде всего тем, что вирусы являются внутриклеточными паразитами и, более того, поражают геном клетки. В связи с этим избирательное подавление репродукции вирусов без нарушения жизненно важных функций клеток и систем макроорганизма затруднено. Поэтому, несмотря на проводимый во всем мире интенсивный скрининг антивирусных веществ, количество препаратов при ряде вирусных инфекций ограничено [4, 5]. Но даже воздействие на внеклеточный вирус может существенно повлиять на интенсивность инфекционного процесса и привести к более быстрому выздоровлению.

Одним из перспективных направлений в лечении вирусных заболеваний является создание антимикробных лекарственных препаратов на основе прополиса, о целебных свойствах которого было известно со времен глубокой древности [6, 7].

Многолетние фундаментальные исследования академика А.И. Тихонова и его учеников, посвященные биологически активным веществам прополиса, увенчались успехом – ими создан ряд лекарственных препара-

тов для лечения разнообразной патологии человека [8–10].

Новый отечественный препарат, созданный на основе фенольной гидрофильной субстанции прополиса и получивший название «Прополтин», успешно прошел первую фазу клинических испытаний и рекомендован для комплексного лечения больных острой коронавирусной инфекцией. Результаты исследований эффективности препарата «Прополтин» представлены в настоящей статье.

Материал и методы. Экспериментальному исследованию подвергли два водных раствора фенольного гидрофильного препарата прополиса (ФГПП) в концентрации 0,5 и 1 %. Поиск антивирусной активности осуществлялся согласно «Методическим указаниям по изучению антивирусных свойств синтетических и природных соединений» [11].

Ранее проведенные исследования показали, что 1%-ный раствор препарата снижал гемагглютинирующую активность коронавируса и был безвреден в опытах *in vitro*. Это свидетельствовало о перспективности его использования для создания лекарственных препаратов с целью применения их для терапии инфекций, вызванных данным вирусом.

На основе ФГПП был получен препарат, получивший название «Прополтин» [12]. Препарат был изготовлен в виде таблеток с массой 0,05 г двояковыпуклой формы, покрытых кишечнорастворимой оболочкой темно-красного цвета, на опытном заводе Государственного научного центра лекарственных средств согласно требованиям Временной фармстатьи на данный препарат. Основанием для изготовления промышленных образцов препарата было решение Фармко-

митета МЗ Украины. Согласно Постановлению Фармкомитета МЗ Украины разрешено проведение первой фазы клинических испытаний таблеток препарата «Прополтин». В задачи проводимых испытаний входила оценка переносимости и профиля побочных эффектов прополтина, а также изучение клинического эффекта у больных острой кишечной инфекцией коронавирусной этиологии, получавших в комплексном лечении данный препарат.

Изучение клинической эффективности прополтина у больных коронавирусной инфекцией проходило на базе кишечного отделения областной клинической инфекционной больницы г. Харькова.

Под наблюдением находилось 20 больных (13 женщин и 7 мужчин), страдающих острым гастроэнтероколитом коронавирусной природы и давших согласие на участие в испытании препарата (испытуемая группа). Контрольную группу составили 20 больных с таким же заболеванием, получавшие традиционное базисное лечение (регидрон, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия). Возраст больных испытуемой и контрольной групп был приблизительно одинаковым.

У всех больных при первичном обследовании были проведены клиническое исследование крови и мочи, копрологическое и бактериологическое исследование проб фека-

лий и промывных вод желудка, серологические реакции с сальмонеллезным и дизентерийным диагностикумами.

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции осуществлялась в лаборатории вирусных инфекций Института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова путем индикации и идентификации коронавирусов в инфекционном материале больных.

Больным испытуемой группы назначали прополтин согласно разработанной схеме по две таблетки 3 раза в день за 30 мин до приема пищи. Продолжительность лечения составляла 7–10 дней в зависимости от тяжести заболевания. Наряду с прополтином больные получали необходимое симптоматическое лечение. Другие лекарственные средства противовирусного действия в период проведения испытания препарата больные не получали.

Эффективность терапии прополтином больных оценивали на основании динамики субъективных и объективных признаков проявления заболевания в испытуемой и контрольной группах.

Результаты и их обсуждение. Разработан и использован при проведении настоящего исследования алгоритм постановки клинико-лабораторного диагноза заболевания (рисунок).



Алгоритм постановки клинико-лабораторного диагноза заболевания у больных острой кишечной инфекцией (ОКИ)

До начала проведения терапии прополтином у больных испытываемой группы отмечались следующие клинические признаки заболевания: у 75 % – общая слабость, у 70 % (14 чел.) – тошнота, у 55 % (11 чел.) – рвота. Боли в животе, преимущественно в эпигастриальной и умбиликальной областях отмечались у 100 % больных, урчание в животе – у 65 %. В 60 % случаев отмечался водянистый стул без примесей, реже (в 25 % случаев) – водянистый стул со слизью. Частота

стула у большинства больных (14 чел.) составляла 5 раз в сутки, у остальных шести больных она была 6–10 раз в сутки.

В контрольной группе диарея была у всех больных (100 %), боли в животе – у 19 чел. (95 %), тошнота – у 60 %, рвота – у 50 % больных. Урчание в животе было у 18 (90 %) больных, а слабость отмечали 70 % больных.

Результаты копрологического и бактериологического исследований в обеих группах представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в копрограмме больных сравниваемых групп различий не отмечено. При бактериологическом исследовании проб кишечного содержимого у 8 из 20 больных испытываемой группы и у 10 из 20 лиц контрольной была выявлена микрофлора, состав которой был сходным.

Результаты изучения клинического эффекта прополтина в испытываемой группе больных по сравнению с больными контрольной группы представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, почти у половины больных испытываемой группы уже на 3-й день приема прополтина отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение болей и урчания в животе. Лишь у одного из 11 больных была отмечена рвота. Нормализация стула наступила на 5-й день у 13 из 20 человек (65 %) после приема препарата. На 7-й день заболевания диарея была только у одного из 20 больных, у одного из 18 больных отмечались боли в животе и у одного из 16 – урчание

Таблица 1. Результаты копрологического и бактериологического обследования больных испытываемой и контрольной групп

Исследование	Группа	
	испыт. (n=20)	контроль (n=20)
Копрограмма:		
содержание лейкоцитов (>30–40 в поле зрения)	8	7
эпителиальные клетки	8	7
эритроциты	2	2
Бактериол. исследование кишечного содержимого:		
Kl. pneumonia	5	7
Pr. vulgaris	2	0
Ent. aerogenus	1	1
Acinetobacter	0	2

Таблица 2. Динамика клинических показателей заболевания в испытываемой и контрольной группах больных в процессе лечения

Клинические признаки заболевания	До лечения		Дни от начала проведения лечения							
			3-й		5-й		7-й		10-й	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Испытываемая группа (лечение прополтином)</i>										
Диарея	20	100	17	85	7	35	1	5	0	0
Боли в животе	18	90	9	45	2	10	1	5	0	0
Тошнота	14	70	4	20	2	10	0	0	0	0
Рвота	11	55	1	5	0	0	0	0	0	0
Урчание в животе	16	80	8	40	2	10	1	5	0	0
Слабость	15	75	10	50	3	15	1	5	0	0
<i>Контрольная группа (симптоматическое лечение)</i>										
Диарея	20	100	19	95	14	70	4	20	1	5
Боли в животе	19	95	12	60	2	10	1	5	0	0
Тошнота	12	60	6	30	2	10	1	5	0	0
Рвота	10	50	3	15	0	0	0	0	0	0
Урчание в животе	18	90	11	55	4	20	1	5	0	0
Слабость	14	70	10	50	4	20	1	5	0	0

в животі. Середня тривалість захворювання в групі хворих, приймалих прополтин, склала 5,5 днів. Побочних явищ і непереносимості препарату виявлено не було.

Що стосується хворих контрольної групи, що отримували традиційне лікування, нормалізація стільця на 3-й день лікування відзначалася тільки у одного хворого з 20, на 5-й день лікування – у 5, на 7-й – у 10 (50 %). Жидкий стілець у 3 хворих зберігався до 10-го дня перебування в клініці, а у одного хворого стілець нормалізувався тільки на 15-й день лікування. Улучшення загального стану, зменшення болей в животі, нудота, слабкість у половини хворих цієї групи відзначалися на 5-й день лікування. Середня тривалість захворювання у осіб даної групи склала 7,15 днів.

Позитивний клінічний ефект прополтина при коронавірусній інфекції можна пояснити інгібуючим впливом його на гемаглютинируючу активність внеклітинних віріонів. Це веде до зменшення загальної кількості вірусних ентеропатогенів в кишечнику, перешкоджаючи

вовлеченню в процес нових епітеліальних кліток, що сприяє більш швидкому выздоровленню хворих.

Висновки

1. Застосування препарату «Прополтин», отриманого на основі фенольного гідрофільного препарату прополіса, в комплексній терапії хворих коронавірусною інфекцією сприяло більш швидкій регресії клінічних симптомів захворювання. Основний ефект препарату полягав у зниженні тривалості періоду діареї (5,5 днів порівняно з 7,15) і скороченні часу перебування хворих в стаціонарі. Ці дані підтверджують цільовість включення препарату в комплексну терапію хворих.

2. Клінічне спостереження за хворими коронавірусною інфекцією показало відсутність ускладнень і побічних явищ при призначенні прополтина.

3. Прополтин надає позитивний вплив на динаміку клінічних показників захворювання у хворих гострим гастроентеритом коронавірусної етіології.

Список літератури

1. Посібник з медичної вірусології. За ред. акад. В.М. Гіріна. К.: Здоров'я, 1995. 368 с.
2. Human virology. Oxford University press, 1993. 398 p.
3. Galasso G.J., Whitley R.J., Merigan T.S. Antiviral agents and viral diseases of man; 3 rd. ed. NY: Raven Press., 1990.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. 1. 560 с.; Т. 2. 592 с.
5. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Медицина, 1998. 192 с.
6. Тихонов А.М. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... докт. фармацевт. наук. Харьков, 1983. 50 с.
7. Омаров Ш.М. Прополис – ценное лекарственное средство. Махачкала: Дагестан, 1990. 144 с.
8. Тихонов А.И. Лікарські форми прополісу. Фармацевт. журн. 1987; 5: 31–35.
9. Ярних Т.Г. Создание составов, разработка технологии лекарственных препаратов прополиса и их исследование: Автореф. дис. ... докт. фармацевт. наук. Харьков, 1992. 23 с.
10. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса. Под ред. акад. А.И. Тихонова. Харьков: Основа, 1998. 384 с.
11. Вотяков В.И., Бореко Е.И., Владыко Г.В. Первичное изучение антивирусных свойств синтетических и природных соединений: Метод. указания. Минск, 1986. 18 с.
12. Яковенко Л.Л. Розробка складу та технології таблеток з фенольним гідрофільним препаратом прополісу: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Харьков, 1996. 24 с.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ПРОПОЛТИН» В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОСТРУ КОРОНАВІРУСНУ КИШКОВУ ІНФЕКЦІЮ

О.О. Радченко, Н.В. Павленко, Л.О. Панченко, В.В. Казмірчук, І.В. Короваєва

Наведені результати вивчення ефективності нового препарату «Прополтин» протягом першої фази клінічних досліджень у хворих з гострою коронавірусною кишковою інфекцією. Встановлено зменшення тривалості діареї та строку перебування хворих у лікарні.

Ключові слова: прополтин, клінічна ефективність, гостра коронавірусна кишкова інфекція

THE USE OF PREPARATION «PROPOLTIN» IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE CORONAVIRUSES ENTERIC INFECTION

Е.А. Radchenko, N.V. Pavlenko, L.A. Panchenko, V.V. Kazmirchuk, I.V. Korovaeva

The results of study of efficacy of new preparation «Propoltin» in time of first phase of clinic research in the patients with acute coronaviruses enteric infection has been described. The decrease of period of diarrhea and time of staying of the patients in clinic.

Key words: Propoltin, clinical effectiveness, acute coronaviruses enteric infection.

Поступила 23.06.04

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ РІЗНИХ ФАКТОРІВ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ І ПОШИРЕНІСТЬ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

А.Ф. Короп, Ю.Г. Федченко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведена порівняльна оцінка впливу різних чинників на захворюваність і поширеність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки з використанням методів одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу. Визначені особливості впливу певних чинників на формування та рівень цих показників.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, захворюваність населення, поширеність захворювання.

Значне зростання останніми роками захворюваності і поширеності виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХШ і ДПК) серед населення України [1, 2], а також неоднозначне розуміння різними авторами етіопатогенезу цієї патології [2, 3] потребують не тільки вивчення причин виникнення та розвитку виразкової хвороби, але й обумовлюють необхідність поглибленого аналізу впливу на ці показники різних факторів та їх комплексів. Тим більше, що їхня дія і взаємозв'язки між ними, як правило, з часом змінюються [4].

Метою дослідження було проведення порівняльної оцінки впливу різних факторів та їх комплексів на захворюваність і поширеність ВХШ і ДПК, вивчення зміни дій цих факторів протягом певного періоду і на основі одержаних результатів визначення реальних шляхів зниження рівня захворюваності і поширеності виразкової хвороби.

Матеріал і методи. Досліджували статистичні дані про захворюваність і поширеність ВХШ і ДПК серед населення України за 1996–2003 рр., аналогічну інформацію за цей період окремо по Харківській обл. і по кожному адміністративному району разом з даними результатів вивчення ролі основних факторів, які формували захворюваність і поширеність цієї патології, а також результати поглибленого вивчення впливу різних чинників на виникнення і поширеність ВХШ і ДПК серед працюючих на підприємствах м. Харкова. З цієї метою зібрані і використані дані про 470 хворих на виразкову хворобу за 1977–1978 рр. і 620 хворих – за 1997–1998 рр. Для визначення ролі різних факторів та їхніх комплексів застосовані відповідні методики [5–8]. Ця частина роботи виконувалась у три етапи: добір факторів, що значною мірою впливають на захворюваність і поширеність вираз-

кової хвороби; кількісна оцінка значущості кожного з цих факторів; визначення сили впливу різних факторів та їх комплексів на захворюваність і поширеність ВХШ і ДПК. Вивчення сили впливу різних факторів здійснено шляхом застосування методів однофакторного і багатофакторного дисперсійного аналізу для якісних ознак нерівномірних комплексів [8].

Результати та їх обговорення. Аналіз статистичних даних показав, що захворюваність населення України на ВХШ і ДПК збільшилась з 139,6 на 100 тис. населення в 1996 р. до 145,1 в 2003 р. ($t=7,1$; $p<0,001$). Поширеність виразкової хвороби за цей період зросла з 1679,8 до 2155,4 ($t=169,9$; $p<0,001$).

Результати вивчення сили впливу основних факторів, що залежать або не залежать від діяльності органів і закладів охорони здоров'я, наведені в табл. 1 і 2. На першому місці (в перших рядках) розміщені результати вивчення впливу факторів на поширеність ВХШ і ДПК, на другому місці (в інших графах) – на захворюваність. Це зумовлено тим, що закономірності впливу факторів краще виражені на показниках поширеності ВХШ і ДПК, ніж на захворюваності цією хворобою.

З числа факторів, які не залежать від діяльності органів і закладів охорони здоров'я, суттєво впливають на поширеність ВХШ і ДПК соціально-економічний розвиток адміністративного району, рівень розвитку матеріальної бази закладів охорони здоров'я, питома вага міського і сільського населення в районі та чисельність населення (табл. 1). З групи цих факторів на захворюваність виразковою хворобою у більшій мірі впливає, як це не дивно і що важко пояснити, не соціально-економічний розвиток адміністративного району, а рівень розвитку матеріальної бази закладів охорони здо-

Таблиця 1. Вплив основних факторів, що не залежать від діяльності органів та закладів охорони здоров'я, на поширеність та захворюваність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХШ і ДПК)

Фактор	Сила впливу η^2 , %, на параметри ВХШ і ДПК	
	поширеність	захворюваність
Соціально-економічний розвиток адміністративного району	14,1	3,0
Рівень розвитку матеріальної бази закладів охорони здоров'я	11,7	7,3
Питома вага міських і сільських мешканців в районі	9,6	3,4
Чисельність населення	7,8	1,1

Таблиця 2. Вплив факторів, що залежать від діяльності органів і закладів охорони здоров'я, на поширеність та захворюваність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХШ і ДПК)

Фактор	Сила впливу η^2 , %, на параметри ВХШ і ДПК	
	поширеність	захворюваність
Забезпеченість лікарями терапевтичного профілю	19,8	7,3
Кваліфікація лікарів терапевтичного профілю	16,1	9,4
Охоплення профілактичними оглядами	14,6	6,2
Забезпеченість рентгенологічними дослідженнями	13,4	4,4
Забезпеченість лабораторними дослідженнями	12,5	6,7
Рівень організації медичної допомоги	11,8	5,5
Забезпеченість УЗД	10,5	5,0
Забезпеченість лікарняними ліжками	9,9	4,6
Охоплення госпіталізацією	9,7	2,3
Кваліфікація лікарів усіх профілів	8,2	3,1
Забезпеченість лікарями усіх профілів	7,4	4,8
Кількість відвідувань на одного мешканця	6,6	2,9
Кількість відвідувань на одного лікаря терапевтичного профілю	6,2	1,0
Забезпеченість ендоскопічними дослідженнями	4,9	2,6
Забезпеченість біохімічними дослідженнями	2,4	1,3
Кількість населення на одного лікаря терапевтичного профілю	1,7	0,9

ров'я, що створює кращі умови для діагностики захворювань, більш високу забезпеченість лабораторними, інструментальними дослідженнями, застосування ультразвукової діагностики, уреаза, дихального тесту, ендоскопічних досліджень.

Суттєво впливають на виявлення виразкової хвороби різні умови для проведення таких діагностичних досліджень у містах чи сільській місцевості ($\eta^2 = 8,0\%$).

Варто звернути увагу на те, що дія соціально-економічних факторів сильніше проявляється за більший проміжок часу. А тому закономірності їх впливу краще виражені на показниках поширеності ВХШ і ДПК, ніж на захворюваності цієї хворобою.

Наведені в табл. 2 результати дослідження свідчать також про неоднаковий вплив факторів, які залежать від діяльності органів і закладів охорони здоров'я, на захворюваність ВХШ і ДПК в порівнянні з поширеністю цієї хвороби. По-перше, усі коефіцієнти сили впливу η^2 при обробці матеріалів захворюваності мають значно нижчий рівень. Це свідчить про менший вплив таких чинників на виявлення виразкової хвороби в порівнянні з її поширеністю. По-друге, на показники захворюваності ВХШ і ДПК, тобто повноту її виявлення, більш впливають чинники забезпеченості і доступності лікарської допомоги та діагностичних досліджень. І, по-третє, незважаючи на таку різницю в коефі-

цієнтах сили впливу різних факторів на захворюваність чи поширеність ВХШ і ДПК, їх роль у визначенні рівня захворюваності виразковою хворобою є суттєвою.

Результати щодо ролі різних факторів у виникненні та поширеності виразкової хвороби серед працюючих наведені в табл. 3.

Таблиця 3. Вплив факторів на захворюваність та поширеність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХШ і ДПК) серед працюючих

Фактор	Сила впливу η^2 , %, на параметри ВХШ і ДПК	
	поширеність	захворюваність
Наявність хелікобактерної інфекції	17,4	14,1
Нервово-психічні перенапруги	11,0	9,6
Спадковість	9,3	8,0
Порушення харчування	8,4	6,6
Стать	8,2	6,1
Підвищення кислотності шлункового соку	7,1	5,9
Дія ліків	6,8	6,2
Вік	6,1	4,9
Професійні фактори	4,7	3,6
Порушення гастродуоденальної моторики	3,9	2,9
Матеріально-побутові умови	3,7	3,5
Соціальний стан	3,4	3,0
Вживання алкоголю	3,2	2,7
Тютюнопаління	2,8	2,0

Найбільший вплив на ці показники здійснює хелікобактерна інфекція, що є достовірним підтвердженням (з використанням великого обсягу поглибленого дослідження) головної ролі *Helicobacter pylori* у виникненні і розвитку виразкової хвороби, що підкреслювалось відповідними міжнародними консенсусами та численними авторами. Водночас результати нашого дослідження показують, що хелікобактерна інфекція не є єдиною причиною виникнення виразкової хвороби, тому що сила впливу на захворюваність ВХШ і ДПК складає лише одну сьому, а на поширеність – менше однієї шостої частини сумарного впливу всіх визначених факторів. Велику роль у виникненні та розвитку виразкової хвороби серед працюючого населення грають нервово-психічні перенапруги, спадкова схильність, порушення харчування, дії деяких ліків, професійні фактори. Певний вплив на захворюваність і поширеність ВХШ і ДПК здійснюють соціальний стан хворих, вживання алкоголю, тютюнопаління та ін. Характерно, що всі наведені в табл. 3 чинники більшою мірою впливають на поширеність виразкової хвороби в порівнянні з за-

хворюваністю, яка визначається за випадками перших реєстрацій захворювань на ВХШ і ДПК і результатами поглибленого вивчення протягом календарного року. Перевищення впливу всіх чинників, що наведені в табл. 3, на поширеність виразкової хвороби, в порівнянні з захворюваністю, зумовле-

не головним чином тим, що їхня дія виявляється за більший проміжок часу. А неповний збіг рангів дії деяких факторів на захворюваність і поширеність ВХШ і ДПК пояснюється впливом на певні фактори інших чинників.

Висновки

1. З числа факторів, що не залежать від діяльності закладів охорони здоров'я, найбільший вплив на поширеність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки здійснюють соціально-економічний розвиток адміністративного району та рівень розвитку матеріально-технічної бази закладів охорони здоров'я. Перевищення ролі останнього фактора у визначенні рівня захворюваності виразковою хворобою обумовлено тим, що стан матеріально-технічної бази охорони здоров'я забезпечує кращі умови для діагностики захворювань, більш високу забезпеченість лабораторними, інструментальними дослідженнями, застосування ультразвукової діагностики, рентгенологічних, ендоскопічних досліджень, охоплення профілактичними оглядами.

2. У виникненні та розвитку виразкової хвороби визначну роль відіграє хелікобактерна інфекція. Разом з тим на захворюваність та поширеність цієї патології суттєво впливає сукупність інших чинників – нервово-психічні перенапруги, спадкова схильність, порушення харчування, дії деяких ліків, професійні та інші фактори. Перевищення впливу всіх факторів на поширеність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, в порівнянні з захворюваністю, зу-

мовлене кращим виявленням дії факторів за більший проміжок часу.

3. Реальними шляхами зменшення захворюваності і поширеності виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки є впровадження сучасних технологій профілактики, діагностики та лікування цих хворих з урахуванням впливу наведених факторів і покращенням соціально-економічних і матеріальних можливостей для проведення відповідних заходів.

Список літератури

1. Марченко Н.В. Особенности лечения больных язвенной болезнью, инфицированных *Helicobacter pylori*. Лікар. справа 1999; 2: 70–74.
2. Передерій В.Г., Ткач С.М. Пептичні виразки гастродуоденальної зони: сучасні уявлення про причини виникнення, діагностику і лікування. Нова медицина 2003; 6: 16–23.
3. Руководство по интернологии. Под ред. И.Н. Денисова. М.: Медицина, 2000: 251–262.
4. Передерій В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее. К.: ОМЕЗ, 2001. 233 с.
5. Леанг С.К., Чжо-Ек Тыэ. Обучение медицинской статистике. Женева: Изд. ВОЗ, 1989: 13–94.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999: 27–318.
7. Короп А.Ф. Информационное обеспечение управления лечебно-профилактическими учреждениями в новых условиях хозяйствования. Харьков: Фонд «Профессионал», 1991: 17–24.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000: 119–148.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А.Ф. Короп, Ю.Г. Федченко

Проведена сравнительная оценка влияния различных факторов на заболеваемость и распространенность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием методов одно- и многофакторного дисперсионного анализа. Определены особенности влияния определенных факторов на формирование и уровень этих показателей.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваемость населения, распространенность заболевания.

COMPARATIVE ESTIMATION OF INFLUENCING OF DIFFERENT FACTORS ON MORBIDITY AND PREVALENCE OF ULCEROUS ILLNESS OF STOMACH AND DUODENUM

A.F. Korop, Yu.G. Fedchenko

Comparative estimation of influencing of different factors on morbidity and prevalence of ulcerous illness of stomach and duodenum with the use of methods of one the factor and multifactor analysis of variance is conducted. The features of influencing of certain factors on forming and level of these indexes are certain.

Key words: prevalence of ulcerous illness of stomach and duodenum, morbidity of population, dissemination of diseases.

Поступила 28.12.04

ЕЛЕКТРОКІНЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЯДРА КЛІТИНИ ЯК ПОКАЗНИК ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

*С.І. Зайцева, Л.П. Ющенко, С.Л. Матвєєва,
Т.Г. Герасимова, Ю.М. Пашков, О.В. Сасова*

Харківський державний медичний університет

Вивчено вплив реакції Манту на електрофоретичну рухливість ядер букального епітелію в 157 хворих на туберкульоз органів дихання у порівнянні з 57 хворими на нетуберкульозну патологію (негоспітальна пневмонія, саркоїдоз і силікоз, пухлини – рак легені, лімфогранульоматоз, мезотеліома плеври). Установлено різнонаправлені зміни електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію під впливом туберкуліну у хворих на туберкульоз у порівнянні з іншою патологією, що може бути використано для диференціальної діагностики.

Ключові слова: туберкульоз органів дихання, ядра букального епітелію, туберкулін.

Флюорографія та інші рентгенологічні методи до сьогодні залишаються єдиним методом своєчасного виявлення туберкульозу у дорослих, оскільки дозволяють виявити зміни в легенях ще задовго до розвитку деструктивних змін і появи бактеріовиділення. Однак туберкульоз легенів часто має клінічну симптоматику та рентгеноморфологічні зміни, подібні до тих, що існують при інших захворюваннях органів дихання, що при відсутності бактеріовиділення створює певні труднощі для діагностики та зумовлює необхідність проведення інструментального дослідження – трансбронхіальної, трансторакальної або прямої біопсії легенів, методів ампліфікації нуклеїнових кислот МБТ [1], імунологічних тестів [2], тест-терапії *ex juvantibus* антимікобактеріальними препаратами з наступним ретельним рентгеноморфологічним і клініко-лабораторним обстеженням в динаміці тощо.

Значні складнощі виникають і у випадках виявлення в легенях туберкульозних змін сумнівної активності. Надійних способів визначення активності туберкульозу в змінах сумнівного характеру до цього часу не існує. Проба Манту та серологічні тести однаково свідчать про інфікованість МБТ, неактивний туберкульозний процес і активний туберкульоз і тому мають обмежене значення для верифікації діагнозу. Підшкірна туберкулінова проба Коха та її модифікації [3–7] не набули необхідного розповсюдження у зв'язку зі складністю проведення подібних досліджень (традиційним є реєстрація 8–12 і більше різноманітних показників), наявністю низки протипоказань і можливістю виникнення ускладнень.

Одним із перспективних напрямків для діагностики туберкульозу є вивчення біофізичних властивостей клітинних ядер методом мікроелектрофорезу, запропонований В.Г. Шахбазовим [8, 9], який з успіхом застосовується зараз у багатьох галузях медицини [10–12]. Протягом останніх трьох років він впроваджений нами також і в практичну фтизіатрію [13–18]. В даній статті нами узагальнені результати проведеного в цьому напрямку дослідження.

Метою дослідження було вивчити, яке значення мають електрокінетичні властивості ядер для діагностики туберкульозу легенів, позалегенових форм і неспецифічної патології органів дихання.

Матеріал і методи. Обстежено 157 хворих із вперше виявленим туберкульозом органів дихання та 57 хворих на іншу легенеvu патологію. Серед хворих на туберкульоз 105 [(66,9±3,7) %] чоловіків і 52 [(33,1±3,7) %] жінки. Вік хворих коливався від 17 до 70 років. Із клінічних форм туберкульозу легенів найчастіше діагностувався інфільтративний туберкульоз [78 осіб, (49,7±4,0) %]. Серед них переважали особи з обмеженими інфільтратами, що локалізувались частіше у верхній частці однієї легені [50 осіб, (31,8±3,8) %], не мали розпаду і не супроводжувались виділенням МБТ, клінічний перебіг був малосимптомним з мізерними грудними скаргами та слабовираженими інтоксикаційними симптомами. Вогнищевий туберкульоз, який було діагностовано у 15 [(9,5±2,0) %] хворих, виявлявся під час профілактичного обстеження і характеризувався безсимптомним перебігом і відсутністю виділення МБТ. Дисемінований туберкульоз

легенів у 14 [(11,6±2,5) %] хворих був виявлений при зверненні останніх за медичною допомогою. Хворі мали скарги, помірно виражені симптоми інтоксикації та фізикальні зміни в легенях у вигляді скорочення перкуторного звуку над верхніми частками, різнокаліберних вологих хрипів, порожнини розпаду при рентгенологічному дослідженні. В процесі лікування у вказаних хворих наступало швидке поліпшення стану, припинення бактеріовиділення протягом перших 2–3 місяців та загоєння порожнини розпаду в легенях через 4–6 місяців і більше. Найбільш тяжку групу хворих складали особи із казеозною пневмонією (2 особи) та фіброзно-кавернозним туберкульозом (8 осіб). У даної категорії пацієнтів відмічались гіпертермія, надзвичайно виражені інтоксикаційні симптоми, значна втрата маси тіла, іноді до кахексії, задишка в стані спокою з наявністю ціанозу шкіри та слизових оболонок, кашель із великою кількістю слизового та слизисто-гнійного харкотиння, скорочення перкуторного звуку над верхньою часткою або легенею, іноді наявність вологих хрипів різного калібру. Хворих на туберкульозний ексудативний плеврит було 40 [(25,5±3,5) %].

Серед усіх захворювань нетуберкульозної природи (57 чол., 100 %) переважали негоспітальні пневмонії [29 чол., (50,9±6,6) %] та онкологічна патологія [16 чол., (28,1±5,9) %]. Серед останньої найчастіше зустрічались випадки периферичного або центрального раку легень [10 чол., (17,5±5,0) %], у 3 онкологічних хворих, за даними плевроскопії та гістологічного дослідження, була діагностована мезотеліома, ще у 3 – лімфогранульоматоз. Професійну патологію – силікоз мали 5 чол. [(8,8±3,7) %].

Отже, для дослідження електрокінетичних властивостей ядер була відібрана досить різноманітна патологія, яка включала крім туберкульозу ще й інші захворювання органів дихання, що дало можливість проаналізувати показники електричного потенціалу клітинного ядра та їх динаміку в залежності від різновиду патології. Як контроль використовували групу із 43 здорових студентів з інтактними легенями.

Дослідження електрокінетичних властивостей ядер у хворих із різною легеневою патологією проводили за однією й тією ж методикою [8, 9]. Визначивши початковий показник кількості електронегативних ядер (ЕНЯ) букального епітелію хворим ставили пробу Манту згідно з затвердженою МОЗ України інструкцією (наказ № 233 від 29.07.1996 р.). Через 72 год оцінювали реакції та повторно проводили дослідження електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію за

описаною методикою. Отриманий результат порівнювали з початковими даними дослідження.

Результати. У 43 здорових осіб початковий показник ЕНЯ букального епітелію становив (82,1±2,4) %. Дослідження електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію через 72 год виявило в них достовірне ($p<0,001$) зменшення кількості рухливих ядер до (52,1±5,2) %. Таким чином, постановка проби Манту здоровим особам проявлялась через 72 год реакцією у вигляді пригнічення рухливості клітинних ядер в електричному полі. Це відображає, на нашу думку, ті складні імунологічні процеси, що протікають у здоровому організмі у відповідь на введення туберкуліну [15].

На відміну від здорових осіб, у хворих на туберкульоз в цілому відмічалась тенденція до зниження початкового показника ЕНЯ у порівнянні з віковою нормою – (42,5±7,9) % проти (49,4±2,0) %. Подібне падіння, на нашу думку, є результатом вираженої інтоксикації, що підтверджується також і клінічними спостереженнями. У хворих на вогнищевий і обмежений інфільтративний туберкульоз легень без розпаду, МБТ(–) та у хворих на туберкульозний ексудативний плеврит, навпаки, початкові показники ЕНЯ в цілому були більш високими, ніж у нормі. Можливо, що електрокінетичні властивості ядер букального епітелію, будучи чутливим біофізичним тестом [8, 9], відображають, таким чином, напруженість, мобілізацію захисних механізмів боротьби з інфекцією й свідчать про достатньо високі компенсаторні здатності організму в осіб із названими клінічними формами легеневого туберкульозу.

Постановка проби Манту призводила у хворих на туберкульоз в цілому до суттєвого збільшення кількості ЕНЯ [до (56,2±4,5) %, $p<0,05$] супроти початкового значення, яке дорівнювало (42,5±4,2) %. Підвищення електрокінетичних властивостей клітинних ядер спостерігалось при більшості клінічних форм туберкульозу. Виняток становили хворі на казеозну пневмонію та фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, у котрих під впливом туберкуліну, навпаки, визначалась тенденція до зниження показників ЕНЯ. Аналогічна ситуація відмічена і у частини пацієнтів з тяжким перебігом дисемінованого туберкульозу. На нашу думку, подібне зменшення ядерного електричного потенціалу відображає виснаження компенсаторних можливостей організму при тяжкому перебігу туберкульозного процесу, якими, безумовно, є казеозна пневмонія, фіброзно-кавернозний, а іноді і дисемінований туберкульоз легень.

Таким чином, наведені нами дані свідчать про різнонаправлені зміни електричного заряду клітинних ядер у здорових людей та у хворих на туберкульоз у відповідь на введення в їх організм продукту життєдіяльності МБТ. Конкретні механізми цього явища не вивчені. Але, безперечно, що виявлені закономірності відображають ті складні імунологічні процеси, котрі відбуваються в організмі інфікованих МБТ здорових людей та в організмі хворих у відповідь на введення їм туберкуліну.

У хворих із неспецифічними запальними захворюваннями легенів (негоспітальні пневмонії), саркоїдозом, силікозом та онкологічною патологією в цілому спостерігається достовірне ($p < 0,001$) підвищення початкових показників ЕНЯ букального епітелію порівняно з віковою нормою. Така ж сама закономірність відноситься і до кожного захворювання окремо, крім лімфогранульоматозу. У разі останнього, навпаки, відмічається тенденція до зниження початкового рівня значення ЕНЯ, що, мабуть, відображає пригнічення імунологічних процесів, притаманне даному захворюванню [19].

Введення 2 ТО туберкуліну хворим на пневмонії та онкологічну патологію в цілому, на відміну від туберкульозу, супроводжувалось через 72 год достовірним ($p < 0,001$) зменшенням кількості ЕНЯ. У хворих на саркоїдоз та силікоз відмічалась тенденція до зменшення кількості ЕНЯ. Отже, вказана закономірність може бути використана при проведенні диференціального діагнозу у хворих із патологією органів дихання

Висновки

1. Складна ситуація з туберкульозом в Україні вимагає негайної розробки нових методів діагностики, які дозволяли б встановити діагноз туберкульозу легенів на самих ранніх етапах розвитку специфічного запа-

лення задовго до появи бактеріовиділення та розпаду, а при необхідності і провести в короткий термін диференціальну діагностику з неспецифічними запальними процесами в органах дихання, онкологічною патологією тощо.

2. Перспективним напрямком в розробці методів діагностики туберкульозу є вивчення електрокінетичних властивостей клітинних ядер при різних видах патології до та після введення пацієнтам туберкуліну.

3. Постановка реакції Манту з 2 ТО туберкуліну (ППД-Л) здоровим, особам з інтактними легенями призводить через 72 год до суттєвого пригнічення рухливості клітинних ядер в електричному полі.

4. Внутрішньошкірне введення 2 ТО туберкуліну хворим на туберкульоз (проба Манту) призводило незалежно від локалізації процесу до суттєвого ($p < 0,05$) збільшення через 72 год кількості ЕНЯ букального епітелію порівняно з початковим значенням показника.

5. Виняток з наведеної вище закономірності становили хворі на казеозну пневмонію та хворі з тяжкими деструктивними процесами, у котрих під впливом туберкуліну, навпаки, спостерігалось достовірне зниження показників електронегативних ядер, що, мабуть, відображає виснаженість компенсаторних можливостей організму.

6. Введення 2 ТО туберкуліну хворим з пневмоніями та онкологічною патологією супроводжується достовірним зниженням через 72 год кількості електронегативних ядер. У хворих на саркоїдоз і силікоз мала місце тенденція до зниження рухливості клітинних ядер в електричному полі.

7. Вказані відмінності в зміні електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію під впливом туберкуліну можуть бути використані для диференціальної діагностики в складних випадках.

Список літератури

1. Черенько С.А. Диагностика туберкулеза органов дыхания. Doctor 2002; 3: 21–24.
2. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в пульмонологической клинике. К.: Здоров'я, 1981: 91–109.
3. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. М.: Медицина, 1976. 328 с.
4. Гавриленко В.С. Критерии клинического излечения туберкулеза легких. М.: Медицина, 1977. 150 с.
5. Митинская Л.А. Туберкулинодиагностика. Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей. Под ред. А.Г. Хоменко. М.: Медицина, 1988. 576 с.
6. Рабухин А.Е. Туберкулинодиагностика. Критерии активности туберкулеза. Избр. труды. М.: Медицина, 1983: 46–53.
7. Рабухин А.Е., Стефани Д.В., Лобанова С.М. Иммуноглобулино-туберкулиновая проба для дифференциальной диагностики и определения активности туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза 1980; 3: 23–37.
8. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод определения биологического возраста человека. Лаб. дело 1986; 7: 404–406.

9. Шахбазов В.Г., Григорьева Н.Н., Колупаева Т.В. Новый цитобиофизический показатель биологического возраста и физиологического состояния организма человека. Физиология человека 1996; 22, 6: 71–75.
10. А. с. 1778607 РФ. Способ цитологической диагностики злокачественных опухолей желудка. В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, В.Т. Зайцев и др. БИ 1992; 44.
11. Пат. 1789926 РФ. Способ определения состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при язвенной болезни. В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, А.К. Флорикян. БИ 1993; 3.
12. Пат. 8271А України. Спосіб оцінки стану хворих на ішемічний інсульт головного мозку. І.А. Григорова, В.І. Жуков, Т.В. Колупаєва, В.Г. Шахбазов. Промислова власність. Офіц. бюл. 1996; 1.
13. Декларац. пат. України на винахід 41827А. Спосіб діагностики туберкульозу. С.І. Зайцева, Л.П. Ющенко, С.Л. Матвєєва та ін. Заявл. 13.04.2001, Опубл. 04.17.09.2001 р. Бюл. № 8.
14. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвєєва С.Л. та ін. Значення електрокінетичних властивостей ядер буккального епітелію для діагностики туберкульозу легенів. Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб: Республ. наук.-практ. конф. 36. тез. Харків, 2001: 30–31.
15. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Герасимова і др. Влияние малых доз туберкулина на электрокинетические свойства клеточных ядер человека. Врач. практика 2002; 5: 33–34.
16. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Герасимова Т.Г. и др. Значение электрокинетических свойств ядер буккального эпителия для диагностики туберкулеза. Intern. J. Immunorehabilitation 2002; 4, 2: 271.
17. Сасова Е.В. Использование электрокинетических свойств ядер буккального эпителия для диагностики туберкулеза. Медицина третьего тысячелетия: 36. тез міжвуз. конф. молодих вчених. Харків, 2003: 77.
18. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Герасимова Т.Г. та ін. Новый способ диагностики туберкульозу. Українськ. пульмонол. журн. Мат. III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, м. Київ, 26–28 травня 2003 р. К., 2003; 2: 180–181.
19. Вермель А.Е. Лимфогранулематоз: актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения. Клин. медицина 1997; 3: 8–11.

ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЯДРА КЛЕТКИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

С.І. Зайцева, Л.П. Ющенко, С.Л. Матвєєва, Т.Г. Герасимова, Ю.Н. Пашков, Е.В. Сасова

Изучено влияние пробы Манту на электрофоретическую подвижность ядер буккального эпителия у 157 больных туберкулезом органов дыхания и у 57 больных с нетуберкулезной патологией органов дыхания (внебольничная пневмония, саркоидоз и силикоз, опухоли – рак легкого, лимфогранулематоз, мезотелиома плевры). Установлены разнонаправленные изменения электрокинетических свойств ядер буккального эпителия под влиянием туберкулина у больных туберкулезом по сравнению с другой патологией, что может быть использовано для дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, ядра буккального эпителия,

ELECTROPHORETICAL CAPACITY OF CELLULAR NUCLEI AS A CRITERIA OF IMMUNOLOGICAL ACTIVITY AND IT'S DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

S.I. Zaytceva, L.P. Yushchenko, S.L. Matveeva, T.G. Gerasimova, Yu.N. Pashcov, E.V. Sasova

The effect of Mantoux test on the electrophoretical movement of buccal epithelium nuclei in 157 patients with the tuberculosis of pulmonary, tuberculous pleurisy and tuberculous lymphadenitis was studied in comparing with the patients with the pneumonia and tumor pathology – lung cancer, Hodgkin's disease and mesothelioma. Established different changes of electrophoretical capacity of buccal epithelium nuclei under the action of tuberculin in the patients with the tuberculosis comparing with other pathology may be used for differential diagnosis.

Key words: tuberculous of pulmonary, buccal epithelium nuclei, tuberculin.

Поступила 14.04.04

СИНДРОМ ПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В.В. Мясоедов, В.П. Старенький*, М.К. Адейшвили-Сыромятникова

Харьковский государственный медицинский университет

**Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины, г. Харьков*

При обследовании 136 больных немелкоклеточным раком легкого II–III стадии еще до начала лечения была выявлена активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), что характеризовалось повышенным содержанием в плазме крови и эритроцитах продуктов липопероксидации (диеновых конъюгат и малонового диальдегида), а также усилением интенсивности хемилюминесценции сыворотки крови. В ходе лучевой терапии изменения параметров ПОЛ в плазме крови и эритроцитах носили разнонаправленный характер. Интенсивность хемилюминесценции усиливалась в середине курса лучевой терапии, а после его завершения практически возвращалась к первоначальному уровню.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, хемилюминесценция, рак легкого, лучевая терапия.

Разработка тактики лечения рака легкого является одной из наиболее сложных и актуальных проблем клинической онкологии. Как правило, к моменту установления диагноза большинство больных уже являются неоперабельными вследствие распространенности опухолевого процесса или серьезных сопутствующих заболеваний. Поэтому применение дистанционной лучевой терапии остается наиболее эффективным терапевтическим воздействием при лечении рака легкого. Однако ионизирующая радиация сама по себе вызывает серьезные нарушения метаболизма в организме больного, в частности, является одним из наиболее активных индукторов лавинообразных свободнорадикальных реакций. Активация свободнорадикального окисления и прежде всего перекисного окисления липидов (ПОЛ) может стать причиной осложнений как в ходе проведения лучевой терапии, так и в последующие сроки [1, 2]. Длительная активация ПОЛ приводит к истощению физиологических антиоксидантных систем, которые не успевают пополняться естественным путем, что может привести к осложнениям в процессе лучевого лечения.

Целью данной работы явилось изучение активности ПОЛ у больных раком легкого на фоне применения лучевой терапии.

Материал и методы. Обследовано 136 больных немелкоклеточным раком легкого II–III стадии в возрасте от 44 до 72 лет, проходивших курс дистанционной лучевой терапии в клинике Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины. Курс лучевой терапии, как один из этапов комплексного лечения, начинали через 3–7 дней после поступления больного в стационар.

Больных облучали по радикальной программе на аппарате РОКУС-АМ. Суммарная очаговая доза подводилась за 5–7 недель и составляла 55–65 Гр в зависимости от морфологической структуры и степени дифференцировки опухоли. Режим фракционирования был стандартным (2 Гр x 5 фракций в неделю). Какое-либо дополнительное медикаментозное лечение при этом не проводилось.

Контрольную группу составили доноры адекватных возрастных групп.

Интенсивность перекисных процессов исследовали биохимическими и биофизическими методами. В плазме крови и эритроцитах больных определяли содержание продуктов липопероксидации – диеновых конъюгат (ДК) [3] и малонового диальдегида (МДА) [4]. Хемилюминесценцию сыворотки крови с индукцией свечения перекисью водорода [5] изучали на фотометрической установке ННЦ «Харьковский физико-технический институт», работающей в режиме счета фотонов с фотоэлектронным умножителем ФЭУ-140, при $t = 37^\circ\text{C}$. Хемилюминесценцию регистрировали по трем параметрам: $I_{\text{макс}}$ – интенсивность максимальной вспышки, имп/с; $I_{\text{к}}$ – интенсивность конечного свечения, имп/с; E_1 – светосумма за 4 минуты измерения, имп/с.

Определение всех показателей проводили до начала лучевой терапии (исходные данные), в середине и после завершения курса. Кровь брали из локтевой вены утром натощак до проведения сеанса.

Результаты и их обсуждение. Исходное состояние больных раком легкого при поступлении в стационар характеризовалось усилением интенсивности процессов ПОЛ по сравнению с показателями доноров. Об этом

свидетельствовали повышенные уровни содержания перекисных продуктов (ДК и МДА) в плазме крови и эритроцитах обследованных больных (табл. 1).

Конечная вспышка I_k , которая представляет собой значение интенсивности ПОЛ на 4-й минуте измерения, у больных раком легкого в середине курса увеличивалась незна-

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ в крови больных раком легкого ($n=136$) в ходе проведения курса лучевой терапии ($x \pm Sx$)

Показатель	Контроль ($n=20$)	Начало курса	Середина курса	Завершение курса
ДК _{пл} , мМ/л	2,55±0,15	3,29±0,33*	2,64±0,26	2,35±0,20
ДК _э , мМ/л	4,12±0,34	4,76±0,35*	3,96±0,38	3,82±0,37
МДА _{пл} , мкМ/л	3,41±0,24	4,16±0,34*	5,43±0,42 *	5,23±0,38*
МДА _э , мкМ/л	10,08±0,87	11,47±1,18*	9,68±0,71	11,09±1,06*

* Здесь и в табл. 2 достоверно относительно группы доноров.

Несмотря на распространенное мнение об индуцирующем действии радиации на свободнорадикальные процессы, нами не обнаружено существенной активации начальной фазы ПОЛ. Напротив, при проведении курса лучевой терапии отмечалось стойкое снижение уровня первичных продуктов перекисаации (ДК) в плазме крови больных в течение всего курса лучевой терапии: к окончанию курса он снизился в 1,4 раза по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$). Сходные, но менее выраженные изменения содержания ДК наблюдались и в эритроцитах больных, однако изменения были недостоверны. Что касается содержания вторичных продуктов перекисаации (МДА) в плазме крови больных, то к середине курса лучевой терапии отмечался существенный подъем их уровня на 26–35 % ($p<0,05$), который удерживался в этих пределах до конца лечения. Изменения уровня МДА в эритроцитах этих же больных носили иной характер: в середине курса отмечалась выраженная тенденция к снижению показателей (на 12–15 % по сравнению с первоначальным уровнем), а затем их содержание восстанавливалось до исходного уровня (табл. 1).

Как и при биохимических исследованиях, исходные параметры хемилюминесценции характеризовались достоверным повышением в 1,3–1,5 раза по сравнению с таковыми в контроле (табл. 2).

В течение первого этапа лучевой терапии значения $I_{\text{макс}}$, отражающие начальное количество молекул – индукторов свечения, достоверно возрастали у всех пациентов. Во второй половине курса данный показатель снижался у всех пациентов и к окончанию облучения достигал исходных значений.

Таблица 2. Показатели хемилюминесценции в сыворотке крови больных раком легкого ($n=136$) в ходе проведения курса лучевой терапии ($x \pm Sx$)

Показатель, имп/с	Контроль ($n=20$)	Начало курса	Середина курса	Завершение курса
$I_{\text{макс}}$	2937±258	4405±489*	6102±574*	4521±428*
I_k	521±54	736±82*	810±75*	883±96*
E_i	1685±240	2190±226	30665±340*	2271±214

чительно – на 10 %, а в процессе дальнейшего проведения курса лучевой терапии повышение показателя становилось достоверным (на 20 %).

Светосумма E_i , характеризующая не только активность ПОЛ, но и в какой-то мере состояние неферментативного звена антиоксидантной защиты, резко увеличивалась в первой половине курса лучевой терапии, а к окончанию его снижалась до исходного уровня.

Анализ полученных данных показал, что проведение курса лучевой терапии начиналось уже в условиях существенной интенсификации перекисных процессов, что свидетельствовало о наличии у больных синдрома перекисаации. То есть злокачественная опухоль сама по себе является индуктором метаболических нарушений гомеостаза, и проведение противоопухолевого лечения с использованием достаточно агрессивных воздействий, которые могут являться индукторами окислительного стресса, чревато не только усилением уже имеющихся функциональных и структурных нарушений, но может также привести к негативным сдвигам в работе всех систем организма.

Действие дополнительного повреждающего фактора в виде курса лучевой терапии приводило в середине курса к снижению уровня ДК, что, по-видимому, было связано с истощением в клеточных мембранах резервов полиненасыщенных жирных кислот, которые являются субстратом для образования молекул ДК.

Существенная активация ПОЛ способствовала развитию значительных мембранодеструктивных нарушений, на что указывал факт снижения содержания МДА в эритроци-

тах в середині курсу на фоні його збільшення в плазмі крові. Колебання рівня МДА в плазмі крові корреливали з достовірним збільшенням $I_{\text{макс}}$ в середині курсу. Цей показник характеризує початкове кількість молекул – індукторів хемілюмінесценції, в число яких входять гідроперекиси і МДА.

Зміни показників $I_{\text{к}}$ і $E_{\text{п}}$, які характеризують сукупність антиоксидантних факторів, здатних нивелювати індукційну перекисну хемілюмінесценцію, свідчували про зниження в певній ступені у цих хворих антиоксидантного потенціалу організму. Особливо характерним було різке збільшення світосуми у хворих раком легкого в ході проведеного променевого лікування, що свідчувало також про наростання синдрому перекисидации.

Отримані дані в певній ступені збігаються з даними інших авторів, які вказують на збільшення спонтанної хемілюмінесценції сироватки крові при облученні хворих раком легкого, шийки матки, шлунка, кардії [6, 7].

Вивчення динаміки синдрому перекисидации у хворих раком легкого при променевої терапії

Список литературы

1. Шелякина Т.В., Караблина М.В. Организационные формы профилактики рака легкого. Рос. онкол. журн. 1997; 1: 56–58.
2. Казанова Г.В., Байкова В.Н., Думбрайс К.О. Изменение показателей перекисного окисления липидов в процессе лечения детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Вопр. онкологии 1997; 43, 4: 453–456.
3. Скорняков В.И., Кожемякин Л.А., Смирнов В.В. Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой. Лаб. дело 1988; 8: 14–16.
4. Малоновский диальдегид. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999: 100–101.
5. Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.М. Методические основы использования хемілюмінесценції. Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 147–352.
6. Kumagai Y., Lee S., Yamanushi T. Serum antioxidant of lung and stomach cancer patients. Cancer Lett. 1998; 17: 145–149.
7. Савина Е.В., Слонимская Е.М., Кондакова И.В. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком молочной железы. Рос. онкол. журн. 2001; 1: 20–22.

СИНДРОМ ПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

В.В. Мясоедов, В.П. Старенький, М.К. Адейшвили-Сиромятникова

Перед початком променевої терапії у хворих на немілноклітинний рак легені II–III стадії було визначено підвищений вміст продуктів ліпопероксидації (дієнових кон'югат і малонового діальдегіду) в крові, а також посилення інтенсивності хемілюмінесценції (ХЛ) сироватки крові. В ході проведення променевої терапії зміни рівня перекисних продуктів у плазмі крові та еритроцитах мали різну спрямованість, а інтенсивність хемілюмінесценції посилювалась в середині курсу променевої терапії і поверталась до початкового рівня після його закінчення.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, хемілюмінесценція, рак легені, променева терапія.

PEROXIDATION SYNDROME IN LUNG CANCER PATIENTS DURING RADIOTHERAPY

V.V. Myasoedov, V.P. Starenkiy, M.K. Adeyshvili-Syromyatnikova

Before beginning of the radiotherapy higher level of blood lipid peroxidation products and serum chemoluminescence intensify strengthening were revealed in lung cancer patients. During radiotherapy lipid peroxidation products levels change in blood had different trend in the plasma and erythrocytes and midst treatment stimulated chemoluminescence returned to primary level after radiotherapy course.

Key words: lipid peroxidation, chemoluminescence, lung cancer, radiotherapy.

Поступила 27.12.04

ПЕДІАТРІЯ

ІМУНОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛІХЕНОЇДНОЇ ФОРМИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

В.А. Клименко, І.В. Сорокіна

Харківський державний медичний університет

Надана імуноморфологічна характеристика ліхеноїдної форми atopічного дерматиту у дітей віком 10–16 років. Визначена кількість головних клонів імунних клітин (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE та C-3 фракції комплементу) у лімфомакрофагальних інфільтратах шкіри.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, ліхеноїдна форма, шкіра, імуноморфологія.

Проблема atopічного дерматиту є актуальною проблемою сучасної педіатрії у зв'язку з великою розповсюдженістю захворювання, зростанням тяжкості перебігу хвороби, недостатньою ефективністю загальноприйнятої терапії, суттєвим впливом на «якість життя» дитини [1, 2]. При atopічному дерматиті імунопатологічний процес первинно починається в шкірі, де відбуваються процеси розпізнавання антигену, його захвату та процесингу, а зміни в системному імунітеті – вторинні. Після системної відповіді на антиген знов-таки в шкіру повертаються імунокомпетентні клітини (завдяки homing-ефекту) і формують вогнища ураження при atopічному дерматиті [3, 4]. Таким чином, для діагностики, об'єктивізації оцінки стану та з'ясування патогенезу atopічного дерматиту першочергове значення має встановлення імуноморфологічних змін у шкірі.

Метою даної роботи було встановлення імуноморфологічних відмінностей ліхеноїдної форми atopічного дерматиту у дітей. Це найбільш важка клінічна форма захворювання, характеризується необоротністю і несприятливим прогнозом. Подане дослідження є фрагментом наукової роботи, що проводиться кафедрою дитячих хвороб у співробітництві з кафедрою патологічної анатомії по створенню стандартизованих протоколів діагностики atopічного дерматиту у дітей.

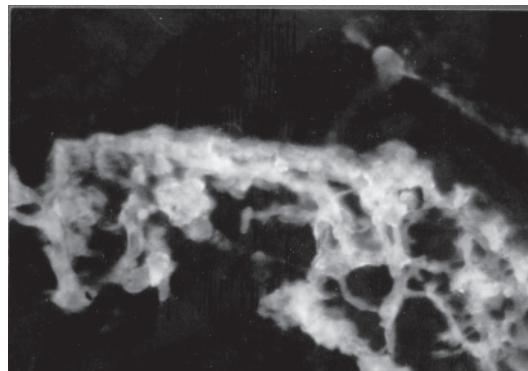
Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 14 хворих на ліхеноїдну форму atopічного дерматиту віком від 8 до 16 років, що перебували на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ № 1 м. Харкова. При верифікації діагнозу застосовували діагностичні критерії Hanifin, Rajka [5] і класифіка-

цію, створену на основі рекомендацій О.І. Ласиці та Російського консенсусу з atopічного дерматиту (2000) [1, 6]. Для об'єктивізації оцінки стан хворого оцінювали за шкалою SCORAD. У хворих отримані біоптати шкіри з вогнищ ураження шляхом обережної пункційної біопсії голками UNICUT (діам. від 1,6 мм) фірми C.R.BARD, INK (США). Контрольне дослідження проведено на двох біоптатах шкіри, отриманих у дітей без клінічних ознак atopії. Шматочки шкіри фіксували в 10% -вому нейтральному формаліні, заливали в целоїдин-парафін, після спиртового проведення виготовляли зрізи товщиною 5–6 мкм. Зрізи досліджували гістологічними методами: фарбували гематоксиліном і еозином, 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), ДНП – реакцією Фельгена–Россенбека (контроль – гідроз з HCl) [7, 8]. Імуноморфологічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм непрямым методом Кунса за методикою Brozman (1979) [9]. Імунні клітини диференціювали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до різних типів клітин фірми Novocastrol 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 диференціюванню 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. Ліхеноїдна форма atopічного дерматиту характеризується вираженими гіперкератозом, паракератозом і акантозом. В епідермісі виявляється зернистий шар нерівномірної товщини, переривчастий, відсутній у зонах паракератозу. На іншому протязі зернистий шар представлений 1–5 рядами витягнутих по довжині і здавлених по вертикалі клітин овальної форми з дрібними глибокими кератогіаліну і помірно піронінофільною цитоплазмою. Шипоподібний шар нерівномірно стовщений. Цитоплазма клітин злегка базофільна, помірно/яскраво піронінофільна, зерниста, вакуолізована. Ядра округлі або довгасті, місцями з явищами пікнозу. Очагово виражений спонгіоз з везикуляцією. Клітини базального шару кубічні, з помірно еозинофільною цитоплазмою. Серед клітин епідермісу відзначаються великі клітини Лангерганса, що експресують IgE, С-3 фракцію комплементу і HLA-Dr. Експресія HLA-Dr антигену відзначається в 2/3 препаратів цієї групи. Зрідка серед епітеліоцитів відзначаються CD8-лімфоцити, частіше CD4-лімфоцити. Базальна мембрана епідермісу нерівномірної товщини. У місцях потовщення виявляється яскрава ШИК-позитивна реакція. Судини дерми розширені, ендотелій набряклий, розташований на базальній мембрані, що стовщена внаслідок відкладення на ній імунних комплексів, що містять IgE і С-3 фракцію комплементу. Відкладення імунних комплексів, що містять IgE на базальній мембрані епідермісу в шкірі хворого на ліхеноїдну форму atopічного дерматиту, представлено на рисунку.

В колагенових волокнах дерми виявляються явища мукоїдного, фібриноїдного набрякання і фібриноїдного некрозу. Еластичні волокна місцями стоншені, місцями нерівномірно потовщені. Рясна лімфоплазмодитарно-макрофагальна інфільтрація з домішкою еозинофілів виявляється переважно в периваскулярних просторах дерми. Звертало на себе увагу переважання популяції CD4-лім-



Відкладення імунних комплексів, що містять IgE на базальній мембрані епідермісу в шкірі хворого на ліхеноїдну форму atopічного дерматиту. Непрямий метод Кунса з МКА к IgE, х 600

фоцитів. Серед плазмоцитів виявлялися одиничні клітини-продуценти IgE. Було визначено відносну кількість основних клонів імунних клітин у лімфоплазмодитарно-макрофагальних інфільтраціях шкіри хворих (у полі зору, х 400, у перерахуванні на 100 клітин): $CD4=48,0\pm6,0$; $CD8=13,0\pm2,0$; відношення $CD4 : CD8=3,6\pm0,5$; $CD16=4,0\pm1,0$; $HLA-DR=1,8\pm0,3$; плазматичні клітини $IgE=0,9\pm0,08$; С-3-фракція комплементу $=1,5\pm0,6$.

Таким чином, імуноморфологічне дослідження біопатів дозволило встановити якісні та кількісні відмінності найбільш тяжкої форми АД – ліхеноїдної.

Висновки

1. Для ліхеноїдної форми atopічного дерматиту характерні виражені імунопатологічні процеси: посилення експресії HLA-Dr; збільшення кількості CD4 і плазмобластів з IgE як у складі запальної інфільтрації, так і серед епітеліоцитів; різке зменшення популяцій CD8 і CD16; відкладення імунних комплексів, що містять IgE і С-3 фракцію комплементу на базальних мембранах судин і епідермодермальній базальній мембрані.

2. Особливістю місцевих імунних реакцій і розвитком імунопатологічних змін у шкірі зумовлені гістологічні зміни в шкірі: дисординація процесів проліферації і диференціації епітеліоцитів епідермісу з порушенням у них метаболічних процесів, осередкова дезорганізація волокнистих сполучнотканинних структур у дермі.

Список літератури

1. Ласиця О.І. Основні положення щодо діагностики і лікування atopічного дерматиту: Матеріали до консенсусу «Діагностика і лікування atopічного дерматиту». К., 2000. 10 с.
2. Солошенко Э.Н. Состояние проблемы аллергических заболеваний кожи в Украине. Журн. дерматол. и венерол. 2000; 1 (9): 49–53.
3. Drannik G. Immune pathogenesis of atopic dermatitis. Modern trends in allergy and clinical immunology. EAACI – summer course. Ukraine, 2001: 215–223.

4. Novak N., Bieber T. The skin as a target for allergic diseases. *Allergy* 2000; 55: 103–107.
5. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol. Venerol.* 1980; 92, 1: 44–47.
6. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Науч.-практ. программа Союза педиатров России. Руководитель программы А.А. Баранов. М., 2000. 76 с.
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. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu. *Čs. Patol.* 1979; 15, 4: 215–220.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

В.А. Клименко, И.В. Сорокина

Представлена иммуноморфологическая характеристика лихеноидной формы атопического дерматита у детей в возрасте 10–16 лет. 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.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, лихеноидная форма, кожа, иммуноморфология.

THE IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF LICHENOID FORM OF ATOPIC DERMATITIS AT CHILDREN

V.A. Klimenko, I.V. Sorokina

The immunomorphological characteristic of lichenoid form of atopic dermatitis at children in the age of from 10 till 16 years is submitted. 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, lichenoid form, skin, immunomorphology.

Поступила 16.09.04

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец, И.Л. Дикий

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные о перспективах использования липосомальных форм препаратов при лечении бронхиальной астмы у детей. Показано преимущество липосомальных форм препаратов над другими формами фармакологических препаратов, используемых для лечения данного заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, перенос лекарственных средств, липосомальные формы препаратов.

Использование у детей, больных бронхиальной астмой (БА), лекарственных препаратов ограничено из-за низкой фармакокинетической и фармакодинамической активности, высокой токсичности, значительных системных побочных эффектов в организме ребенка, отсутствия целенаправленного транспорта в бронхолегочную систему, а также особенностей строения клеточных структур бронхов, обладающих избирательной проницаемостью для основных групп препаратов, предлагаемых Международным консенсусом в ка-

честве базисной терапии БА у детей [1–4]. Избирательная проницаемость клеточных мембран бронхолегочных структур уменьшает возможность проникновения лекарственных препаратов в цитоплазму клеток, что уменьшает или нивелирует их терапевтическое действие, усиливая при этом проявление побочных эффектов. Часто возникает необходимость, особенно при тяжелом течении БА у детей, вводить лекарственные препараты в дозах, превышающих необходимые, а это влечет за собой развитие побочных эффектов в

виде аллергических реакций и тахофилаксии, что усугубляет тяжесть течения заболевания и его прогноз [5–7].

В последние годы в лечении бронхолегочной патологии успешно используются липосомальные формы препаратов, которые по химическому составу близки к естественным мембранам клеток, способны целенаправленно транспортироваться в организме, исключая побочные действия на остальные органы и системы, что особенно актуально при лечении респираторных аллергозов у детей [7–10].

Липосомы представляют собой искусственно создаваемые везикулы из липидных слоев, близкие по ряду характеристик к природным клеточным мембранам. Основой для их образования, как правило, является лецитин (дипальмитоилфосфатидилхолин), обеспечивающий получение достаточно устойчивых липосом. В зависимости от количества слоев различают монослойные (бислойные) и мультислойные (многослойные) липосомы, в которых каждый бислой разделен водной фазой [7, 9, 11, 12].

В основе теоретических разработок по получению липосом лежит известное свойство липидов спонтанно набухать и образовывать жидкокристаллические структуры в присутствии большого количества воды или солевых растворов. В липосому может быть включено практически любое соединение (глюкокортикостероиды, β -агонисты, пролонгированные формы теофиллина, кромогликат и недокромил натрия, антибиотики и др.) [9, 12–14]. Водорастворимые препараты попадают в водную внутреннюю фазу липосом, а липофильные соединения оказываются включенными в бислойную мембрану. Наличие липидной мембраны предохраняет включенное в липосому лекарственное вещество от преждевременной дезактивации под действием ферментов сыворотки крови и тканевых транссудатов. Кроме того, липосомы обладают уникальной способностью внутриклеточной доставки лекарственных препаратов, что может осуществляться благодаря слиянию липосомы с клеточной мембраной (при этом ее липидные компоненты встраиваются в мембрану) либо при захвате липосом клетками вследствие фагоцитоза. При последнем деградация липидной оболочки начинается уже в эндосомальных, до ее попадания в лизосомы [5, 10, 13, 15, 16]. Таким образом обеспечивается выход инкапсулированного в липосомах препарата в клеточную цитоплазму. Это открывает перспективы повышения эффективности и пролонгации терапевтического действия препарата при одновременном снижении его дозы и побочных эффектов [11, 14, 15, 17].

Взаимодействие липосом с клеточными структурами органов и систем имеет следующие механизмы: адсорбция липосом на поверхности клеток слизистой бронхолегочной системы, проникновение через поры клеточной мембраны, перенос или обмен фосфолипидов между липосомальной и плазматической мембранами, взаимодействие с поверхностными рецепторами клеток, трансформация липосом (с размыканием липидных мембран) при контакте с клеточными структурами. Механизм проникновения липосом в клетку определяется их размером и физическими свойствами, которые зависят от химической природы компонентов липидного бислоя, а также от технологии получения. Малые по размеру везикулы (25–40 нм) могут проникать через поры клеточной мембраны, что невозможно для мультислойных и мультивезикулярных липосом размером более 100 нм. Малые липосомы эндоцитируются в незначительном количестве, тогда как для крупных везикул эндоцитоз представляет один из существенных путей попадания в клетку. Он более характерен для активно фагоцитирующих клеток – альвеолярных макрофагов [5, 8, 14, 18, 19].

Основными факторами, влияющими на физико-химические свойства получаемых липосом, являются структура и степень чистоты липидов, включение в состав липидов холестерина, обуславливающего большую жесткость структуры их компонентов, несущих заряд; соблюдение определенного температурного режима на всех стадиях получения липосом, присутствие в среде двух-, трех- или поливалентных металлов; pH и ионная сила водно-эмульсионной среды [16–18].

Большое значение для взаимодействия липосом с клеточной поверхностью имеет состав фосфолипидов, из которых они синтезированы. На наш взгляд, одним из подходов повышения тропности липосом к клеткам-мишеням является то, что плазматические клеточные мембраны содержат рецепторы, способные узнавать терминальные углеводные остатки гликопротеидов. Проведенные нами исследования показали, что наибольший захват липосом клеточными структурами достигается при формировании липосом из фосфолипидов и ганглиозидов органов-мишеней, в том числе из бронхолегочной системы. Такие липосомы получили название «аутологичных». Использование аутологичных липосом обеспечивает их более оптимальное взаимодействие с цитоплазматическими мембранами клеток-резидентов воспаления (макрофагов, базофилов, тромбоцитов, эозинофилов, лимфоцитов) при БА у детей, что приводит как к их стабилиза-

ции, так и к уменьшению воспалительного процесса в бронхах [10, 12, 13, 15].

Преимущество аутологичных липосом перед традиционно используемыми носителями из яичного или соевого лецитина заключается также в особенностях их физико-химических свойств. Так, из литературы известно, что липосомы, полученные из яичного лецитина («жидкий состав»), хуже удерживаются легкими, чем липосомы, сформированные из «твердых» фосфолипидов – дистериолфосфатидилхолина и дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ). Последний является основным фосфолипидом клеточных мембран легочной ткани. Температура фазового перехода ДПФХ составляет 34 °С, то есть приближается к температуре тела человека, тогда как температура фазового перехода яичного лецитина – 8 °С. По нашему мнению, это обеспечивает большую эффективность носителей из легочной ткани при БА у детей [7, 9, 12, 13, 15].

Авторы [7, 9, 11] показали, что фосфолипидные липосомы не являются биологически инертным материалом и при введении в организм могут давать различные биологические эффекты. Так, при БА суспензии фосфолипидов проявляют значительные противокашлевые и бронхолитические свойства, превосходящие таковые многих известных препаратов (либексина, муколитина, бромгексина, лазорвана и др.). Установлено, что липосомы, состоящие из фосфолипидов, являются биоантиоксидантными. Авторы [10, 13], изучая влияние липосом при гипоксических состояниях различной этиологии, показали, что повышение резистентности организма к развивающейся тканевой гипоксии при использовании липосом связано с ингибированием процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) за счет экзогенного вводимого фосфатидилхолина, обладающего антиоксидантными свойствами. Ингаляционное применение фосфолипидных липосом у детей, больных БА, значительно снижает явления отека слизистой бронхов и альтеративные изменения, подавляет рост условно-патогенной микрофлоры, что позволяет рассматривать липосомальные препараты как перспективные самостоятельные противовоспалительные препараты [7, 10, 11, 13].

Особый интерес представляет проблема целенаправленного транспорта лекарственных препаратов, включенных в липосомальную форму. Для направленного транспорта лекарственных веществ в липосомах определяющее значение имеет их избирательное накопление в различных органах и тканях после того или иного способа введения. Примерно 50–80 % липосом после внутривенно-

го введения в течение 20–40 мин поглощаются клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров, прежде всего купферовскими клетками и гепатоцитами печени. В эффективности захвата липосом играют роль их липидная композиция, поверхностный заряд и размеры. Так, мелкие однослойные липосомы находятся в кровеносном русле в 5–8 раз дольше, чем многослойные или большие однослойные [7, 9, 12, 14, 18].

Наиболее оптимальным при БА, на наш взгляд, является ингаляционное введение липосомальных форм препаратов. При ингаляционном введении липосомы скапливаются в местах наибольшего повреждения слизистой бронхиального дерева, обеспечивая действие препаратов преимущественно в зоне поражения и дозированного высвобождения включенных в липосому лекарственных препаратов. Одновременно липосомы, не имеющие контакта с поврежденной слизистой бронхиального дерева, сохраняют свою стабильность и являются свободным «депо» введенных лекарственных препаратов, обеспечивая пролонгированный эффект с поддержанием определенной концентрации препаратов в бронхолегочной системе. Введенные ингаляционным путем липосомы доставляются в легкие с помощью альвеолярных макрофагов, стимулируют их фагоцитарную активность, модулируют иммунологический ответ, не изменяют состав жирных кислот, не обладают аллергенным и токсическим действием [7, 9, 12, 15].

Важным свойством липосом при ингаляционном введении является способность улучшать показатели функции внешнего дыхания (ФВД), увеличивать диффузионную способность легких. Восстановление этих показателей может быть связано с нормализацией газового состава артериализированной крови, улучшением оксигенации ткани, кислотно-щелочного состояния, антиоксидантным, детоксикационным и муколитическим эффектом фосфолипидных липосом [10, 13, 14, 18].

Нами в комплексной терапии БА у детей в возрасте от 3 до 15 лет использовался эктерицидный раствор липосомального препарата «Липин» ингаляционно у 65 детей, контрольную группу составили 66 детей, больных БА, получавших базисную терапию, разработанную экспертной группой Международного консенсуса по БА.

Ингаляционное использование эктерицидного раствора липина с помощью ультразвукового ингалятора в дозе 5–10 мг/кг на одну ингаляцию 3 раза в день в течение 10–12 дней приводило к быстрому снятию бронхообструкции, нормализации микробиоцено-

за, улучшению оксигенации тканей, уменьшению гипоксии, усилению муколитического эффекта, улучшению общего состояния и сокращению продолжительности лечения в среднем в 1,5–2,0 раза. Ингаляционное применение эктерицидного раствора липина приводило также к нормализации парциального давления кислорода и рН крови, урежению приступов удушья и значительному снижению использования β_2 -агонистов как короткого, так и пролонгированного действия, а также препаратов метилксантинового ряда.

После ингаляции эктерицидным раствором липина улучшались показатели ФВД: снижалась частота дыхания, увеличивались дыхательный объем (на 25–30 %; $p < 0,05$), форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (на 45,8–51,2; $p < 0,05$). К окончанию лечения (12-е сутки) эти величины приближались к нормальным или практически не отличались от них, что свидетельствует о проходимости мелких и средних бронхов. У детей контрольной группы, больных БА, не получавших эктерицидный раствор липина, показатели ФВД улучшались медленно и к окончанию курса лечения оставались низкими по сравнению с таковыми в группе больных, получавших ингаляции липина [12–14].

Согласно литературным данным применение других лекарственных препаратов в липосомальной форме, таких как β_2 -агонисты (H_3 -тербуталин, альбутерол и др.) показало, что с их помощью можно не только получить более выраженную бронходилатацию, но и добиться точного контроля над продолжительностью действия в легких данных препаратов и снивелировать возможные кардиоваскулярные эффекты β_2 -агони-

стов. Ингаляционное использование липосомальной формы фенотерола снижало его токсичность приблизительно в 15 раз. Ингаляционное использование липосомальной формы гидрокортизона делает возможным внутриклеточную его доставку, что приводит к уменьшению дозы гидрокортизона и сводит к минимуму системные побочные реакции [17].

Таким образом, результаты проведенных нами исследований и исследования других авторов свидетельствуют о перспективности использования лекарственных препаратов в липосомальных формах. Они нетоксичны, лишены антигенных свойств, легко утилизируются в организме, обладают противовоспалительными, антигипоксическими свойствами, оказывают антиоксидантное действие, способствуют устранению бронхообструкции, увеличивают альвеолярную вентиляцию, скорость диффузии кислорода через биологические мембраны, улучшают мукоцилиарный транспорт и снижают кашлевой рефлекс, повышают чувствительность и селективность адренорецепторов в результате восстановления истощенного фосфатидилхолина в плазматических мембранах клеток дыхательных путей. Липосомальные формы препаратов создают пролонгированное высвобождение эктерицидов, создавая определенную концентрацию в бронхолегочной системе, что облегчает внутриклеточную доставку. Липосомы используются для предотвращения местного раздражения легочной ткани, снижения токсичности лекарственных веществ, что в совокупности проявляется в снижении системного действия и повышении лекарственной эффективности применяемых препаратов.

Список литературы

1. Антонов В.Ф., Князев Ю.А., Машковский Ю.Ш. Использование в клинической медицине липосомальных форм лекарственных препаратов. Сов. медицина 1983; 5: 59–63.
2. Бекренева В.Ю., Лоцакова Л.В., Крайз Б.О. Использование повышенного захвата липосом из липидов клеток-мишеней в химиотерапии экспериментальных опухолей животных. Направленный транспорт и иммобилизация биологически активных препаратов для клинической практики. К., 1984: 4–5.
3. Давиденкова Е.Ф., Терновой Н.К., Розенберг О.А. Зависимость пролонгации противовоспалительной активности гидрокортизона в липосоме от их липидного состава при экспериментальном артрите. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1984; 6: 656–658.
4. Морголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. М., 1986. 120 с.
5. Мельникова С.К., Беляев К.Т. Биологические мембранные конструкции. М., 1988: 5–8.
6. Кобринский Г.Д. Липосомы-транспортёры лекарств. Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Медицина». М., 1989; 2: 27–32.
7. Современные методы фармакотерапии хронического тонзиллита: Метод. рекомендации. Сост. И.Л. Дикий, В.Д. Яковенко, В.Ф. Филатов, В.И. Чуешов, В.Г. Чернуский. К.: РМК МЗ УССР, 1990. 25 с.
8. Брагинский С.А., Зубаренко А.В., Лишков В.К. Особенности течения гипоксического состояния при введении липосом. Доклады АН СССР 1986; 291, 4: 1022–1024.
9. Технологические основы получения и перспективы клинического применения липосом: Метод. рекомендации. Сост. И.Л. Дикий, Л.С. Стрельников, В.И. Чуешов, В.Д. Яковенко, А.Д. Базавлук, В.Г. Чернуский. К.: РМК МЗ УССР, 1989. 25 с.
10. Мельникова Л.П., Крейнс В.М., Мельникова В.М., Гладиштейн А.И. Влияние фосфатидилхолинхолестериновых липосом на рост некоторых бактериальных культур. Антибиотики и химиотерапия 1992; 1: 14–17.

11. Березовская Л.Н., Грязнова Н.С. Проблемы создания липосомальных лекарственных форм антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия 1990; 10: 31–35.
12. Сыновец О.А., Лапшин Д.Е., Руденко Ю.В. О перспективах использования липосом в медицинской практике. Врач. дело 1991; 6: 16–18.
13. Новикова Р.И., Черный В.И., Стефанов А.В., Ахланова Ю.И. Липосомы в комплексном лечении больных с хроническим обструктивным бронхитом. Тер. архив 1993; 3: 40–43.
14. Гуляев А.Е., Кивман Г.Я. Исследование липосом в качестве средств доставки антибиотиков во внутриклеточную среду организма и в очаг инфекционного воспаления. Клини.-фармацевт. журн. 1994; 9; 12–14.
15. Молочная С.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения липосом с гидрокортизоном в лечении бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 1994. 25 с.
16. Чернуский В.Г., Филимонова Н.И., Дикий И.Л. Фармакотерапевтическая эффективность препарата «Эграсом» при экспериментальной бронхиальной астме у морских свинок. «Лекарства – человеку»: Междунар. сб. научн. тр. по созданию и апробации новых лекарственных средств. Т. II. Харьков, 1996: 353–354.
17. Просолова Н.И., Агранат В.З., Балюра А.В. Применение липосом в лечении бронхиальной астмы. Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. М., 1995: 105.
18. Дикий И.Л., Чернуский В.Г., Филимонова Н.И., Дикая Е.М. Комплексное применение липина и антибиотиков ингаляционно при лечении инфекционно-аллергической бронхиальной астмы у детей. Тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. «Идеи И.И. Мечникова и развитие современного естествознания». Харьков, 1995: 103.
19. Прицпа И.В., Ландышев Ю.С. Влияние липосомальной формы гидрокортизона на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных стероидозависимой бронхиальной астмой. Тер. архив 1997; 69, 3: 39–42.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

В.Г. Чернуський, Ю.В. Одинець, І.Л. Дикий

Наведені дані про перспективи застосування ліпосомальних форм препаратів при лікуванні бронхіальної астми у дітей. Показана перевага ліпосомальних форм препаратів над іншими формами фармакологічних препаратів, які застосовуються при лікуванні даного захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, лікування, перенос лікарських засобів, ліпосомальні форми препаратів.

PERSPECTIVES OF LIPOSOMAL FORMS OF DRUGS USAGE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V.G. Chernuskiy, Yu.V. Odinets, I.L. Dikiy

Data about perspectives of liposomal preparations use in a treatment of bronchial asthma in children is presented in this article. There was pointed the preference of liposomal forms over other forms of pharmacologic preparations used in the treatment of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, treatment, transportation of drugs, liposomal forms of preparations.

Поступила 27.08.04

ГОНАДОТРОПНА ФУНКЦІЯ ГІПОФІЗУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ЗАТРИМКОЮ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ, ЯКІ ВИХОВУЮТЬСЯ В РІЗНИХ ТИПАХ СІМЕЙ

В.В. Перевозчиков

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, м. Харків

Проведено вивчення гонадотропної функції гіпофізу у 175 дівчат-підлітків 13–18 років з затримкою статевого розвитку (ЗСР), які виховуються в різних типах сімей. Зроблено висновок, що у дівчат з ЗСР із сімей соціального ризику до 16–18 років спостерігається «дозрівання» функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарного комплексу. В той же час у пацієток із повних благополучних сімей відсутня позитивна динаміка показників гонадотропної функції гіпофізу.

Ключові слова: дівчата-підлітки, затримка статевого розвитку, гонадотропна функція гіпофізу, сім'ї соціального ризику.

Затримка статевого розвитку (ЗСР) – складне поліетіологічне захворювання, яке може формуватися під впливом негативних екзогенних і ендогенних чинників. Найбільш поширеною формою цієї патології статевого розвитку є ЗСР, що пов'язана з функціональними порушеннями в системі гіпофіз–яєчники [1].

Останнім часом все частіше з'являються повідомлення про те, що причиною функціональної недостатності репродуктивної системи може бути повторювана стресова ситуація. Негативне емоційне збудження може перейти до застійної стаціонарної форми та зберігатися в центральній нервовій системі навіть після усунення конфлікту [2–5].

За даними епідеміологічного дослідження, у неповних і деструктивних сім'ях гінекологічні розлади у дівчат спостерігаються значно частіше, ніж у повних благополучних родинах. Майже кожна третя дівчина із ЗСР виховується в сім'ях соціального ризику, що в 1,5 рази перевищує цей показник серед їх перевесниць із повних сімей [6]. Обстеження виявило, що загальною і найбільш характерною рисою психологічного стану хворих на ЗСР із сімей соціального ризику була значна частота високої особистої і ситуативної тривожності, що є відображенням високого психоемоційного напруження, близького за своїми характеристиками до хронічного психоемоційного стресу [7].

Вважається, що хронічний психоемоційний стрес викликає тимчасовий дефіцит гонадотропних гормонів, тобто вторинний гіпогонадотропний гіпогонадізм [8, 9]. Традиційною є думка про те, що при ЗСР центрального генезу вміст гонадотропнів знижений, і це дотепер використовується як основний диференціально-діагностичний критерій пе-

риферичних і центральних варіантів даної патології [10]. Встановлено, що навіть при дисгенезії гонад вміст у крові лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) може не відрізнятися від подібних показників у здорових або хворих з первинним ураженням центральних механізмів регуляції [4, 11, 12].

Подальші дослідження у даному напрямку сприятимуть поглибленню існуючих уявлень про патогенез ЗСР, а своєчасна діагностика і патогенетично обґрунтоване лікування дозволять запобігати переходу функціональних порушень в органічні, тим самим створювати умови для повноцінного розвитку репродуктивної системи і реалізації генеративної функції.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей гонадотропної активності гіпофізу у дівчат-підлітків з ЗСР центрального генезу, які виховуються в різних типах сімей.

Матеріал і методи. Обстежено 175 дівчат-підлітків 13–18 років із ЗСР центрального генезу. Обстежені пацієнтки були розподілені на дві групи: 1-ша – 83 дівчини, які виховуються в умовах повної благополучної сім'ї; 2-га – 92 дівчини із сімей соціального ризику (неповної сім'ї, сім'ї, де один з батьків зловживає алкоголем чи мають місце постійні конфлікти між членами родини). В якості контролю були використані дані гормонального обстеження 40 дівчат 13–17 років з регулярним менструальним циклом. Рівні ЛГ і ФСГ у сироватці крові визначали о 8 год 30 хв імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Humanreader» (Німеччина). Вірогідність розбіжностей отриманих результатів визначали із використанням кутового перетворення Фішера ф.

Результати та їх обговорення. У групі контролю вміст ЛГ у здорових дівчат в першій половині менструального циклу складав (3,0–11,0) мМО/л, у середньому – (5,6±0,8) мМО/л. Вміст ФСГ в крові коливався в межах (3,0–9,0) мМО/л, середній рівень – (5,5±0,4) мМО/л (таблиця).

Вміст гонадотропних гормонів у крові дівчат із різних типів сімей (M±m)

Гормони	Контроль	Хворі 13–14 років		Хворі 15–18 років	
		1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
ЛГ, мМО/л	5,6±0,8	5,95±0,92	5,25±0,80	7,03±1,12	6,75±0,51
ФСГ, мМО/л	5,5±0,4	6,28±0,76	5,58±0,75	6,10±0,62	5,80±0,49
ЛГ/ФСГ	1,5±0,4	1,46±0,19	1,24±0,22	1,58±0,24	1,52±0,18

Як видно з наведеної таблиці, середні показники обох гонадотропнів не залежали від віку хворих і умов їх мікросоціального оточення та в середньому не відрізнялись від контрольних. Коливання індивідуальних рівнів ЛГ і ФСГ у обстежених пацієнток із ЗСР із обох груп були більш виражені, ніж у контролі, – від слідів гормонів до значень, що перевищують овуляторний пік у дорослих жінок.

Вивчення показників ЛГ, ФСГ у крові та їх співвідношення у хворих 1-ї та 2-ї груп дозволило виділити чотири варіанти гонадотропної функції гіпофізу: нормо-, гіпо-, гіпер- і дисгонадотропінемію. При нормогонадотропній формі ЛГ, ФСГ і співвідношення ЛГ/ФСГ залишались у межах вікової норми, при гіпогонадотропній – рівень обох гонадотропнів був зниженим, при гіпергонадотропній – виявлялось підвищення рівнів обох гонадотропнів, для дисгонадотропної форми характерними були різноспрямовані зміни ЛГ і ФСГ, а співвідношення ЛГ/ФСГ виходило за межі нормальних вікових показників.

При аналізі гонадотропної функції гіпофізу виявлено, що практично у половини хворих із ЗСР, незалежно від умов виховання, реєструється нормогонадотропна форма патології. Не можна виключити, що в цих випадках знижена біологічна активність гонадотропнів чи порушена довга петля зв'язку між яєчниками і гіпоталамо-гіпофізарною системою. Гіпогонадотропінемія більш ніж у 2,5 рази частіше реєструвалась у дівчат із повних благополучних сімей, ніж у групі пацієнток із сімей соціального ризику (14,5 і

5,4 % відповідно; $p=0,02$). Гіпергонадотропна і дисгонадотропна форми ЗСР в обох групах виявлялась з однаковою частотою.

Як показали результати дослідження, в 1-й групі нормогонадотропінемія спостерігалась більш ніж у половини обстежених 13–15 років, її частота достовірно знижувалась з

59,6 % в 13–15 років до 32,3 % в 16–18 років, $p<0,01$. У 2-й групі спостерігалась зворотна динаміка – у 13–15 років нормогонадотропінемію мала кожна третя дівчина, до 16–18 років її частота зростала вдвічі (з 31,6 до 62,9 %; $p<0,001$). Гіпогонадотропна форма ЗСР в чотири рази частіше спостерігалась тільки у хворих 16–18 років 1-ї групи в порівнянні з їх перевесницями із 2-ї групи.

Частота дисгонадотропінемії в 13–15 років не мала вірогідних відмінностей між групами, однак якщо у дівчат із благополучних сімей не виявлено вікової динаміки обох варіантів цього типу гонадотропної дисфункції, то в групі хворих із сімей соціального ризику частота дисгонадотропінемії з превалюванням ФСГ (ЛГ/ФСГ<0,5) знижувалась з 26,3 % у 13–15 років до 8,6 % у 16–18 років ($p<0,02$) і в порівнянні з хворими такого ж віку 1-ї групи була вірогідно нижчою (1-ша група 22,6 % і 2-га група 8,6 %, $p<0,05$).

Висновки

У дівчат із затримкою статевого розвитку із повних благополучних сімей відсутня позитивна динаміка показників гонадотропної функції гіпофізу. В той же час у частини пацієнток із сімей соціального ризику до 16–18 років спостерігається «дозрівання» функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, на що вказує дворазове збільшення частоти нормогонадотропінемії, значне зниження частоти «інфантильної» типу дисгонадотропінемії і значно менша частота гіпогонадотропної форми затримки статевого розвитку.

Список літератури

1. Левенец С.А. Задержки полового развития у девочек: клинико-патогенетические варианты, принципы лечения и профилактики: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харьков, 1991. 44 с.
2. Барыкова Т.С., Шамуров Ю.С., Долтушина В.Ф. Изменения нервной системы у девочек-подростков с нарушением менструальной функции. Тез. докл. II Всероссийск. конф. по гинекологии детей и подростков. Барнаул, 1996: 78.
3. Головатюк І.М. Становлення менструальної функції у жінок з різними психологічними типами та різним ступенем психоемоційної стійкості. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2001; 1: 85–86.

4. Чайка В.К., Вовк Н.Б., Матицына Л.А. Аменорея у девочек-подростков. К.: Здоров'я, 2001. 645 с.
5. Cento R.M., Ciampelli M., Proto C. et al. Neuroendocrine features of pubertal development in females with mental retardation. *Gynecol. Endocrinol.* 2001; Jun. 15 (3): 178–183.
6. Диннік В.О., Левенець С.О. Роль медико-соціальних факторів у формуванні патології репродуктивної системи у дівчат-підлітків. IV конгрес СФУЛТ: Тез. докл. Одеса, 1996: 66.
7. Беляева Е.Э., Перевозчиков В.В. Психологические особенности девочек-подростков с задержкой полового развития, воспитывающихся в различных микросоциальных условиях. *Буковинськ. мед. вісник* 2000; 2–3: 28–29.
8. Лу П. Нарушения полового развития у девочек. *Эндокринология*. Под ред. Н. Лавина; Пер. с англ. М., 1999: 296–322.
9. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. 332 с.
10. Seshadri L., John S., George S.S., Seshadri M.S. Endocrine of women with amenorrhea and oligomenorrhea. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1994; 45, 3: 247–252.
11. Иен С.С., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. Т. 1. Пер. с англ. М.: Медицина, 1998. 704 с.
12. Carpenter S.E.K., Rock J.A. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2 ed. Philadelphia, 2000: 177–207.

ГОНАДОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ЗАДЕРЖКОЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ, КОТОРЫЕ ВОСПИТЫВАЮТСЯ В РАЗНЫХ ТИПАХ СЕМЕЙ

В.В. Перевозчиков

Проведено изучение гонадотропной функции гипофиза у 175 девочек-подростков с задержкой полового развития (ЗПР), которые воспитываются в разных типах семей. Сделан вывод, что у девочек с ЗПР из семей социального риска к 16–18 годам наблюдается «созревание» функциональной активности гипоталамо-гипофизарного комплекса. В то же время у пациенток из полных благополучных семей отсутствует положительная динамика показателей гонадотропной функции гипофиза.

Ключевые слова: девочки-подростки, задержка полового развития, гонадотропная функция гипофиза, семьи социального риска.

GONADOTROPIC FUNCTION OF THE PITUITARY IN TEENAGE GIRLS WITH SEXUAL DEVELOPMENT DELAY BROUGHT UP IN DIFFERENT TYPES OF FAMILIES

V.V. Perevozchikov

Gonadotropic function of the pituitary has been studied in 175 adolescent girls, aged 13–18, with sexual development delay (SDD) from different types of families. It has been concluded that in the girls under 16–18 years of age with SDD from families of social risk certain «maturation» of hypothalamo-pituitary functional activity is observed. At the same time in the patients from full successful families positive dynamics as regards the findings of pituitary gonadotropic function has not been observed.

Key words: adolescent girls, sexual development delay, gonadotropic function of the pituitary, families of social risk.

Поступила 11.01.05

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ
ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ
СО СМЕШАННЫМ ДИССОЦИАТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

*Н.А. Марута, Т.М. Воробьева, С.П. Колядко,
Е.В. Веселовская, А.В. Шляхова*

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

Выполнен сопоставительный анализ электрической активности мозга у больных со смешанным диссоциативным расстройством с пароксизмальными состояниями в клинике и без них. Выявлены активация электрогенеза бета-ритма левой лобной области, принимающая застойный характер, и регулярные пароксизмы альфа-тета в передних отделах правого полушария. Функциональные нагрузки приводили к мозаичному обогащению электрической активности мозга пароксизмами с их динамической трансформацией и изменением структуры, стиранием функциональных асимметрий. Изменения электрогенеза коррелировали с наличием клинических пароксизмов. Выявлено, что гиппокамп является ключевым звеном в формировании функциональной системы пароксизмальных состояний у этих больных.

Ключевые слова: электрическая активность мозга, пароксизмальные реакции.

Пароксизмальные состояния – это психобиологический феномен, имеющий множество проявлений при различных расстройствах ЦНС [1–4] и который может иметь отношение к их патоморфозу [5]. Мы допускаем, что пароксизмальные реакции (начиная от простых форм пароксизмальной физиологической активности и заканчивая высшими) могут обладать и адаптивными свойствами. Известно, что клиника пароксизмальных состояний при смешанном диссоциативном расстройстве, как правило, носит демонстративный субъективно значимый характер, сопровождается нарушениями в двигательной сфере (мгновенными параличами), депрессивными приступами в виде тревоги, страха, фобий [6, 7]. Вместе с тем, несмотря на широкую распространенность пароксизмальных состояний при общих диссоциативных расстройствах, фундаментальные основы их генеза и биологической сущности не изучены.

Объект и методы. Обследовано 37 больных, из них 29 – со смешанным диссоциативным расстройством, в клинике которых отмечались пароксизмальные состояния (основная группа), и 8 – без клинических проявлений пароксизмов (группа контроля). Регистрацию электрической активности мозга у больных осуществляли до лечения на элек-

троэнцефалографе «Медикор». Во время регистрации применяли функциональные нагрузки («открыть–закрыть глаза» и гипервентиляцию), которые инициировали проявление пароксизмальной активности биопотенциалов, позволяли проследить ее динамику, трансформацию пароксизмальных реакций в пароксизмальные состояния. Проведен качественный визуальный анализ электроэнцефалограмм.

Результаты и их обсуждение. У больных основной группы в фоновой ЭЭГ имела место функциональная асимметрия электрогенеза: в 80 % случаев отмечалось доминирование быстрой активности в диапазоне бета только в левой лобной области, с включением единичных альфа-колебаний, при этом в передних отделах правого полушария регистрировались регулярные пароксизмы альфа-тета; в затылочных отведениях альфа-пароксизмы были выражены больше слева. Таким образом, инициирующими запуск пароксизмальной активности являлись лобно-височные отделы правой гемисферы, в то время как левые лобная и теменная области находились в состоянии высокого застойного напряжения (рис. 1). При функциональной нагрузке происходили изменения электрической активности, свойственные реакции arousal (общей активации электрогенеза),

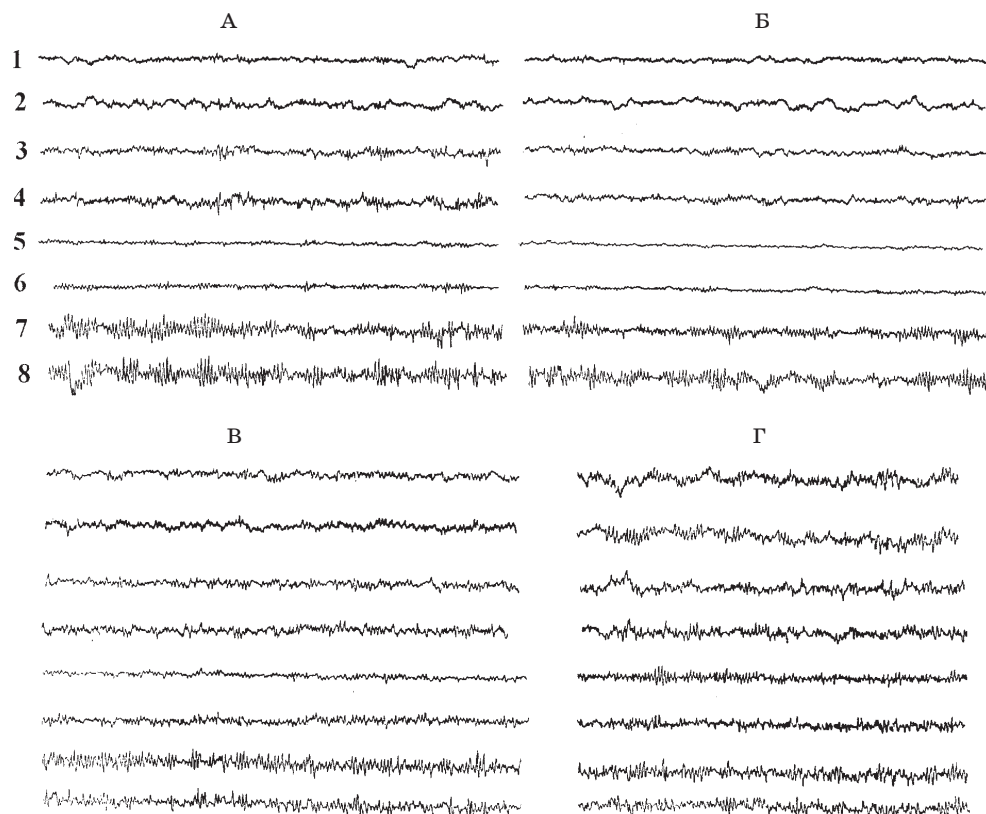


Рис. 1. Динамика электрической активности больного М (основная группа): А – фон, Б, В, Г – после функциональных нагрузок; 1 – S лоб, 2 – D лоб, 3 – S висок, 4 – D висок, 5 – S темя, 6 – D темя, 7 – S затылок, 8 – D затылок; калибровка 100 мВ/15 с.

что выражалось в еще большей десинхронизации биопотенциалов левой лобной области, сужении диапазонов пароксизмов альфа-тета; в затылочных отделах происходило обогащение электрической активности бета-веретенами с сохранением функциональной асимметрии. Такая перестройка электрогенеза мозга характерна для активации процессов адаптации. Последующие функциональные пробы и гипервентиляция вызывали качественно видимые перестройки электрогенеза: мозаичное обогащение электрической активности мозга пароксизмами альфа-тета с динамической трансформацией полушарных асимметрий, изменением структуры пароксизмов, увеличением их амплитуды, общей генерализацией пароксизмов, что приводило к стиранию функциональных асимметрий. Следует отметить, что нередко в височных отделах обоих полушарий могли возникать синхронные пароксизмы, сходные по частотному диапазону (в основном синхронизация по тета), могла иметь место генерализация пароксизмальной активности или мозаичность тета-пароксизмов только в одном полушарии. Практически во всех случаях (90 %) в лобной области левого полушария десинхронизация биопотенциалов

(бета) была стабильно застойной и ареактивной. Триггерными механизмами пароксизмальной активности в условиях функциональных нагрузок оставались лобно-височные отделы правого полушария с последующей полушарной и общей генерализацией пароксизмов различного частотного диапазона. Затем, в 65 % случаев, происходило разбиение пароксизмальной активности при сохранении доминантности правого полушария с последующим нарастанием генерализации пароксизмальной активности преимущественно в передних отделах и развитием общей генерализации с обогащением частотной структуры пароксизмов медленными колебаниями. Эти изменения электрогенеза у больных со смешанным диссоциативным расстройством коррелируют с клинической картиной пароксизмов. Обращает на себя внимание тот факт, что лобные отделы левого полушария, являющиеся согласно [8] корковым модулятором эмоциогенной лимбической системы, в данном случае автономны в своем запредельном возбуждении и не включаются в патологическую интеграцию пароксизмальных состояний. Любопытно и то обстоятельство, что височные отделы неокортекса образуют единый «рабочий ан-

самбля», о чем свидетельствуют их синхронизированные тета-пароксизмы (рис. 2). Если учесть, что тета-ритм является электрографическим коррелятом перехода деятельности мозга с одного уровня на другой, а также коррелятом эмоционального напряжения, в генезе которого гиппокампа́льным структурам принадлежит определенная роль, то именно гиппокамп, будучи палеокортексом с его экраным анатомическим строением, вместе с неокортексом в конкретном случае выполняет функцию новой коры – регулятора и контроля физиологической активности, ее крайних проявлений – гипертормозимости. Таким образом, гиппокамп является ключевым звеном в формировании мозговой морфофункциональной системы пароксизмальных состояний. При этом и неокортикальные структуры, судя по частотному спектру пароксизмов, включены в систему их морфофункциональной интеграции, но избирательно – лишь правое полушарие.

В 20 % случаев в исходном фоне электрической активности головного мозга у больных со смешанным диссоциативным расстройством отмечались уже генерализованные пароксизмы, практически одинаковые как по частоте встречаемости, так и по структуре в

обоих полушариях мозга, в основном, альфа-тета в передних отделах и высокоамплитудные альфа-веретена в затылочных (рис. 3).

Анализ электрической активности мозга больных контрольной группы со смешанным диссоциативным расстройством показал, что отмечается диссоциация пароксизмальных проявлений на ЭЭГ и в клинике. При отсутствии клинически выраженных пароксизмальных проявлений для электрогенеза этой группы больных было характерно наличие слабо выраженных фрагментарных всплесков биопотенциалов разнотипной структуры с полушарной асимметрией – больше в передних отделах правого полушария мозга, которые могли быть усилены последовательными функциональными нагрузками и принимать генерализованный характер с сохранением правостороннего полушарного акцента, за редким исключением, когда отмечалось нивелирование доминантной роли одного из полушарий коры головного мозга этой группы больных (рис. 4).

В заключение следует сказать, что у больных смешанным диссоциативным расстройством происходит функциональное выключение левой лобной области с потерей ее контроля за деятельностью лимбико-ретику-

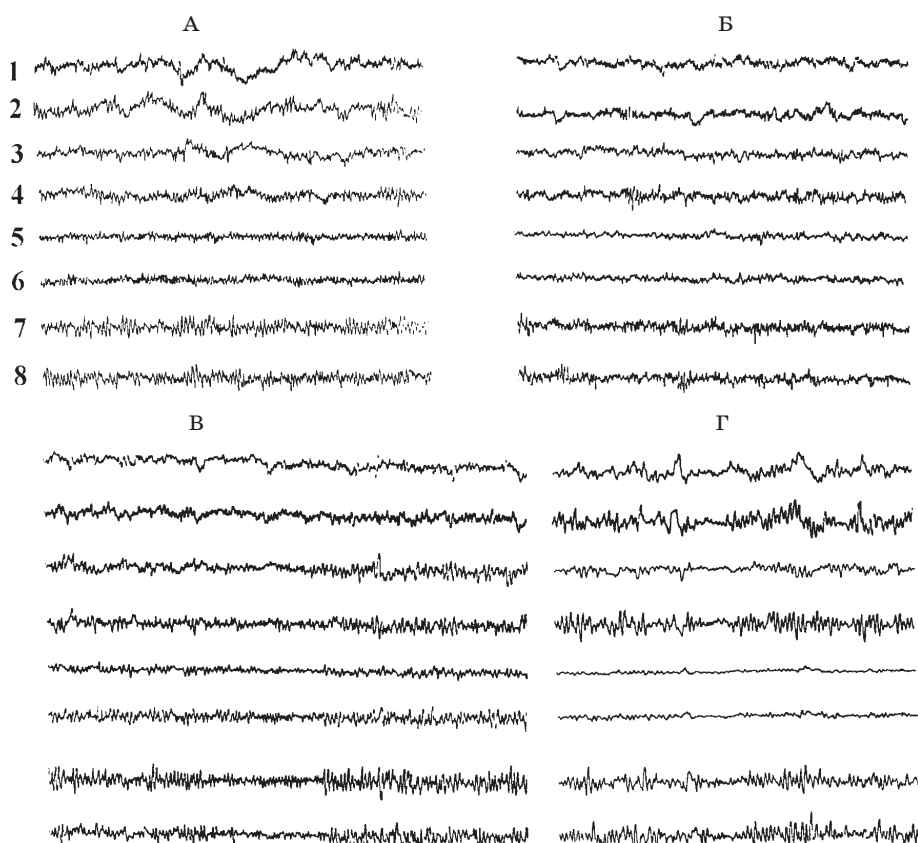


Рис. 2. Динамика электрической активности больного К (основная группа). Обозначения те же, что на рис. 1

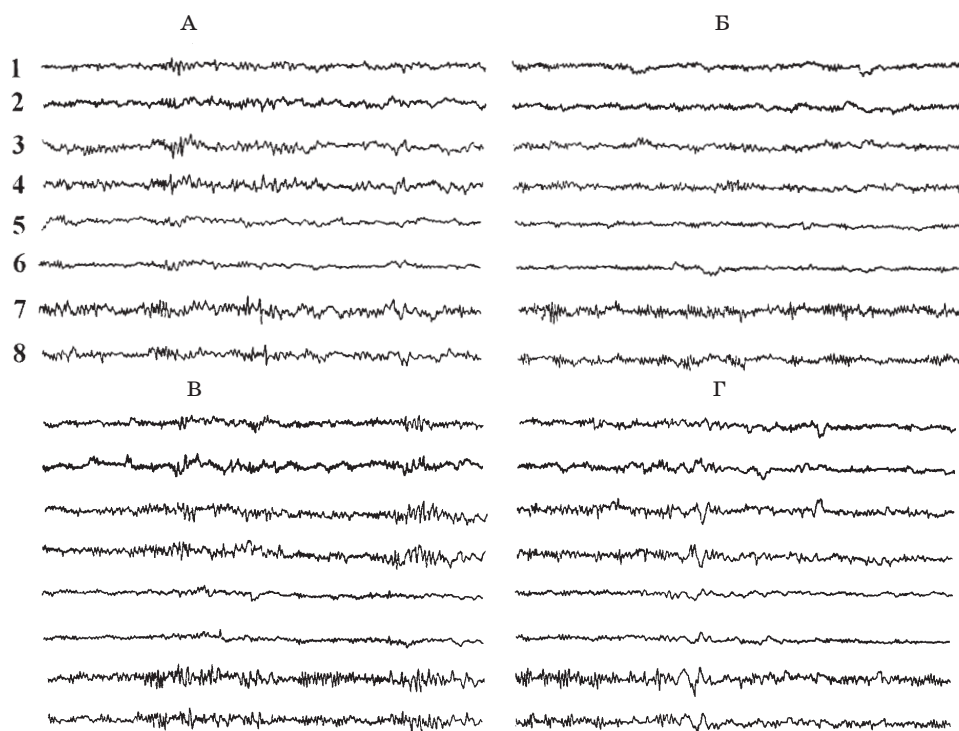


Рис. 3. Динамика электрической активности больного Т (основная группа).
Обозначения те же, что на рис. 1

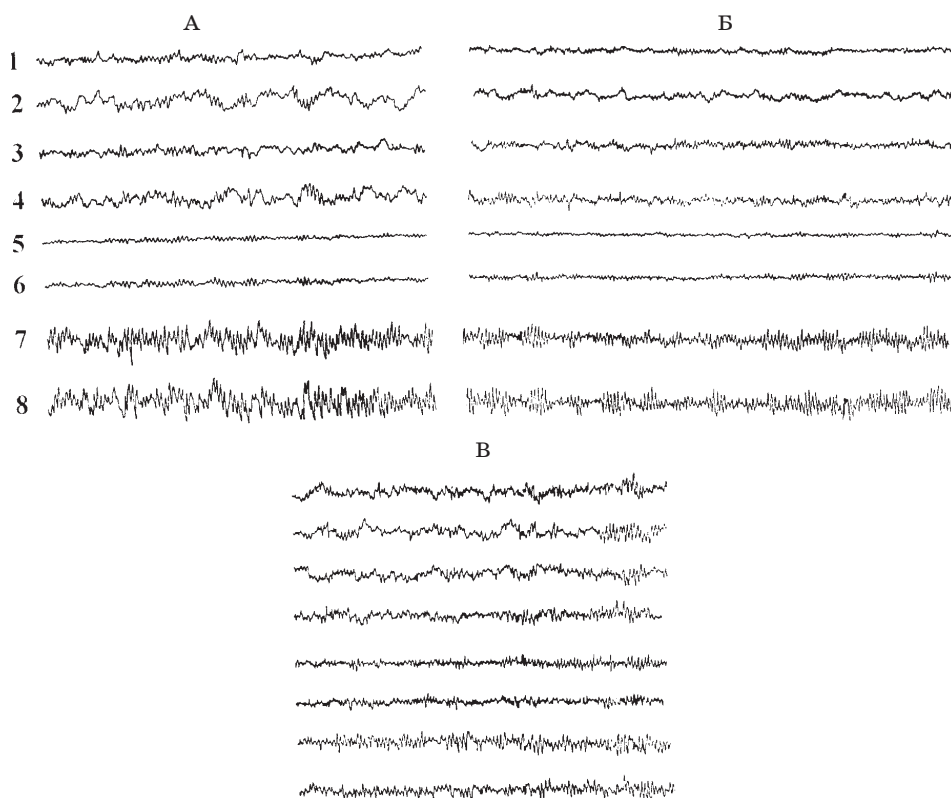


Рис. 4. Динамика электрической активности больного Г (группа контроля).
Обозначения те же, что на рис. 1

лярной подсистемы «пароксизмального мозга» (терминология А.М. Вейна). «Пароксиз-

мальный мозг» характеризуется дисбалансом синхронизирующих (усиление) и десин-

хронизирующих (ослабление) систем мозга, преобладанием гиппокампадно-гипоталамических звеньев в этой патологической интеграции, а застойная десинхронизация в левой лобной коре является подобием функциональной декорткации, что лежит в основе потери контроля и высвобождении лимбических механизмов интегративной деятельности, этим объясняется и полиморфизм клинических вариантов пароксизмов у больных со смешанным диссоциативным расстройством.

Следует указать и на возрастной аспект проявлений пароксизмальных состояний у больных со смешанным диссоциативным расстройством. Так, у лиц старшего возраста для пароксизмальных проявлений электрической активности характерна большая стабильность их частотного спектра (рис. 5) – это те-

та реагирования, когда место (механизмы) пластических перестроек уступается другим филогенетическим, а следовательно, онтогенетическим более старым механизмам реагирования на изменение внутреннего и внешнего гомеостаза.

Выводы

1. У больных со смешанным диссоциативным расстройством пароксизмы биопотенциалов инициально возникают преимущественно в правой лобной области с миграцией в височные, теменные и затылочные области, отличаются большим полиморфизмом, носят волнообразный характер с последующей трансформацией в генерализованную пароксизмальную активность.

2. У больных со смешанным диссоциативным расстройством возможна диссоциация

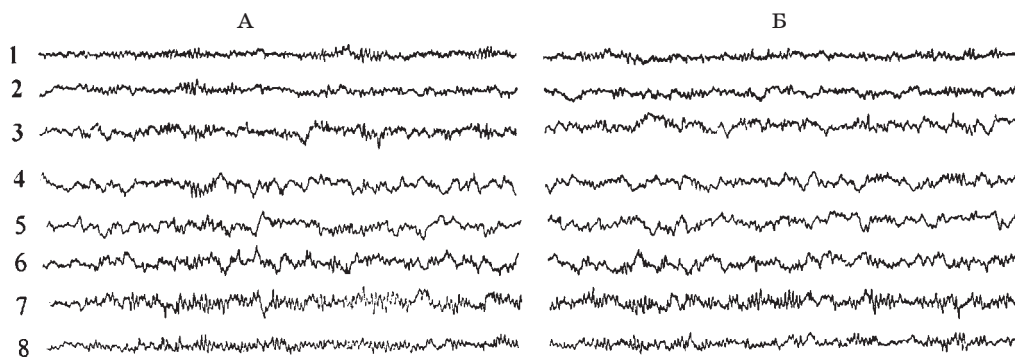


Рис. 5. Динамика электрической активности больного П (основная группа, лицо пожилого возраста). Обозначения те же, что на рис. 1

та-дельта; отсутствие бета-ритма, что обусловлено, по-видимому, доминированием механизмов пассивной защиты в адаптивных процессах, без поиска оптимального вариан-

та клинических (отсутствие) и наличие пароксизмов биопотенциалов с доминированием их в правом полушарии, а затем, после функциональных нагрузок, – их генерализацией.

Список литературы

1. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 99, 12: 8–12.
2. Мыслободский М.С. Гиперсинхрония ритма коры больших полушарий. М.: Наука, 1978. 196 с.
3. Шляхова А.В. Нейрофізіологічні механізми ефектів фотостимуляції при експериментальній емоційній гіпертензії: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Харків, 2002. 18 с.
4. Веселовська О.В. Вікові особливості нейрофізіологічних механізмів циклу неспання–сон у нормі і в умовах гострого та хронічного емоційних стресів: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Харків, 2003. 20 с.
5. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах. Укр. вісник психоневрології 2000; 8, 3 (251): 64–67.
6. Берченко О.Г., Бойко Т.П., Колядко С.П. Нейробиологические и нейромедиаторные корреляты вызванной возбудимости вентромедиального гипоталамуса. Мат. научн.-практ. конф. «Сучасні напрямки розвитку ендокринології» (ІІІ Данилевські читання). Харків, 2004: 17–19.
7. Колядко С.П. Особенности пароксизмальных проявлений сознания при неврозах. Арх. клин. и эксперим. медицины 2001; 10, 2: 166.
8. Pribram K.H., Weiskrantz L.A. A comparison of the effects of nuclear and lateral cerebral resections on conditioned avoidance behavior of moneys. J. Comp. Physiol. and Psychol. 1967; 2: 74–80.

ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНІ КОРЕЛЯТИ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ У ХВОРИХ НА ЗАГАЛЬНІ ДИСОЦІАТИВНІ РОЗЛАДИ

Н.О. Марута, Т.М. Воробйова, С.П. Колядко, О.В. Веселовська, А.В. Шляхова

Проведено порівняльний аналіз особливостей електричної активності мозку у хворих на загальні дисоціативні розлади з пароксизмальними проявами у клініці і без них. Виявлено активацію електрогенезу бета-ритму лівої лобової ділянки, що приймала застійний характер, і регулярні пароксизми альфа-тета в передніх відділах правої півкулі. Функціональні навантаження приводили до мозаїчного збагачення електричної активності мозку пароксизмами з їхньою динамічною трансформацією і зміною структури, стиранням функціональних асиметрій. Зміни електрогенезу корелювали з наявністю клінічних пароксизмів. Виявлено, що гіпокамп є ключовою ланкою у формуванні функціональної системи пароксизмальних станів у цих хворих.

Ключові слова: електрична активність мозку, пароксизмальні реакції.

EEG CORRELATES OF PAROXYSMAL STATES OF PATIENTS UNDER COMMON DISSOCIATIVE DISORDERS

N.A. Maruta, T.M. Vorobyova, S.P. Kolyadko, E.V. Veselovskaya, A.V. Shlyahova

The comparative analysis of the electric activity of brain of patients under dissociative disorders with paroxysmal states in the clinic and without ones has been done. It has been found an activation of β -rhythm of the left forehead area that became stagnative kind and regular α - θ paroxysms in the frontal areas of the right hemisphere. Functional loadings have led to scattered enrichment of the brain activity with paroxysms and their dynamic transformation, structural changes and obliterating of functional asymmetries. That electrogenesis changes have correlated with clinical paroxysms. Has been shown that hippocampus is the key link in the forming of the morphofunctional system of paroxysmal states of such patients.

Key words: electric activity of brain, paroxysmal reactions.

Поступила 01.07.04

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АУТОАГРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ НЕСУЇЦИДАЛЬНОГО ХАРАКТЕРУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ

*А.Г. Бондарчук**Харківський державний медичний університет*

Досліджено 150 чоловіків, хворих на параноїдну шизофренію з проявами несуйцидальної аутоагресивної поведінки (НАП). Виділено основні клініко-психопатологічні варіанти НАП. З'ясовано залежність особливостей самоушкоджень від психопатологічної симптоматики, домінуючої в розвитку НАП. Описані особливості окремих варіантів НАП рекомендовано використовувати з метою профілактики самоушкоджень у хворих на параноїдну шизофренію.

Ключові слова: шизофренія параноїдна, аутоагресивна поведінка, самоушкодження.

За даними доповіді ВООЗ «Насильство та його вплив на здоров'я. Доповідь про ситуацію в світі» (ВООЗ, 2002), серед тих, кому від 15 до 44 років, нанесення собі ушкоджень – четверта за значущістю у світі причина смерті та шоста – порушеного здоров'я і втрати працездатності. А самогубство є лише 13-ю в переліку причин смерті у всьому світі [1].

Самоушкодження є широко розповсюдженою формою насильства, спрямованого на себе, і проявляється нанесенням собі каліцтв. Це пряме і навмисне знищення або деформація частин тіла без свідомого суїцидального наміру. Фавацц у 1998 р. запропонував три основні категорії самоушкоджень [2]:

- серйозне нанесення собі каліцтв, включаючи осліплення (аутоенуклеацію), ампутацію пальців, рук, передпліч, ніг, стіп або геніталій;

- стереотипне нанесення собі каліцтв, коли б'ються головою об що-небудь, кусають себе, б'ють по руках, дряпають очі, проколюють горло або висмикують волосся;

- нанесення собі каліцтв від слабого до середнього ступеня важкості, коли ріжуть, дряпають або обпалюють шкіру, устромляють голки в шкіру або цілком видають волосся.

Проблема аутодеструктивної поведінки стосується в першу чергу категорії осіб, які страждають розладами психіки та поведінки. У клінічній практиці серйозні (психотичні) форми несуйцидальної аутоагресивної поведінки (НАП) найбільш часто асоційовані з діагнозом параноїдної шизофренії. Наслід-

ки такої поведінки у пацієнтів, що страждають на параноїдну шизофренію, в багатьох випадках відрізняються особливою жорстокістю та крайнім ступенем ризику фізичної інвалідизації і смертельних наслідків [3–5].

В клініці психічних розладів досить часто зустрічаються різноманітні аутоагресивні феномени, у тому числі їх несуйцидальні варіанти, крайні форми яких є найбільш характерними для хворих на параноїдну шизофренію [6, 7]. Способи, результати та важкість самоушкоджень таких хворих зазвичай коливаються від легких, які не завдають загрози для життя, до вкрай небезпечних форм самодеструктивної поведінки, як, наприклад, аутоенуклеація, самокастрація, самоампутація кінцівок тощо.

При існуванні великої кількості робіт, присвячених проблемі суїцидальної аутоагресії у хворих на параноїдну шизофренію, залишаються маловивченими питання розв'язку, прогнозу та закономірностей виникнення несуйцидальної аутодеструктивної поведінки у даної категорії пацієнтів. Недостатньо вивчений також і взаємозв'язок тривоги та самоушкодження у хворих на параноїдну шизофренію [8–10].

Отже, актуальною залишається розробка критеріїв, які зумовлюють ризик аутодеструктивної поведінки у хворих на параноїдну шизофренію. Ці критерії повинні враховувати як психопатологічні особливості, які домінують в картині захворювання, так і індивідуальні психологічні особливості, які грають безпосередню роль у формуванні аутодеструктивної поведінки.

Метою даної роботи було дослідити фактори ризику аутодеструктивної поведінки у хворих на параноїдну шизофренію на підставі вивчення закономірностей її формування, динаміки та клініко-психопатологічних особливостей захворювання, а також розробити практичні рекомендації щодо профілактики самоушкоджень.

Матеріал і методи. Обстежено 150 чоловіків, хворих на параноїдну шизофренію, які

проходили стаціонарне лікування в психіатричному відділенні № 2 Харківської обласної клінічної психіатричної лікарні № 3. Вік хворих становив від 18 до 45 років. Пацієнтів було розподілено на дві основні групи: в 1-шу увійшли 100 чол., якими були скоєні несуйцидальні аутоагресивні дії; 2-гу (контрольну) – 50 чол., які проходили стаціонарне лікування з приводу «параноїдної шизофренії», але в картині хвороби яких не спостерігались аутоагресивні явища.

Основний клініко-психопатологічний метод дослідження було доповнено використанням стандартної анкети «параноїдного хворого» для реєстрації клініко-психопатологічних особливостей захворювання [11].

Для оцінки патопсихологічних особливостей хворих були використані наступні психодіагностичні методики: проективна методика руки для оцінки агресивності (Б. Брайклін, З. Піотровський, Е. Вагнер, 1961, 1995); шкала оцінки рівня реактивної та особистісної тривожності (І.Д. Спілбергер, Ю.Л. Ханін, 1978, 1994); методика визначення суїцидального ризику (В.Л. Гавенко, В.М. Сінайко, В.О. Мангубі, І.М. Соколова, 2001); методика оцінки самосвідомості смерті (В.Л. Гавенко, В.М. Сінайко, В.О. Мангубі, І.М. Соколова, 2001). Для обробки результатів дослідження використано метод Стюдента-Фішера (1973, 2003).

Результати та їх обговорення. В ході роботи виділено п'ять клініко-психопатологічних варіантів самоушкоджень за ознакою психопатологічної обумовленості аутодеструктивних дій: «маревний» – 28 %, «галюцинаторний» – 24 %, «компульсивний» – 21 %, «афектогенний» – 14 %, «кататонічний» – 13 % від загального числа хворих основної групи (таблиця).

При першому «маревному» варіанті НАП пусковим фактором самоушкоджень була маревна фабула. Зміст маревого мислення носив різний характер. У більшості з цих випадків (89,3 %) в основі маревної фабули був покладений ланцюг помилкових умовиводів,

Клініко-психопатологічна характеристика варіантів самоушкодження у хворих на параноїдну шизофренію

Варіант самоушкодження	Симптоматика, домінуюча в генезі самоушкодження	Характер несуйцидальної аутоагресивної поведінки
Маревний	Маревна фабула, маніпулятивна поведінка на тлі маревної настанови	Аутодеструкція як прямий наслідок продуктивної психосимптоматики
Галюцинаторний	Галюцинаторні імперативи	
Компульсивний	Обсесивно-компульсивна	
Афектогенний	Психопатоподібна, виражена тривожна (стан ажитації)	
Кататонічний	Кататонічні стани	Стереотипії, стерті кататонічні прояви

які згодом дозволяли безпосередньо пояснювати або виправдовувати акт покалічення. Прикладами маревних мотивів, які приводять до покалічення при даному варіанті НАП, були «вигнання із себе потойбічних сил» ($n=15$; 53,6 %), видалення «гнилого», або «зіпсованого», органа ($n=11$; 39,3 %) або демонстрації «вдячності Богові» (по типу жертвопринесення). В останньому випадку хворі цитували біблійні тексти, що містять згадування про приношення окремих частин тіла в жертву Богові або з метою спокути гріха. Безвідносно до змісту марення в усіх пацієнтів даної групи окремі маревні ідеї безпосередньо виправдовували аутодеструктивні дії: нібито покалічення було необхідним або вкрай бажаним актом. У 53,6 % пацієнтів даної групи самоушкодження реалізовувалося як своєрідні ритуали. Ці ритуали могли бути дуже складними або примітивними церемоніями, що ґрунтувалися на маревному мисленні. Відповідно до цього нанесені рани мали вигадливі, різнопланові форми: хреста, трикутника, зірки тощо. Самонанесені символи, їхнє місце розташування на тілі, тип рани, а також самі ритуали мали важливе місце і значення в межах концептуальної структури маревної системи і нерідко при розпиті по-своєму інтерпретувалися хворим.

В окремих випадках (17,9 %) аутодеструктивна поведінка реалізовувалася хворим з маніпулятивно-демонстративною ціллю в межах окремої маревної настанови. В цих ситуаціях покалічення використовувалося хворим як примітивна маніпулятивна спроба встановити контакт з людиною, уваги якої потребував пацієнт. Маніпулятивна поведінка полягала в прагненні до емоційного контакту з об'єктом, найчастіше медичним працівником, лікарем. Прихильність до визначеної особи у хворих на параноїдну шизофренію у всіх випадках базувалася на маревних віруваннях щодо свого «кумира». Аутодеструктивні спроби пацієнтів відповідно визначалися особливою жорстокістю і вигадливістю демонстративної поведінки.

В п'яти випадках зв'язок марення з аутодеструктивною поведінкою підсилювався у пацієнтів з межим рівнем інтелекту з переважанням конкретного типу мислення.

При «маревному» варіанті НАП внаслідок самопоранень була характерною загроза життю або ризик фізичної інвалідизації пацієнта.

У другу групу з «галюцинаторним» варіантом НАП увійшли хворі з домінуючими в генезі самоушкоджень, імперативними псевдогалюцинаціями. Зазвичай пацієнт чув «голос», що наказував скалічити себе. Усі пацієнти зрештою відзначали своє безсилля

перед «голосом», «не мали сили не коритися» галюцинаторним командам. Галюцинаторні імперативи сприймалися, як «голоси» Бога або Диявола, якоїсь міфічної, могутньої владної особи. Могутній статус «сутності» робив надзвичайно важким для пацієнта ігнорувати або кидати виклик командам. Для прогнозу поведінки хворого під впливом галюцинаторних команд важливим фактором був ступінь довіри хворого «голосові» і здатність чинити йому опір. Пацієнти, які сприймали «голос» як походження небесного або знайомого (62,5 %), довірялися йому, були зовні спокійними і частіше корилися галюцинаторним командам, пояснювали жертвування частиною тіла, як приклад зразка духовного показу віри або спокути гріха. Пацієнти, які з підозрою відносилися до галюцинаторного голосу (37,5 %), навпаки, звичайно здавалися схвильованими, тривожними і нерідко деякий час чинили опір командам з підозрілого джерела.

При «галюцинаторному» варіанті НАП, як і при маревному, внаслідок самопоранень була характерною загроза життю або ризик фізичної інвалідизації пацієнта.

У третю виділену нами групу з «компульсивним» варіантом НАП увійшли хворі з домінуючою в генезі самоушкоджень обсесивно-компульсивною симптоматикою. При цьому варіанті поряд з галюцинаторно-параноїдною симптоматикою завжди просліджувалися неврозоподібні порушення, відповідальні за виникнення аутодеструктивних тенденцій та дій. Спостерігалися прояви несуїцидальної аутоагресії, якісно відмінні від попередніх варіантів. При даному варіанті НАП самоушкодження носили характер таких дій, що повторюються та є ритуалізованими, виникали вони на тлі дисморфофобічних проявів, нав'язливостей. Спостерігалися як вигадливі, складні самоушкодження, подібні за проявами до тих, що притаманні маревному варіанту, так і примітивні: висмикування волосся, дряпання шкіри (ускладнене дерматитом), самобиття руками власного тіла або об сторонні предмети, дряпання очей, щипання шкіри (невротичні екскоріації). Відмінною рисою цього варіанту була наявність критичного відношення до самоушкоджуючих дій з відчуттям їхньої чужорідності.

При «компульсивному» варіанті НАП переважають травми середнього ступеня тяжкості.

При «афектогенному» варіанті НАП базовими для розвитку самоушкоджень симптомами були немотивовані страхи, остороги, тривога, деперсоналізація, дереалізація. В цих випадках на момент скоєння аутоагре-

сивних дій продуктивна психотична симптоматика не мала чітких зв'язків безпосередньо з актом самоушкодження. Спостерігались порушення настрою у формі дисфорії, станів гніву, якому пацієнт не міг дати вихід назовні. В 10 випадках (71,4 %) нанесенню ран передувала зростаюча емоційна напруга та дратівливість, а після реалізації самоушкодження наставало полегшення. Неконтрольована афективна розрядка у формі імпульсивного самоушкодження зазвичай з'являлася саме на висоті напруженості та тривожного стану. Після реалізації самоушкодження відмічалося поліпшення загального психічного стану хворих, настрою, редукція проявів страху, тривоги, нервозності, значне зменшення внутрішнього дискомфорту. У невеликої частини досліджуваних цієї групи (21,4 %) спостерігались відчуття сорому або відрази після реалізованого акту самоушкодження.

Хворі, які характеризували свій стан, як відчуття заціпеніння, внутрішньої порожнечі, омертвіння, самотності, переживання за типом болючої психічної анестезії, констатували, що рани наносилися у стані відсторонення від навколишньої дійсності. Для них характерним при самокаліченні був слабкий біль або його відсутність. Такі рани, як правило, були множинні та наносилися гострим предметом на зап'ястя або передпліччя. В більшості таких випадків (78,6 %) поява крові або певної її кількості була важливим фактором для припинення подальших аутодеструктивних дій. У 14,3 % пацієнтів для нанесення самоушкоджень були використані маніпуляції іншого характеру: припалення цигарками шкіри або завдання собі синців.

Особливістю аутодеструктивної поведінки при цьому варіанті була неспроможність індивіда чинити опір імпульсу, потягу пошкодити себе. Пацієнти зазвичай відчували зростаючу напруженість або стан «пробудження» безпосередньо перед скоєнням дій, а після відчували задоволення або полегшення.

Ступінь тяжкості ушкоджень при «афектогенному» варіанті НАП широко коливався від незначних до погрожуючих життю пацієнта.

При «кататонічному» варіанті спостерігали самоушкодження у пацієнтів з наявними на момент самоушкодження елементами кататонічної симптоматики у вигляді психомоторної загальмованості, коротких епізодів збудження, стереотипових рухів. Самоушкодження у цих хворих не відрізнялися складною структурою і були неодноразово повторюваними протягом коротких проміжків часу, виникали поряд з іншими стереотипними рухами, як, наприклад, постукування, погойдування ногами, потирання рук та ін. Ха-

рактерною особливістю цього варіанта аутодеструктивної поведінки було повторювання дій та рухів за типом «кліше». Самоушкодження при «кататонічному» варіанті НАП мали поверхневий характер, легку ступінь важкості.

В результаті проведеного дослідження з'ясовано, що для хворих на параноїдну шизофренію дійсно найбільш характерні особливо жорстокі аутодеструктивні дії. Слід зазначити, що особливості взаємозв'язків психопатологічної картини і варіантів пошкодження найбільш ясно виділяють дану групу серед хворих з психічними порушеннями, для яких є характерними аутодеструктивні дії.

Виділені нами варіанти НАП рекомендуються використовувати для прогнозування самоушкоджень та оцінки ризику рецидивів аутодеструктивної поведінки з метою її профілактики.

Висновки

1. Виділено основні клініко-психопатологічні варіанти несуйцидальної аутоагресивної поведінки (НАП) в залежності від симптоматики, що відігравала переважну роль у розвитку аутодеструктивних дій.

2. При «маревному» варіанті пусковими факторами самоушкоджень були маревна фабула, частіше з домінантою релігійного компонента або ідей провини, гріховності. В окремих випадках аутодеструктивна поведінка реалізовувалася хворим з маніпулятивною метою в межах окремої маревної настанови. При цьому варіанті НАП внаслідок самопоранень була характерною загроза життю або ризик фізичної інвалідизації пацієнта.

3. При «галюцинаторному» варіанті пусковими факторами самоушкоджень були вербальні галюцинаторні імперативи. При цьому варіанті, як і при маревному, внаслідок самопоранень була характерною загроза життю або ризик фізичної інвалідизації пацієнта.

4. При «компульсивному» варіанті НАП поряд з галюцинаторно-параноїдною симптоматикою просліджувалися неврозоподібні порушення, відповідальні за аутодеструктивні тенденції та дії. При даному варіанті самоушкодження носили характер таких дій, що повторюються та є ритуалізованими, виникали вони на тлі дисморфоманічних проявів, нав'язливостей. Переважають пошкодження середнього ступеня тяжкості.

5. При «афектогенному» варіанті самоушкодження найбільш частими симптомами були явища деперсоналізації, дереалізації, порушення настрою у формі дисфорії, станів гніву. На висоті напруженості з'являлася неконтрольована афективна розрядка

у формі імпульсивного самоушкодження. Ступінь тяжкості пошкоджень внаслідок НАП коливався від незначних до погрожуючих життю пацієнта.

6. При «кататонічному» варіанті самоушкоджень підґрунтям для аутодеструктивних дій були виражена апатико-абулічна та кататонічна симптоматика, зазвичай, на

етапі процесуального дефекту. Такі самоушкодження не відрізнялися складною структурою, а мали здатність бути неодноразово повторюваними протягом коротких проміжків часу. Самоушкодження при стереотипному варіанті аутоагресивної поведінки мали поверхневий характер, легку ступінь важкості.

Список літератури

1. Насилие и его влияние на здоровье. Доклад о ситуации в мире. Под ред. Э.Г. Круга. Пер. с англ. М.: Весь Мир, 2003. 376 с.
2. Favazza A.R. The coming of age of self-mutilation. J. Nervous and Mental Disease 1998; 186 (5): 259–268.
3. Ефремов В.С. Основы суицидологии. М.: Диалект, 2003: 370–431.
4. Подкорытов В.С., Кутько И.И., Павленко В.В., Серикова О.И. Особенности суицидального поведения у больных психозами. Вісник психічного здоров'я 1999; 4: 10–13.
5. Амбрумова В.С., Тихоненко В.А. Диагностика суицидального поведения. Метод. рекомендации. М., 1980. 48 с.
6. Калугин А.Б. Биологические основы аутодеструктивности. Арх. психіатрії 1999; 1 (19): 28–31.
7. Гельдер М., Тэт Д., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии. Т. 2. К., 1997: 64–85.
8. Антохин Г.А. Диагностика суицидального поведения при психозах. Тр. Моск. НИИ психиатрии. М., 1981: 168–176.
9. Goldney R.D., Simpson I.G. Female genital self-mutilation. Canadian Psychiatric Association J. 1975; 20: 435–441.
10. Frankel F., Simmons J.Q. Self-injurious behavior in schizophrenic and retarded children. Amer. J. Mental Deficiency 1976; 80: 512–522.
11. Бачеріков А.М. Ефективність терапії хворих параноїдною шизофренією з використанням краніо-церебральної гіпотермії (клінічний та патогенетичний аналіз). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1994. 38 с.

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОАГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ НЕСУИЦИДАЛЬНОГО ХАРАКТЕРА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.Г. Бондарчук

Обследовано 150 мужчин, страдающих параноидной шизофренией с несуицидальным аутоагрессивным поведением (НАП). Выделены основные клинико-психопатологические варианты НАП. Выяснена зависимость особенностей самоповреждений от психопатологической симптоматики, доминирующей в развитии НАП. Описанные особенности отдельных вариантов НАП рекомендовано использовать в целях профилактики самоповреждений у больных параноидной шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения параноидная, аутоагрессивное поведение, самоповреждение.

CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL FEATURES OF NON-SUICIDAL AUTOAGGRESSIVE BEHAVIOUR AT PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA

A.G. Bondarchuk

Inspection of 150 men suffering by the paranoid schizophrenia, with non-suicidal autoaggressive behaviour. It is allocated basic clinical-psychopathological variants of non-suicidal autoaggressive behaviour. Dependence of features self-injuries on semiology dominating in development the non-suicidal autoaggressive behaviour is found out. The established features of separate variants are recommended for using with a view of self-injure preventive maintenance at patients with paranoid schizophrenia.

Key words: paranoid schizophrenia, autoaggressive behaviour, self-injure.

Поступила 14.01.05

ДИНАМИКА СИНДРОМА ДИЗАРТРИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

Р.В. Данько

Центр медико-социальной реабилитации «Здоровье», г. Черкассы

Изучена динамика восстановления утраченных функций методом нейропсихологического исследования у 52 больных, перенесших ишемический инсульт, с различными видами дизартрий. Показано, что на эффективность восстановления речевой функции оказывают значительное влияние вид дизартрии, степень тяжести речевого нарушения, активное участие пациента в реабилитационной терапии.

Ключевые слова: *дизартрия, ишемический инсульт, когнитивные функции, нейропсихологические тесты.*

Степень, характер и длительность восстановления утраченных вследствие инсульта функций весьма вариабельны. Эффективность восстановления речевой функции зависит от степени повреждения мозговой ткани, соматического статуса больных, наличия осложнений, времени начала терапии, качества ухода и полноты реабилитационных мероприятий. Синдром дизартрии в клинике острых ишемических нарушений мозгового кровообращения наблюдается нередко. Однако в процессе реабилитации постинсультных больных динамике этого синдрома не всегда уделяется достаточно внимания, тогда как выраженные нарушения артикуляции затрудняют коммуникативные возможности больных, способствуют развитию тревожно-депрессивных расстройств [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики восстановления синдрома дизартрии в зависимости от форм дизартрии, локализации инсульта и состояния функциональных возможностей больного.

Материал и методы. Обследовано 52 больных с речевыми нарушениями, которые перенесли ишемический инсульт давностью не более 12 месяцев, из них 25 мужчин и 27 женщин в возрасте от 32 до 79 лет (средний возраст 55 лет). Всем больным выполнена компьютерная томография для верификации очага поражения. В ряде случаев имелись кисты или области пониженной плотности в лобно-теменных отделах белого и серого вещества левого и правого полушария, в стволовых отделах головного мозга, в мозжечке. Таким образом, дизартрия являлась симптомом повреждения моторного анализатора и эфферентной системы на разных уровнях центральной нервной системы. У всех больных отмечались различные формы дизартрии [2, 3]: корковая дизартрия (КД) – 12 больных – очаг в коре лобной доли и на медиальной поверхности по-

лушария (бассейн передней мозговой артерии (ПМА), зона Пенфилда, оперкулярной области), подкорковая дизартрия (ПкД) – очаг в белом веществе полушарий и области подкорковых ганглиев (бассейн средней мозговой артерии (СМА), *A. praerolandica*) – 5 больных, мозжечковая дизартрия (МД) – очаг в мозжечке (вертебробазилярный бассейн) – 4 больных, бульбарная дизартрия (БД) – очаг в латеральных отделах продолговатого мозга (бассейн ПА) – 17 больных и псевдобульбарная дизартрия (ПбД) – двусторонние очаги в области моста (бассейн базилярной артерии) – 14 больных.

Отмечено, что при КД нарушалось произношение сложных по звукослововой структуре слов. Голос становился монотонным, затухающим. При ПкД страдала вся просодическая сторона речи: темп, ритм, интонация. Эти больные говорили или быстро, или, наоборот, медленно, с паузами. Их речь монотонна, однообразна, не модулирована. Голос – прерывистый, затухающий, переходящий в неясное бормотание, с носовым оттенком. Отмечалось также нарушение слуха по типу нейросенсорной тугоухости (прежде всего страдал слух на высокие тона). При МД отмечалась невнятная, замедленная, толчкообразная и скандированная речь, с нарушенной модуляцией ударений, затуханием голоса к концу фразы, иногда в сопровождении с выкриками отдельных звуков. При БД имели место параличи и парезы мышц артикуляционной мускулатуры, органов артикуляции. У этих больных наблюдалась невнятная речь, крайне нечеткая, замедленная, с глухим оттенком без звонких звуков. При глотании отмечалось поперхивание. При ПбД отмечался гипертонус артикуляционных мышц. Нарушалась интонационно-мелодическая сторона речи. В звукопроизношении страдали сложные по артикуляции пе-

реднеязычные звуки, происходило «озвончение» глухих согласных. Наблюдалась назализация звуков и повышенное слюноотделение (саливация).

Выраженность нарушения речи у обследованных больных характеризовалась следующими степенями тяжести: легкой (дизартрия III ст.), средней (дизартрия II ст.) и тяжелой (дизартрия I ст.) [4].

При легкой степени дизартрии отмечалась внятная экспрессивная речь, хорошо понятная окружающим. В речевом потоке прослеживалась нечеткость в произношении по всем основным фонетическим группам.

При средней степени дизартрии в экспрессивной речи 1/3 всех звуков искажена, речь смазана, недостаточно понятна для окружающих. Даже в изолированном варианте звукопроизношение искажено. Фразы нет.

При тяжелой степени дизартрии экспрессивная речь состояла из отдельных слов. Большинство фонем искажены настолько, что речь для окружающих непонятна. Наблюдалась синкинезии. Спастичность органов артикуляции иногда делала речь практически невозможной.

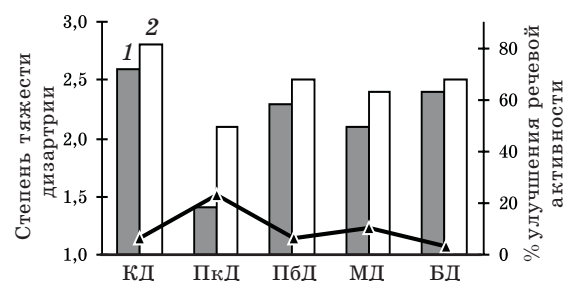
При диагностике дизартрии учитывалось состояние экспрессивной речи и орального праксиса, уровень интеллектуального развития больного, состояние его слуха, общее состояние и уровень его сознания в период обследования [4, 5]. Степень тяжести речевого нарушения в динамике восстановительного лечения оценивали по шкале М.А. Повалевой (исследовались такие показатели, как мимика, дыхание, голосообразование, рефлекторные движения языком, удержание артикуляционной позы, расположение языка и его форма, произвольные движения языка, состояние мягкого нёба, произвольные движения губ, наличие гиперкинезов и оральных синкинезий, фонетика произношения) [5–7]. Показатели когнитивных функций оценивали с помощью шкалы познавательной деятельности (Mini-Mental State Examination, или MMSE), общefункциональное восстановление профиля PULSES по шкале Рэнкина [5, 8]. Тревножно-депрессивные расстройства исследовали с помощью шкал тревоги и депрессии Гамильтона. Динамику восстановления речи фиксировали в специальной логопедической карте [9]. К моменту поступления в реабилитационный Центр у всех больных отмечалось частичное спонтанное восстановление речи.

Курс нейрореабилитации у всех больных включал занятия с логопедом, оккупационную терапию и медикаментозное лечение (гипотензивные препараты, антиагреганты, витамины). Различные формы дизартрии бы-

ли сопоставимы по тяжести речевых расстройств и суммарной степени выраженности нарушенных функций. Повторное обследование проводилось через 30 дней. Полученные результаты статистически обрабатывали. Достоверную разницу средних величин определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Полученные диагностически значимые показатели дизартрий позволили проследить динамику степени тяжести у больных с разными формами речевого нарушения (рисунок). В результате проведенного восстановительного лечения выявлено существенное улучшение речевой функции в исследуемых группах, что свидетельствовало об эффективности применяемого курса реабилитации. Значительное восстановление речи отмечалось при ПкД и БД – 23,3 и 10,0 % соответственно. В меньшей степени динамика прослеживалась при КД и МД – по 6,6 %. Применяемые методы восстановления речевых нарушений были мало эффективны при ПбД. При этом отмечено, что после проведенной речевой терапии у больных с ПкД и БД значительно улучшались такие показатели, как мимика, дыхание, голосообразование, рефлекторные движения языком, удержание артикуляционной позы, расположение языка и его форма, произвольные движения языка, состояние мягкого нёба, произвольные движения губ, наличие гиперкинезов и оральных синкинезий, фонетика произношения. Отмечалось восстановление звукопроизношения, связной речи, фонематического слуха, глагольной и предметной лексики.

На фоне проводимой нейрореабилитации у всех больных отмечались выраженные изменения показателей когнитивных функций, тревожно-депрессивных расстройств и функциональных возможностей после перенесенного ишемического инсульта в динамике восстановительного лечения. У всех обследованных выявлен довольно низкий начальный уровень высших психических функций (памяти, мышления, внимания, ориен-



Динамика речевой активности различных форм дизартрии до (1) и после (2) лечения и процент ее улучшения (кривая)

тация) и функциональных возможностей, а также высокий уровень тревожности и депрессии. После курса терапии (30 дней) им повторно было проведено клинико-психологическое исследование.

лась жизнедеятельность в среднем до ($3,6 \pm 1,3$) – ($2,0 \pm 0,3$) баллов в группах исследуемых больных по шкале Рэнкина (таблица).

В результате улучшилось самочувствие и настроение пациентов, отмечено повыше-

Динамика показателей когнитивных функций, тревожно-депрессивных расстройств и функциональных возможностей у больных с синдромом дизартрии после перенесенного инсульта

Дизартрия	n	Значения показателей по шкале оценки, ($M \pm m$) баллов				
		тест Мини-Ментал	шкала тревоги Гамильтона	шкала депрессии Гамильтона	функциональный профиль PULSES	шкала Рэнкина
Корковая	12					
до лечения		$24,5 \pm 2,1$	$23,7 \pm 2,8$	$39,9 \pm 3,3$	$15,5 \pm 2,8$	$3,2 \pm 0,5$
после лечения		$25,2 \pm 1,3^*$	$22,1 \pm 3,2^*$	$37,1 \pm 1,5^*$	$15,1 \pm 1,8^*$	$3,1 \pm 0,4^*$
Подкорковая	5					
до лечения		$9,2 \pm 2,4$	$30,4 \pm 1,3$	$13,3 \pm 2,4$	$22,6 \pm 3,2$	$4,2 \pm 0,1$
после лечения		$10,1 \pm 1,8^*$	$22,6 \pm 3,6^*$	$6,3 \pm 0,7^*$	$20,2 \pm 0,6^*$	$3,6 \pm 1,3^*$
Мозжечковая	4					
до лечения		$26,5 \pm 1,1$	$8,4 \pm 0,9$	$3,7 \pm 2,7$	$12,1 \pm 1,3$	$2,2 \pm 0,9$
после лечения		$29,7 \pm 0,9^*$	$5,9 \pm 1,2^*$	$3,5 \pm 0,5^*$	$11,7 \pm 2,6^*$	$2,0 \pm 0,3^*$
Бульбарная	17					
до лечения		$27,3 \pm 1,4$	$7,5 \pm 2,2$	$2,7 \pm 2,3$	$11,5 \pm 2,4$	$3,2 \pm 1,5$
после лечения		$29,7 \pm 1,8^*$	$5,0 \pm 2,6^*$	$2,6 \pm 1,4^*$	$10,9 \pm 1,3^*$	$3,0 \pm 1,7^*$
Псевдобульбарная	14					
до лечения		$27,5 \pm 2,2$	$3,3 \pm 2,1$	$3,1 \pm 2,2$	$16,3 \pm 1,5$	$3,2 \pm 0,8$
после лечения		$28,0 \pm 2,0^*$	$3,2 \pm 0,2^*$	$2,8 \pm 1,2^*$	$16,1 \pm 1,2^*$	$3,2 \pm 0,3^*$

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до лечения и после.

К концу курса реабилитации наиболее функционально значимый регресс дефицита по тесту профиль PULSES отмечался у больных с МД и БД ($11,7 \pm 2,6$ и $10,9 \pm 1,3$), ($p < 0,01$). Улучшилось умственное состояние (память, внимание, ориентация, восприятие) по тесту Мини-Ментал у большинства исследуемых больных: $25,2 \pm 1,3$ – $29,7 \pm 1,8$ ($p < 0,01$). Отмечалось снижение ниже нормы показателей теста у больных с ПкД до $10,1 \pm 1,8$. Высокие показатели депрессии зарегистрированы у больных с КД ($39,9 \pm 3,3$), высокие показатели тревоги – у больных с КД и ПкД ($23,7 \pm 2,8$ и $26,4 \pm 1,3$ соответственно). После окончания курса лечения у больных с ПкД уровень депрессии снизился до ($37,1 \pm 1,5$) балла, что соответствовало «большому депрессивному эпизоду». У больных с КД и ПкД значительное улучшение отмечалось лишь у больных с ПкД (снижение уровня тревоги до $18,6 \pm 3,6$), что соответствовало наличию «симптомов тревоги». Появились навыки самообслуживания и улучши-

ние качества их жизни. Улучшилась общая способность к обучению, способность к концентрации внимания и памяти, уменьшились соматовегетативные проявления.

Выводы

1. Восстановление речи у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, зависит не только от формы дизартрии, степени выраженности речевого дефекта, сроков начала и адекватности методов лечения, но и от показателей когнитивных функций, тревожно-депрессивных расстройств и функциональных возможностей у больных.

2. У больных с дизартрическими нарушениями после перенесенного полушарного инсульта определяется снижение показателей когнитивных функций, функциональных возможностей.

3. Лучший прогноз для восстановления имеют больные с подкорковой и бульбарной формами дизартрии.

Список литературы

1. Одинак М.М., Анисимова Л.Н., Вознюк И.А. Ранняя реабилитация в остром периоде ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу 2003; 9: 191.
2. Винарская Е.Н. Дифференциальная диагностика дизартрий. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1982; 82, 8: 46–50.
3. Столярова Л.Г., Варакин Ю.Я., Некрасова Е.М. Нарушения речи при локализации сосудистого очага в глубоких структурах доминантного полушария головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 85, 9: 1296–1300.
4. Поваляева М.А. Справочник логопеда. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. 448 с.
5. Большакова С.Е. Речевые нарушения у взрослых и их преодоление. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 160 с.
6. Иншакова О.Б. Альбом логопеда. М.: Гуманит. изд-во Центр ВЛАДОС, 2000. 280 с.
7. Шокор-Троцкая М.К. Коррекция сложных речевых расстройств. М.: ЭКСМО-Пресс, В. Секачев, 2000. 352 с.
8. Белов А.Н., Шенетов О.Н. Шкалы, тесты, опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002; 212–214. 440 с.
9. Sellars C., Hughes T., Langhorne P. Speech and language therapy for dysarthria due to nonprogressive brain damage: a systematic Cochrane review. Clin. Rehabil. 2002; Feb., 16, 1: 61–68.

ДИНАМІКА СИНДРОМУ ДИЗАРТРІЇ В РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНСУЛЬТ**Р.В. Данько**

Вивчено динаміку відновлення втрачених функцій методом нейропсихологічного дослідження в 52 хворих, які перенесли ішемічний інсульт, з різними видами дизартрій. Показано, що на ефективність відновлення мовної функції значно впливає вид дизартрії, ступінь тяжкості мовного порушення, активна участь пацієнта в реабілітаційній терапії.

Ключові слова: *дизартрія, ішемічний інсульт, когнітивні функції, нейропсихологічні тести.*

DYNAMICS OF SYNDROME OF DYSARTHRIA IN REHABILITATION OF PATIENTS WHO UNDERWENT ISCHEMIC INSULT**R.V. Danko**

The dynamics of recovery of lost function with the help of neuropsychological research of 52 patients who underwent ischemic stroke and having different kinds of dysarthrias was studied. It was proved that a kind of any dysarthria, the degree of speech disorder difficulty and the active participation of the patient in the rehabilitation therapy influences greatly the effective recovery of speech disorders.

Key words: *dysarthria, ischemic stroke, cognitive functions, neuropsychological tests.*

Поступила 19.11.04

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА В КОМПЛЕКСЕ ЭТАПНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Ю.С. Паращук, И.А. Тучкина

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 48 девочек-подростков 13–18 лет с нарушениями менструальной функции (гипоменструальный синдром и синдром альгодисменореи). У большинства обследованных выявлены нарушения содержания и/или взаимоотношения гонадотропных гормонов (лютеинизирующих и фолликулостимулирующих), у больных с гипоменструальным синдромом – гипоплазия матки. Кариотип у всех пациентов был 46 XX. Применение в комплексе лечения негормональных препаратов «Дисменорм» и «Меналгин» значительно повышает эффективность терапии, не имеет побочных реакций и осложнений.

Ключевые слова: девочки-подростки, нарушения менструальной функции, негормональные препараты.

На фоне изменившихся социально-экономических условий в Украине при резком снижении рождаемости среди женщин репродуктивного возраста продолжает неуклонно расти частота гинекологической патологии. Более того, возросла заболеваемость среди девочек-подростков [1, 2]. Патологические состояния репродуктивной системы, формирующиеся еще в периоде полового созревания, часто приводят к бесплодию, перинатальным потерям в детородном возрасте [3]. В последние годы в Харьковском регионе основное место в структуре гинекологической заболеваемости подросткового возраста занимают нарушения менструальной функции [4]. Из нарушений менструальной функции наиболее часто встречаются синдром альгодисменореи и различные проявления гипоменструального синдрома (первичная, вторичная аменорея, спино-, олиго-, опсоменорея). Большинство этих состояний являются функциональными, имеющими в патогенетической основе нарушение взаимодействия звеньев нейрогуморального комплекса – от репродукции и реализации действия рилизинг-гормонов гипоталамуса до взаимодействия гонадотропинов с эстрогенами, гестагенами, андрогенами, рецепторным комплексом, в органах-мишенях женской репродуктивной системы.

Подростковый возраст, во время которого происходит становление и формирование организма будущей матери, является слож-

ным этапом в этом процессе, с одной стороны, весьма ранимым в плане возникновения гинекологических нарушений, с другой – требующим очень осторожного и щадящего корректирующего подхода к выбору методологии лечения и профилактики рецидивов возникших расстройств.

Применение лекарственных средств для лечения больных с гинекологическими заболеваниями без учета особенностей подросткового возраста, грубое манипулирование назначением часто необоснованного гормонального лечения в традиционных для взрослых женщин дозировках могут привести к серьезным осложнениям и побочным реакциям у девочек-подростков.

Целью исследования было изучение клинической эффективности негормональных препаратов «Дисменорм» и «Меналгин» для лечения подростков с нарушениями менструальной функции.

Материал и методы. Обследовано 48 девочек-подростков в возрасте 13–18 лет с нарушениями менструальной функции. Из них 30 страдали опсоменореей, первичной и вторичной аменореей, спиноменореей. У 18 девочек отмечалась альгодисменорея различной степени тяжести (чаще легкой и средней степени).

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование больных, включавшее изучение раннего анамнеза, течение беременности и родов у матери, оценку генеа-

логических данных, кариотипа, степени физического и полового развития подростков, характера менструальной функции, результатов исследования гинекологического статуса и вагиноскопии, кольпоскопии по показаниям, функционального состояния яичников (базальная температура, кольпоцитология). Исследованы рентгенограммы черепа и дана оценка костного возраста, выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, внутренних органов, щитовидной, молочной желез в масштабе реального времени конвексным (и вагинальным, по показаниям) датчиком на аппарате «Simens» по общепринятым методикам. Изучено состояние органов малого таза при разных нарушениях менструальной функции доплерографическим методом. Гормональный профиль организма больных оценивали путем определения в сыворотке крови гонадотропных, половых гормонов, проводили общепринятые лабораторные методы (клинические анализы крови, мочи, биохимические исследования), определяли состояние соматического здоровья больных, все они были консультированы смежными специалистами.

При выборе метода лечения руководствовались особенностями периода полового созревания у пациенток, учитывалось, что они находятся в стадии развития и формирования женской репродуктивной системы и лечебное воздействие не должно резко влиять на организм, так как патология менструального цикла в этом возрасте в основном носит функциональный характер.

К сожалению, имеющиеся на сегодня гормональные препараты женских половых гормонов имеют достаточно большой диапазон побочных эффектов. В то же время при лечении больных с функциональными нарушениями менструального цикла, включая предменструальный синдром, хорошо зарекомендовали себя средства традиционной медицины и гомеопатии, препараты природного происхождения, активные компоненты которых получены из растительного сырья. Такие средства очень хорошо переносятся, обладают высокой безопасностью, практически не имеют противопоказаний к применению, действуют мягко и регулирующие на гормонопродуцирующую систему женщины.

Одним из таких средств является *Agnus castus* (Авраамово дерево, прутняк). Зрелые плоды этого растения содержат ряд биологически активных веществ (эфирные масла, флавоноиды, гликозиды, терпены), эффективных при нарушениях ритма и продолжительности менструаций, предменструальном синдроме, бесплодии, обусловленном недостаточным синтезом прогестерона в яични-

ках. Для нормализации всех видов нарушений менструального цикла также широко применяется гомеопатический препарат, получаемый из прострела лугового (*Pulsatilla pratensis*) – растения, содержащего тритерпеновые сапонины, низкомолекулярные ликтоны жирных кислот. Препарат особенно эффективен при недостаточности функции яичников, запаздывании менструаций, при скудных месячных, сопровождающихся предменструальным синдромом. Широким спектром благоприятного воздействия на организм обладает и розмарин (*Rosmarinus officinalis*) – антимикробным и противовирусным, желчегонным и гепатопротекторным, спазмолитическим, что обусловлено содержащимися в нем эфирными маслами, флавонами, стероидами. В гомеопатии препарат розмарина используется для лечения больных с запаздывающими и болезненными менструациями и предменструальным синдромом.

Давно известно действие при самых разных заболеваниях пчелиного яда. Это вещество является основным действующим компонентом гомеопатического средства *Apis* и оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, что позволяет с успехом его использовать при лечении больных с предменструальным синдромом [5].

Таким образом, природные источники лекарств позволяют мягко и щадяще восстанавливать гормональный баланс при функциональных нарушениях менструального цикла. Все описанные компоненты обладают взаимодополняющим действием и содержатся в препарате «Дисменорм». Препарат предназначен для лечения больных с различными нарушениями менструального цикла, которые носят функциональный характер, в частности больных предменструальным синдромом. «Дисменорм» содержит только компоненты природного происхождения. Не имеет побочных эффектов.

«Меналгин», назначавшийся девочкам-подросткам с альгодисменореей, содержит активные компоненты – фосфат магния, ромашку аптечную, колонцит, гусиную лапчатку, конский каштан.

«Дисменорм» назначался пациенткам с гипоменструальным синдромом, «Меналгин» – с альгодисменореей.

Результаты и их обсуждение. Комплексное обследование показало, что средний возраст менархе не отличался от среднепопуляционных показателей и составил 12 лет и (8 ± 3) мес. Однако у одной трети больных с гипоменструальным синдромом отмечено позднее менархе, редкие менструации сопровождалась у части больных предменструальным синдромом.

Задержки менструаций, первичная и вторичная аменорея у 20 % обследованных являлись симптомом задержки полового развития, чаще соматогенного и центрального генеза. Генетическими исследованиями выявлено наличие патологии женской половой системы в семьях 28 обследованных (58,3 %), у 20 больных с гипоменструальным синдромом и 8 девочек с альгодисменореей. В семьях этих больных имелись нарушения менструальной функции, чаще со стороны матери. Кариотип у всех пациенток был 46 XX.

Отставание полового развития, как правило, сочеталось с ухудшенным и плохим физическим развитием из-за дефицита массы тела. Сочетание вторичной аменореи и избыточной массы тела без задержки полового развития имели 16 девочек.

Из 48 девушек половой жизнью жили 12 (25 %). Средний возраст полового дебюта составил 15 лет и 2 мес. ± 4 мес. При проведении вагиноскопии у 2 (16 %) из 12 больных, живущих половой жизнью, выявлена гормональная эктопия шейки матки, подтвержденная кольпоскопически.

При оценке тестов функциональной диагностики установлено, что у больных с гипоменструальным синдромом кривая базальной температуры была однофазной, что свидетельствовало о наличии ановуляторного характера нарушений менструальной функции.

У девочек-подростков с альгодисменореей базальная кривая, как правило, была двухфазной при сохраненном ритме менструаций. Кольпоцитогаммы у пациенток с гиперменструальным синдромом содержали до 50 % промежуточных клеток, сниженное число поверхностных клеток составляло 5–10 %, что свидетельствовало о гипоестрогении.

Рентгенологическое исследование черепа позволило исключить наличие объемного процесса головного мозга у всех обследованных. Рентгенограммы кисти у 20 % больных с гиперменструальным синдромом выявили отставание костного возраста от паспортного, что подтвердило у них наличие задержки полового развития.

У всех больных с гипоменструальным синдромом выявлена гипоплазия матки I–II степени. Данные объективного исследования подтверждены методом ультразвукового сканирования (УЗС). Размеры матки в целом по группе составили: длина – $(42 \pm 1,2)$ мм; переднезадний размер – $(24 \pm 2,3)$ мм; поперечный – $(3,5 \pm 2,4)$ мм. Данные УЗС позволили также судить о характере эндометрия, что косвенно являлось отражением степени эстрогенной насыщенности и готовности матки к менструальной реакции. Так, у большинства обследованных четко визуализировались

внутренние структуры матки, размеры М-эха колебались от 10 до 21 мм. При этом установлено, что размеры М-эха более 10–14 мм отмечались у больных с умеренной гипоестрогенией (уровень эстрадиола – $(58,6 \pm 10,1)$ пг/мл).

У 4 (8,3 %) больных имелись ретенционные образования в одном из яичников на фоне его мультифолликулярной структуры.

Исследование уровня гонадотропных гормонов выявило, что уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) были ниже нормы или отмечалось изменение соотношения индекса ЛГ/ФСГ. При этом у больных с явлениями задержки полового развития уровень ЛГ колебался в пределах $(3,85 \pm 0,41)$ мМЕ/мл, ФСГ – $(4,8 \pm 0,63)$ мМЕ/мл, у девушек с гиперменструальным синдромом без задержки полового развития уровень ЛГ был выше и колебался в пределах $(5,7 \pm 1,2)$ мМЕ/мл, уровень ФСГ – $(6,20 \pm 0,92)$ мМЕ/мл.

Девочки-подростки с синдромом альгодисменореи, как правило, имели размеры матки, соответствующие возрастным параметрам, цикличность менструаций не нарушалась, однако длительность менструального кровотечения составила в среднем 5,5 дня. У трети больных менструации были обильными, у 8 (44 %) из 18 имелись боли в молочных железах во второй половине цикла, у 6 (33 %) девочек – выраженный предменструальный синдром. При УЗС молочных желез у 3 (16 %) больных выявлена диффузная фиброзно-кистозная мастопатия.

У большинства пациенток с альгодисменореей клинические проявления патологии – боли внизу живота с иррадиацией в поясничную область, схваткообразные боли – сопровождалась диспептическими расстройствами, головной болью, головокружением, похолоданием конечностей, ознобом, то есть чаще всего имела место ваготоническая форма альгодисменореи средней и легкой степени тяжести.

Всем больным с нарушениями менструальной функции назначались препараты «Дисменорм» и «Меналгин» в условиях стационара в составе комплексной терапии, а затем их применение было продолжено после выписки из стационара.

«Дисменорм» применялся подросткам с гипоменструальным синдромом по 2 таблетки 3 раза в день в течение месяца, исходя из того, что в одной таблетке содержится *Agnus castus* 125 мг (сухой остаток 1,0 мг), *Pulsatilla* ДЗ 25 мг, *Rosmarinus officinalis* Д2 25 мг, *Apis mellifica* ДЗ 25 мг.

«Меналгин» назначался подросткам с синдромом альгодисменореи для купирова-

ния болевого синдрома по 1 таблетке каждый час (до 12 в сутки) или по 1 таблетке 2–3 раза в день за 7–10 дней до предполагаемой менструации. В состав одной таблетки «Меналгина» входит Magnesium phosphoricum D2 25 мг, Chamomilla D2 25 мг, Colocynthis D3 25 мг, Potentilla anserina 100 мг (сухой остаток 1,7 мг), Aesculus D1 25 мг.

Препараты применялись в комплексе этапной реабилитации девочек-подростков. Результаты негормонального лечения сравнивали с результатами лечения комплексом с «Дисменормом» и без него. Отмечено повышение эффективности лечения на 30 %, то есть восстановление менструальной функции отмечено у 70 % больных. У 8 больных с вторичной аменореей и опсоменореей на фоне лечения и задержки на 1–4 мес менструации прошли после окончания базовой терапии в стационаре, у 12 больных менструации восстановились в течение 1–2 мес от начала лечения. Наблюдалась положительная динамика кольпоцитологической картины. При восстановлении менструации купировался предменструальный синдром.

В результате применения «Меналгина» происходило купирование болевого синдрома: при легкой степени альгодисменореи – у 100 %, при средней степени – у 60 %, после 2-го курса – у 70 % и, как правило, после 3-

го курса – у всех наблюдаемых подростков. Даже при неполном исчезновении болей наступало значительное улучшение состояния. Как правило, это были девочки с выраженными нейровегетативными расстройствами. До применения «Меналгина» лечение болевого синдрома было мало эффективным, а при включении в схемы «Меналгина» болевой синдром вместе с вегетативными нарушениями купировался.

Выводы

1. Применение негормонального препарата «Дисменорм» для лечения девочек-подростков с гипоменструальным синдромом повышает клиническую эффективность комплексной терапии на 30 %.

2. Лечение девочек-подростков с альгодисменореей препаратом «Меналгин» позволяет купировать болевой синдром различной интенсивности. Эффективность лечения зависит от длительности курсового лечения. Наиболее высокий клинический эффект достигается после применения 3-го курса лечения.

3. Использование препаратов «Дисменорм» и «Меналгин» в комплексном лечении больных подросткового возраста с нарушениями менструальной функции не сопровождается побочными реакциями и осложнениями, хорошо переносится пациентами.

Список литературы

1. Богданова Е.А. Дисменорея у подростков. Дисменорея. Вопросы диагностики и терапии: Материалы II Всероссийск. форума «Мать и дитя». Москва, 2000: 9–11.
2. Parashchuk Y.S., Bogdashkin N.V., Tutchkina I.A., Lesovaya M.A. Effectiveness of various contraception methods with female adolescents residing in a major industrial region of postcommunist Ukrain. VIII Europ. Congress of Pediatric and Adol. Gynec. Prague, 2000: 346–347.
3. Паращук Ю.С. Бесплодие в браке. К.: Здоров'я, 1994. 208 с.
4. Богдашкин Н.Г., Тучкина И.А. Детская и подростковая гинекология. Опыт и перспективы развития. Междунар. мед. журн. 1998; 3: 59–61.
5. Хегер М., Кляйн Г. Дисменорм. Информация о препарате. ФРГ, Карлсруэ, 1997. 46 с.

НЕГОРМОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ В КОМПЛЕКСІ ЕТАПНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Ю.С. Паращук, І.О. Тучкіна

Обстежено 48 дівчат-підлітків 13–18 років з порушеннями менструальної функції (гіпоменструальний синдром і синдром альгодисменореї). У більшості обстежених виявлено порушення вмісту і/або взаємовідношень гонадотропних гормонів (лютеїнізуючих і фолікулостимулюючих), у хворих із гіпоменструальним синдромом – гіоплазія матки. Каріотип у всіх пацієнток був 46 XX. Застосування в комплексі лікування негормональних препаратів «Дисменорм» і «Меналгін» значно підвищує ефективність терапії, не супроводжується побічними реакціями та ускладненнями.

Ключові слова: дівчата-підлітки, порушення менструальної функції, негормональні препарати.

NON-HORMONAL TREATMENT OF FEMALE ADOLESCENTS WITH PATHOLOGY OF PUBERTAL PERIOD AT THE COMPLEX OF REHABILITATION

Yu.S. Parashchuk, I.A. Tutchkina

48 female adolescents 13–18 years with menstrual disorders were examined. Gynecological pathology were hypomenstrual syndrome and algodysmenorrhea. The disorders of gonadotropic hormonal (luteinizing and follicle stimulating) metabolism were found. The karyotype was 46 XX of all patients. The usage of therapy of «Dismenorm» and «Menalgin» in the complex of treatment demonstrated its high efficacy for these patients.

Key words: female adolescents, menstrual disorders, non-hormonal preparations.

Поступила 17.03.05

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИМФОЦИТОТОКСИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ И ГЕТЕРОФИЛЬНЫХ ГЕМОЛИЗИНОВ ПРИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ У ЖЕНЩИН

*Н.Г. Грищенко, О.В. Грищенко, В.А. Резников,
Н.Ю. Смазлий, О.А. Ольховская, И.А. Гузь*

Харьковский государственный медицинский университет

Проведен анализ современных методов диагностики и лечения, основанный на индивидуальном подборе иммуносорбентов, эффективный при иммунологическом бесплодии и невынашивании.

Ключевые слова: иммунологическое бесплодие, лимфотоксические антитела, плазмозаменители, антиспермальные антитела.

В связи с неблагоприятной экологической обстановкой и другими факторами в настоящее время возрос удельный вес иммунологического компонента в женском бесплодии. Обычно бесплодие считается иммунологическим, когда у женщины обнаруживают антиспермальные антитела в цервикальной слизи или крови. Однако существуют и другие типы антител, повышенное содержание которых может приводить к бесплодию. Это такие антитела, как гетерофильные гемолизины и лимфоцитотоксические. Они еще слабо изучены, хотя найдены давно.

Гетерофильные гемолизины – антитела, вызывающие гемолиз чужеродных или собственных эритроцитов. В 80-х гг. было установлено, что повышенное содержание гемолизинов может приводить к прерыванию беременности, мертворождению, различным патологиям. Была разработана методика их определения у беременных, которую мы использовали в своих исследованиях [1]. При невынашивании средний уровень гемолизинов составляет $(0,99 \pm 0,11)$ ед. опт. пл., при норме от 0,2 до 0,6 ед. опт. пл. [2]. Метод основан на определении оптической плотности раствора, содержащего антитела, лизирующие эритроциты барана. По степени гемолиза диагностируют угрозу самопроизвольного прерывания беременности.

Лимфоцитотоксические антитела (ЛАТ) были обнаружены в 60-х гг. также у женщин с невынашиванием. Известно, что иммунологические процессы во время беременности соответствуют таковым при аллотрансплантации и подчинены одинаковым закономерностям. Материнский организм подавляет влияние трансплантационных антигенов (HLA) отцовского происхождения [3]. Когда же этот механизм «ломается»,

происходит бесконтрольная выработка антител к HLA-антигенам мужа, которые, как и гемолизины, делают плаценту проницаемой, что и приводит к невынашиванию и другим нежелательным результатам. Большинство исследователей склоняются к тому, что вероятность появления данных антител возрастает с увеличением числа предыдущих беременностей. К концу беременности концентрация антител повышается, так как они способствуют отделению плаценты. Мы пользовались методом определения ЛАТ, основанным на определении количества антител по числу мертвых лимфоцитов [4]. В работе [2] была установлена норма содержания аутоантител (до 15 %). Средний уровень ЛАТ у женщин с физиологически протекающей беременностью составлял $(10,65 \pm 0,85)$ %, у небеременных женщин – $(8,08 \pm 0,67)$ %. При угрозе спонтанного аборта средний уровень повышался до $(26,1 \pm 2,6)$ %. После лечения индивидуально подобранным плазмозаменителем уровень антител снижался до $(12,2 \pm 1,1)$ % [5]. Авторы считают, что лечения хватает на один месяц. Затем количество антител (ЛАТ и гемолизинов) возрастает и угроза срыва усиливается. Чтобы нормально выносить плод, женщине нужно лечиться всю беременность с промежутками между курсами – месяц. По изучению ЛАТ при бесплодии нами была найдена только работа [6]. Ее авторы причиной бесплодия и невынашивания считают не повышение содержания антител, а совместимость матери и плода по антигенам HLA и высокую степень гистосовместимости супругов. Практика же показывает, что иммунный конфликт возникает и при «сильных» антигенных различиях, а лечение плазмозаменителями приводит к его устранению.

Целью данной работы явилось изучение содержания гетерофильных гемолизинов и лимфоцитотоксических антител при иммунологическом бесплодии у женщин.

Материал и методы. Используемые в исследовании методы хороши тем, что не только позволяют диагностировать иммунный конфликт, но и индивидуально подобрать лечение. Препараты добавляют в пробы, и тот, который *in vitro* лучше удаляет антитела, назначается больному. Раньше лечение плазмозаменителями при бесплодии применялось только для удаления антиспермальных антител и без индивидуального подбора. Для сорбции ЛАТ и гемолизинов с индивидуальным подбором применяла плазмозаменители Л.В. Антипенская [2], но при невынашивании. Она же с соавторами подобрала из большого количества препаратов четыре, которые выступают как сорбенты антител: гемодез, полиглокин, реополиглокин и желатиноль. Нами сделан подбор из трех препаратов, аналогично без желатиноля.

Иммунологическое бесплодие диагностировалось при наличии у женщин антиспермальных антител в цервикальной слизи. Других причин бесплодия у данных женщин не было обнаружено. Всего было обследовано 198 женщин, прошедших не менее двух курсов лечения. Из них у 58 % бесплодие было первичным. При вторичном бесплодии у большинства в анамнезе был один или несколько срывов (45 %), замершие беременности были у 10 % наблюдаемых. Забеременели 82 женщины, что составляет 41,4 %. Это намного выше, чем при любом другом способе лечения иммунологического бесплодия.

Результаты и их обсуждение. Все три подбираемых препарата подошли примерно половине женщин, по два и по одному – примерно по 25 %. Это означает, что препараты в большей или меньшей мере снижали количество антител. Но назначался тот препарат, который был эффективнее других. Остальные препараты увеличивали количество антител, то есть являлись дополнительными антигенами. Вот почему лечение, назначенное без подбора, может навредить больному. Из 82 забеременевших 33 % женщин подбор был

сделан дважды: при первом обследовании и после того, как женщина забеременела. У 41 % при беременности изменилась чувствительность к препаратам, то есть тот, который до беременности снижал количество антител, стал их увеличивать, и наоборот. Это свидетельствует о том, что не только необходимо индивидуально подбирать препараты, но и делать это как минимум дважды.

Среди незабеременевших 61 % составляли женщины с первичным бесплодием. Следовательно, беременность чаще наступает у женщин со вторичным бесплодием, причем, чем меньше его срок, тем выше вероятность беременности (таблица).

После одного курса лечения забеременели 33 % всех женщин; 28 % – после двух курсов; 18,3 % – после трех; 13,5 % – после четырех курсов и только 7,3 % – после 5–8 курсов. То есть подавляющее большинство женщин беременеют после 1–4 курсов. Среди незабеременевших женщин основная часть (72,4 %) прошла по два курса лечения, а этого могло быть недостаточно. Однако основной причиной ненаступления беременности мы считаем нерегулярность лечения.

Мы пришли к выводу, что у каждой женщины свой порог количества антител, ниже которого она уже может забеременеть. И он не обязательно должен быть ниже нормы. Часто он бывает намного выше нормы.

Нами было исследовано, как группы крови и резус фактор супругов влияют на возможность зачатия. Из числа обследованных женщин и их мужей 0(I) группу крови имели 32,4 % чел.; A(II) – 41,5 %; B(III) – 17 % и AB(IV) – 9,1 %, тогда как по статистическим данным, полученным при обследовании населения Европы, группу I имеют в среднем 39 % населения; II – 44 %; III – 11,3 % и IV – 5,7 % людей.

Среди супружеских пар с иммунным конфликтом значительно возрастает число людей с группами крови III и IV, в основном за счет людей группы I. Следовательно, супружеские пары с этими группами предрасположены к возникновению иммунного конфликта. Вылечить эти пары также значительно сложнее. Среди супружеских пар, в которых

Зависимость между сроком бесплодия и наступлением беременности

Срок бесплодия, лет	Число забеременевших, %		Число незабеременевших, %	
	первичное бесплодие	вторичное бесплодие	первичное бесплодие	вторичное бесплодие
До трех	37,2	59	18,3	24,4
С трех до пяти	37,2	28	39,4	35,5
С пяти до десяти	23,3	13	23,9	40,0
С 10 до 18	2,3	–	18,3	2,2

жены забеременели, группу I и II имели 64,3 % обследуемых, хотя бы один из супругов имел группу III или IV – 33,9 %, и только одна пара имела группу крови III, тогда как среди пар, в которых жены не забеременели, имеющие группу III или IV у одного из супругов составили 48,3 %, и 7 % пар имели только группу III и IV. При этом группа крови жены имеет большее значение, чем мужа, как для возникновения иммунного конфликта, так и при его лечении.

Кроме того, было установлено, что различие супругов по резус-фактору не влияет на возникновение иммунного конфликта. Среди забеременевших по резус-фактору различались 19,5 % супругов, а среди незабеременевших – 19,8 %. Однако с уверенностью можно сказать, что наличие иммунного конфликта почти исключает резус-конфликт. Из числа всех обследованных женщин было только две, которые имели резусные антитела при высоком содержании ЛАТ и гемолизин. У одной из этих женщин в анамнезе было два мертворождения, как считали, из-за высокого титра резусных антител. При третьей беременности она обследовалась и на содержание ЛАТ и гемолизин. У нее было обнаружено высокое содержание гемолизин. Женщина лечилась всю беременность используемым нами методом и родила здорового ребенка. При этом гемолизин значительно снизился во время беременности, а титр резусных антител оставался высоким. Следовательно, можно предположить, что мертворождения у этой женщины были из-за высокого содержания гемолизин, а не из-за резусных антител.

Среди забеременевших женщин наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение содержания ЛАТ с $(35,5 \pm 1,1)$ до $(28,8 \pm 1,14)$ % перед беременностью по сравнению с первым исследованием, а гемолизин с $(0,90 \pm 0,08)$ до $(0,80 \pm 0,08)$ ед. опт. плотн.

Только у 9 % женщин содержание ЛАТ увеличилось, и то незначительно; причем у половины из них гемолизин также увели-

чились, однако беременность наступила. По-видимому, у этих женщин большое количество антител было сорбировано на репродуктивных органах, а в процессе лечения поступило в русло крови, что и показал анализ. Освобождение же органов от антител позволило наступить беременности. Это предположение представляется нам верным еще и потому, что все эти женщины до беременности пролечились только один или два раза. У большинства женщин наблюдалось значительное снижение ЛАТ перед беременностью (на 20–40 %). Что же касается гетерофильных гемолизин, то наблюдалась лишь тенденция к их уменьшению перед беременностью. При этом только у 37 % женщин гемолизин значительно снижались. У остальных они повышались или не изменялись. Однако у большинства этих женщин существенно уменьшались ЛАТ, что и позволило, по всей видимости, наступить беременности. Мы видим, что гемолизин более стойкие антитела, чем ЛАТ, и более склонны сорбироваться на репродуктивных органах. Некоторым больным приходится пройти несколько курсов лечения, а иногда и с перерывом в неделю вместо месяца, пока эти антитела начнут уменьшаться.

Среди незабеременевших женщин наблюдалось лишь небольшое уменьшение содержания ЛАТ: с $(33,41 \pm 1,30)$ до $(29,2 \pm 1,2)$ %. Гемолизин у этих женщин совсем не изменялись. При сравнении содержания антител в последнее исследование до беременности с первым при беременности происходит незначительное увеличение содержания антител. Это объясняется тем, что плод, являясь дополнительным антигеном для матери, стимулирует их выработку. К концу беременности количество антител несколько снижается.

Таким образом, предложенный способ лечения, основанный на индивидуальном подборе иммуносорбентов, весьма эффективен при иммунологическом бесплодии и подлежит внедрению в широкую клиническую практику.

Список литературы

1. А.с. 1246006. Способ диагностики угрозы самопроизвольного прерывания беременности. Л.В. Антипенская, В.В. Щербакова, Л.А. Тагаева, П.И. Ткачева. 1986. Бюл. № 48.
2. Антипенская Л.В. Об иммуномодулирующем действии гемотрансфузии при невынашивании беременности. Иммунология 1988; 5: 61–65.
3. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987. 304 с.
4. А.с. 589983. Способ лечения трофических язв и длительно не заживающих ран. Ю.П. Делевский, Т.М. Новаченко, Л.В. Хавкина и др. 1977. Бюл. № 214.
5. Щербакова В.В., Головастиков И.Н., Антипенская Л.В. Иммунологические показатели при угрожающем аборте. Акуш. и гинекол. 1983; 12: 29–31.
6. Дранник Г.Н., Юнда И.Ф., Монга Т.С. и др. Совместимость супругов по антигенам системы HLA при бесплодии. Акуш. и гинекол. 1986; 7: 19–21.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІМФОЦИТОТОКСИЧНИХ АНТИТІЛ І ГЕТЕРОФІЛЬНИХ ГЕМОЛІЗИНІВ ПРИ ІМУНОЛОГІЧНОМУ БЕЗПЛІДДІ У ЖІНОК**М.Г. Грищенко, О.В. Грищенко, В.О. Резніков, Н.Ю. Смаглій, О.А. Ольховська, І.А. Гузь**

Проведено аналіз сучасних методів профілактики, діагностики і лікування, заснований на індивідуальному підборі імуносорбентів, ефективний при імунологічному безплідді і невиношуванні.

Ключові слова: імунологічне безпліддя, лімфоцитотоксичні антитіла, плазмозамінники, антиспермальні антитіла.

INVESTIGATIONS OF LYMPOCYTOTOXIC ANTIBODIES AND HETEROPHIL HEMOLYSINS BY THE IMMUNOLOGICAL STERILITY OF WOMEN**N.G. Grishchenko, O.V. Grishchenko, V.A. Reznikov, N.Yu. Smagliy, O.A. Olhovskaya, I.A. Guz**

An analysis of up-to-date methods of diagnostics and treatment based on individual selection of immunosorbents, effective with immunologic sterility and noncarrying of pregnancy was carried out.

Key words: immunologic sterility, lymphotoxic antibodies, plasma substitutes, antisperm antibodies.

Поступила 01.12.04

ПЕРЕБІГ ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК, ЯКІ Є НОСІЯМИ HBs-АНТИГЕНУ**Р.М. Міцода****Ужгородський національний університет****Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика**

Проаналізовано 69 післяпологових періодів у жінок-носіїв HBsAg, а також 100 післяпологових періодів у жінок без обтяженого соматичного анамнезу. Встановлено, що у перших цей період перебігає на тлі збільшення безводних проміжків й вірогідно більшої крововтрати, що призводить до підвищення ризику гнійно-запальних ускладнень і більш тривалого перебування у стаціонарі.

Ключові слова: післяпологовий період, HBsAg, ускладнення.

Розповсюдження збудника вірусного гепатиту В (ВГВ) має значні географічні коливання: від 0,3–0,5 % випадків носійства HBsAg серед населення Німеччини до 30 % у тропічних країнах [1–3]. У світі 1 млрд інфікованих і 350 млн носіїв вірусу ВГВ, які є постійним джерелом інфекції [4, 5]. Щорічно в США народжується 20 000 дітей у матерів, які є носіями HBsAg. Без профілактики гепатиту 30 % з них мають шанс хронізації захворювання та 25 % – ризик померти від цирозу або раку печінки в зрілому віці [6].

ВГВ – одна з актуальних медичних і соціальних проблем в Україні. Наша держава належить до регіону з середнім розповсюдженням ВГВ (2,2 % населення є носіями HBsAg) [7]. Незважаючи на те, що за останнє десятиріччя відбувається значне зниження захворюваності та смертності від ВГВ та є реальною можливість глобального контролю над ВГВ у першій половині XXI ст. [2, 8], загроза акушерських ускладнень у носіїв HBsAg є актуальною.

Основна увага науковців приділена пацієнтам з гострими та хронічними формами ВГВ або таким, що перенесли гострий ВГВ в анамнезі. Ось чому нашу увагу привернули

так звані «здорові» носії HBsAg, тобто ті, що не перехворіли на гострий ВГВ в анамнезі. Перебіг післяпологового періоду у цих жінок недостатньо вивчений, хоч з ними часто зустрічаються у щоденній роботі акушери-гінекологи.

Метою дослідження було простежити перебіг післяпологового періоду у жінок, які є носіями HBsAg (без попереднього страждання на ВГВ) для прогнозування та попередження акушерських ускладнень.

Матеріал і методи. Проведений аналіз перебігу післяпологових періодів у 69 жінок, що є носіями HBsAg і народжували в пологовому будинку № 4 м. Києва, і післяпологових періодів у 100 жінок, які народжували у фізіологічному відділенні пологового будинку м. Ужгорода. На кожен випадок заповнювалася розроблена нами карта дослідження. Вихідною документацією для набору матеріалу служили історії пологів.

За час проведення дослідження частота передчасних пологів у пологовому будинку м. Києва коливалася від 4,9 до 6,2 %, у фізіологічному відділенні пологового будинку м. Ужгорода – від 1,9 до 2,9 %. Кількість пологів, завершених оперативно абдоміналь-

ним шляхом, була більшою у жінок з фізіологічного відділення – 12–18 %, тоді як у жінок з м. Києва – 8,4–11,5 %. Перинатальна смертність зареєстрована меншою у роділь м. Ужгорода – 7,4–9,0 ‰, при 10,6–14,6 ‰ у роділь м. Києва. Роділлі були розподілені на дві групи: 1-ша – контрольна (КГ), яку склали жінки, що народжували у фізіологічному відділенні; 2-га (ГП) – роділлі, що є носіями HBsAg. Групи були однорідними за віком, соціальним станом (жінки є заміжніми), певною мірою за фахом (домогосподині або працюючі за спеціальністю, що не пов'язана з фізичними навантаженнями та роботою з тератогенними речовинами). Усі жінки проживали у межах одного часового поясу та в умовах помірноконтинентального клімату.

Були використані наступні методи дослідження: клінічний, лабораторний, ультразвукове дослідження плода та, при потребі, сканування органів гепатобіліарної системи, плаценти досліджені гістологічно. У жінок, що є носіями HBsAg, значна увага приділялася рівню білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, показникам загального білка, білкових фракцій та коагулограми. Діагноз «здорового» носійства верифікований інфекціоністом.

Таблиця 1. Тривалість безводних проміжків, %

Тривалість, год	КГ	ГП	t
<2	54,0	43,5	1,45
2–5	16,0	15,9	0,35
5–10	19,0	29,0	1,79
>10	11,0	11,6	0,41

Примітка. $p > 0,05$.

Отримані результати статистично оброблені [9].

Результати та їх обговорення. До уваги бралися найбільш фертильно активні категорії жінок. Саме тому категорія ВООЗ 15–49 років видозмінена та розбита на вікові інтервали, причому жінки молодші 17 та старші 35 років у дослідження не включалися. В усіх групах досягнутий рівень значущості $p > 0,05$, що засвідчують числові дані: до 20 років – 21 % у КГ і 17 % у ГП ($t=1,48$); 21–25 років – 46 та 49 % ($t=0,55$); 26–30 років – 17 та 22 % ($t=0,81$); 31–35 років – 16 та 12 % ($t=0,93$) відповідно.

Тривалість безводних проміжків у досліджуваних групах представлена в табл. 1.

Середня тривалість проміжку у жінок ГП складала 4 год 38 хв, у жінок КГ – 3 год 45 хв.

Крововтратою до 250 мл супроводжувалося 81 % пологів у фізіологічному відділенні та 52,2 % пологів жінок з HBsAg ($p < 0,001$, $t=4,7$). Крововтрата від 251 до 500 мл реєструвалася частіше у жінок з обсерваційного відділення – 37,7 проти 7 % ($p < 0,001$, $t=4,2$). Відсоток крововтрати об'ємом від 501 до 1000 мл є більшим у жінок КГ (6 %), у жінок ГП – 2,9 % ($p > 0,05$, $t=1$). Крововтрата такого ж об'єму супроводжувала 6 кесаревих розтинів у жінок КГ та 5 (7,2 %) абдомінальних розроджень у жінок ГП ($p > 0,05$, $t=0,31$). Середня крововтрата у перших складала 237,3 мл (середнє квадратичне відхилення (СКВ) 132,92), у інших – 290,0 мл (СКВ 107,3), $p < 0,01$; $t=3,02$.

Перебіг післяпологового періоду відображений у табл. 2.

Особлива увага при аналізі післяпологового періоду зверталася на підвищений ризик

Таблиця 2. Характеристика післяпологового періоду

Ускладнення	КГ		ГП		t
	n	%	n	%	
Післяпологовий період без ускладнень	57	57	31	44,9	–
Гіпертермія 1 раз	22	22	17	24,6	0,39
Гіпертермія 1–3 рази	4	4	10	14,5	2,28
Гіпертермія більше 3 разів	3	3	3	4,3	0,45
Анемія:					
I ст.	3	3	3	4,3	0,48
II ст.	3	3	3	4,3	0,48
III ст.	–	–	1	1,5	–
Післяпологовий ендометрит	1	1	–	–	–
Гематометра	1	1	–	–	–

Примітка. $p > 0,05$.

гнійно-запальних ускладнень, що відображено підвищенням температури тіла. Якщо разове та більш ніж триразове підвищення температури тіла зустрічається в досліджуваних групах майже з однаковою частотою, то при гіпертермії від 1 до 3 разів виявлено статистично достовірне зростання її в групі ГП.

Як видно із даних табл. 2, відсутня суттєва різниця між групами і в частоті анемії різного ступеня важкості, а саме I та II ст., анемія II ст. зареєстрована тільки в одному випадку у жінок ГП. Післяпологовий ендометрит і гематометра ускладнили післяпологовий період жінок КГ по одному разу.

Тривалість перебування на лікарняному ліжку у жінок КГ склала 4,46 дня (СКВ 1,6) при статистично достовірному збільшенні у жінок ГП – 6,44 дня (СКВ 2,49), $p < 0,001$. У представниць КГ післяпологовий період у

57 % випадків перебігав без ускладнень, у жінок ГП – у 44,9 % випадків ($p > 0,05$, $t = 1,55$).

Висновки

Післяпологовий період у жінок, що є носіями HBs антигену, перебігає на тлі більшої тривалості безводних проміжків і достовірно більшої крововтрати в пологах, що призводить до підвищення ризику гнійно-запальних ускладнень і більш тривалого перебування у стаціонарі.

Кількість обстежених не є достатньою для остаточного визначення патології в перебігу післяпологового періоду, але все ж може свідчити про небезпечні ускладнення. Можливо, було б більш цікавим і показовим дослідити перебіг післяпологового періоду у порівнянні з жінками, що перенесли гострий вірусний гепатит В.

Список літератури

1. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 424 с.
2. Chen D.S. Public health measures to control hepatitis B virus infection in the developing countries of the Asia-Pacific region. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000; 15: 7–10.
3. Van Steenbergen J.E., Leentvaar-Kuipers A., Baayen D. et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993–1998. Vaccine 2001; 20 (1–2): 7–11.
4. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 2003. 816 с.
5. Wathne K.O., Rojahn A. Hepatitis B in children diagnosis, follow-up and treatment. Tidsskr Nor Laegeforen 2002; 30: 1984–4.
6. Euler G.L., Copeland J.R., Rangel M.C., Williams W.W. Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. Pediatr. Infect. Dis. J. 2003; 22 (2): 123–9.
7. Харченко Н.В., Порохницький В.І., Гопольницький В.С. Вірусні гепатити. К.: Фенікс, 2002. 296 с.
8. Kao J.H., Chen D.S. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect. Dis. 2002; 2 (7): 395–403.
9. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. К.: Вища школа, 2003. 350 с.

ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД У ЖЕНЩИН-НОСИТЕЛЬНИЦ HBs-АНТИГЕНА

Р.М. Мицюда

Проведен анализ 69 послеродовых периодов у носительниц HBsAg, а также 100 послеродовых периодов у женщин без отягощенного соматического анамнеза. Установлено, что послеродовый период у носительниц HBs-антигена протекает на фоне увеличения безводных промежутков и достоверно большей кровопотери в родах, что приводит к увеличению риска гнойно-воспалительных осложнений и более длительному пребыванию в стационаре.

Ключевые слова: роды, HBsAg, осложнения.

THE POSTNATAL PERIOD OF THE WOMEN WHO ARE SEROPOSITIVE FOR HBsAg

R.M. Mitsoda

We examined afterchildbirth period of 69 women who are seropositive for HBsAg and 100 women with normal anamnesis using clinical, laboratory and instrumental methods of investigation. The confinement of the seropositive for HBsAg resulted in the increase of the rate of the inflammatory complications and more standing indwelling in the lying-in hospital, after more longer period without amniotic fluid and increase of the rate of bleeding in the labor.

Key words: postnatal period, HBsAg, complications.

Поступила 30.12.04

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УВЕИТОВ,
ОСЛОЖНЕННЫХ СУБАТРОФИЕЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА*Н.В. Панченко, И.Г. Дурас, Т.А. Кудина, К.А. Внукова, Т.А. Сытник**Харьковский государственный медицинский университет*

Под наблюдением находилось 29 пациентов (30 глаз) в возрасте от 5 до 84 лет (17 мужчин и 12 женщин). Установлено, что эндогенные увеиты, осложнившиеся субатрофией глазного яблока, значительно чаще сопровождаются катарактой, сращением и заращением зрачка в сравнении с экзогенными увеитами. Показано, что гипотония легкой степени чаще наблюдается при субатрофиях вследствие экзогенных увеитов, а гипотония тяжелой степени – при эндогенных увеитах, осложнившихся субатрофией глазного яблока.

Ключевые слова: увеит, осложнения, субатрофия глазного яблока.

Увеиты и их последствия на сегодняшний день являются весомой причиной слепоты и инвалидности по зрению [1], и в структуре первичной инвалидности в Украине и России, по данным [2–5], патология сосудистой оболочки занимает одно из ведущих мест. В работе [6] отмечен рост инвалидности при сосудистой патологии глаз. В целом увеиты, как причина слепоты и инвалидности по зрению, составляют от 8,8 до 39,0 % [7], а при отдельных нозологических формах достигают 37,0–42,8 % [8].

Возникающий воспалительный процесс в сосудистой оболочке глаза зачастую несет в себе угрозу потери зрительных функций, но в большинстве случаев существенное снижение или потеря зрения происходит вследствие возникающих осложнений увеита, каждое из которых, даже отдельно взятое, иногда является еще большей проблемой, чем сам воспалительный процесс [7].

Одним из тяжелых осложнений воспалительных заболеваний сосудистого тракта является субатрофия глазного яблока. По нашим данным, субатрофия глазного яблока – одна из наиболее частых (28 %) причин удаления глаз вследствие увеита [9]. Проведенные нами исследования показали, что за последние 10 лет в Харьковской области наблюдается существенное повышение удельного веса субатрофии глазного яблока как при эндогенных (более чем в два раза), так и при экзогенных (в полтора раза) увеитах [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических особенностей эндогенных и экзогенных увеитов, осложненных субатрофией глазного яблока.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 29 больных (30 глаз) с субатрофией глазного яблока вследствие эндогенных и экзогенных увеитов, находившихся на стационарном лечении во взрослом и детском глазном отделении Харьковской областной клинической больницы за период с 1988 по 2004 г. или обследованных амбулаторно. Из них 17 мужчин, 12 женщин. Возраст пациентов колебался от 5 до 84 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице.

Длительность заболевания составляла от одного до трех лет в 16 глазах (53,3 %), от 3 до 5 лет – в 4 (13,3 %), от 5 до 10 лет – в 4 (13,3 %) глазах. В 6 глазах (20 %) заболевание длилось более 10 лет.

Больные обследованы общепринятыми офтальмологическими методами. Состояние стекловидного тела и размер глазного яблока оценивали с помощью ультразвукового исследования.

Гипотонию классифицировали при внутриглазном давлении 15–13 мм рт. ст. как легкую (I), 12–10 мм рт. ст. – средней тяжести (II), менее 10 мм рт. ст. – тяжелую (III).

Результаты и их обсуждение. Изучение анамнеза заболевания показало, что у пациентов с субатрофией эндогенные увеиты в 77,7 % начинались как передние; в 22,3 % субатрофия осложняла периферические увеиты. Экзогенные увеиты, осложнившиеся субатрофией глазного яблока, в 52,4 % носили посттравматический характер, а в 47,6 % возникли после хирургических вмешательств.

Анализ клинической картины воспалительного процесса у обследованных больных

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Число больных в возрасте, лет					Всего
	<14	14–19	20–40	41–60	>60	
Муж	–	–	4	6	7	17 (58,6)
Жен	1	1	1	2	7	12 (41,4)
Всего	1 (3,4)	1 (3,4)	5 (17,2)	8 (27,6)	14 (48,4)	29 (100)

Примечание. В скобках – доля в процентах.

показал, что болевой синдром беспокоил одинаково часто пациентов с эндогенными (66,6 %) и экзогенными (57,1 %) увеитами. Характерным для эндогенных увеитов с субатрофией было наличие задних синехий во всех глазах, в том числе в 88,9 % – сращение и заращение зрачка, в то время как при экзогенных увеитах сращение и заращение зрачка встречалось в 31,2 % случаев.

Эндогенные увеиты у обследованных больных значительно чаще осложнялись катарактой (88,9 %) в сравнении с экзогенными увеитами (33,3 %), в то время как экзогенные увеиты с субатрофией несколько чаще, чем эндогенные увеиты, сопровождались помутнением и дистрофическими изменениями роговицы (76,2 и 66,8 % соответственно).

При ультразвуковом исследовании во всех глазах определялись эхоскопически значимые изменения стекловидного тела от мелкодисперсной взвеси до частичного и полного фиброза.

При экзогенных увеитах с субатрофией отслойка сетчатки диагностирована в 9,6 %, при эндогенных – в 11,1 %.

Укорочение переднезаднего размера глазного яблока (в сравнении с парным глазом) достигало 9 мм.

Гипотония I ст. диагностирована в 13,3 % глаз, II ст. – в 80 %, III ст. – в 6,7 % случаев. Отмечено, что гипотония легкой степени чаще наблюдалась при субатрофиях вследствие экзогенных увеитов, а гипотония тяжелой степени – при эндогенных увеитах, осложнившихся субатрофией глазного яблока.

Список литературы

1. Ronday M.J., Stilma J.S., Barbe R.F., Kijlstra A., Rothova A. Blindness from uveitis in a hospital population in Sierra Leone. Brit. J. Ophthalmol. 1994; 78, 9: 690–693.
2. Сергієнко М.М., Риков С.О., Ферфільфайн Й.Л. Організація офтальмологічної допомоги, захворюваність та інвалідність, спричинена хворобами ока в Україні: Тези та лекції II конф. дитячих офтальмологів України «Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей». К.: КВІЦ, 2003: 299–315.
3. Логай И.М., Сергиенко Н.М., Крыжановская Т.В. Актуальные вопросы профилактики инвалидности больных и инвалидов с патологией глаз в Украине и научное обоснование механизмов повышения ее эффективности: Тезисы доп. науч. конф. офтальмологів, присвяченої 125-річчю з дня народження академіка В.П. Філатова. Одеса, 2000: 438–440.
4. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России: Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. М., 2000; Ч. 2: 209–214.
5. Ферфільфайн И.Л., Крыжановская Т.В., Алифанова Т.А., Повещенко Ю.Л. Сосудистая патология глаза как причина инвалидности на Украине: Тезисы доп. VIII Міжнар. конф. офтальмологів. Одеса–

Четкой зависимости между величиной укорочения переднезаднего размера глазного яблока и степенью гипотонии не установлено, что, по нашему мнению, может быть обусловлено различной скоростью развития субатрофии глазного яблока и, возможно, различными механизмами формирования субатрофии при эндогенных и экзогенных увеитах.

Лечение пациентов с субатрофиями вследствие увеитов наряду с терапией гипотонии включало противовоспалительную и симптоматическую терапию. Однако ввиду отсутствия эффекта от проводимого лечения 12 глаз (40 %) было удалено.

Выводы

1. Эндогенные увеиты, осложнившиеся субатрофией глазного яблока, значительно чаще сопровождаются катарактой, сращением и заращением зрачка, чем экзогенные увеиты.

2. Экзогенные увеиты с субатрофией несколько чаще, чем эндогенные увеиты, сопровождаются помутнением и дистрофическими изменениями роговицы.

3. Гипотония легкой степени чаще наблюдается при субатрофиях вследствие экзогенных увеитов, а гипотония тяжелой степени – при эндогенных увеитах, осложнившихся субатрофией глазного яблока.

4. Проведенные исследования показывают необходимость изучения механизмов формирования субатрофии при увеитах, что позволит разработать более эффективные методы лечения таких пациентов.

Генуя «Актуальні проблеми патології судинного тракту ока при його захворюваннях та пошкодженнях». Одеса, 1993: 207.

6. *Ферфильфайн И.Л., Алифанова Т.А., Повещенко Ю.Л.* Социальные аспекты клинической офтальмологии: Тези доп. X з'їзду офтальмологів України. Одеса, 2002: 16–17.

7. *Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А.* Увеиты. М.: Медицина, 1984. 320 с.

8. *Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А., Рысаева А.Г. и др.* Исходы увеитов при системных и синдромных заболеваниях и их связь с иммунологическим статусом больного. Офтальмол. журн. 1982; 8: 493–499.

9. *Панченко Н.В., Дурас И.Г., Маркова О.А., Кудина Т.А., Мишенина Е.Б.* Увеиты и их осложнения как причина удаления глаз по данным глазного отделения ХОКБ: Тези доп. II конф. Харківськ. обл. клін. лікарні «Сучасні методи лікування та реабілітації травм і їх наслідків. Невідкладна допомога при захворюваннях і травмах». Харків, 2003: 50–51.

10. *Панченко Н.В., Дурас И.Г., Кудина Т.А., Внукова Т.О.* Состояние слезопродукции и стабильности слезной пленки у пациентов с субатрофией глазного яблока: Тези доп. Міжнар. наук.-практ. конф. лікарів-офтальмологів «Проблеми діагностики та лікування синдрому «сухого ока». Харків, 2004: 34–35.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УВЕЇТІВ, УСКЛАДНЕНИХ СУБАТРОФІЄЮ ОЧНОГО ЯБЛУКА

М.В. Панченко, І.Г. Дурас, Т.О. Кудина, К.О. Внукова, Т.А. Ситнік

Під спостереженням знаходилось 29 пацієнтів (30 очей) віком від 5 до 84 років (17 чоловіків і 12 жінок). Встановлено, що ендогенні увеїти, ускладнені субатрофією очного яблука, значно частіше супроводжуються катарактою, зрощенням і зарощенням зіниці у порівнянні з екзогенними увеїтами. Показано, що гіпотонія легкого ступеня частіше спостерігається при субатрофіях внаслідок екзогенних увеїтів, а гіпотонія тяжкого ступеня – при ендогенних увеїтах, ускладнених субатрофією очного яблука.

Ключові слова: увеїт, ускладнення, субатрофія очного яблука.

CLINICAL FEATURES OF UVEITES COMPLICATED BY A SUBATROPHY OF AN EYEGLOBE

N.V. Panchenko, I.G. Duras, T.A. Kudina, K.A. Vnukova, T.A. Sitnik

Under observation there were 29 patients (30 eyes) in the age of from 5 till 84 years (17 men and 12 women). Is established, that the endogenic uveites which have become complicated by a subatrophy of an eyeglobe are accompanied by a cataract, adnation of a pupil, in matching with exogenic uveites much more often. Is rotined, that the hypotonia of a mild degree more often is watched at subatrophies owing to exogenic uveites, and hypotonia of a high-gravity degree – at the endogenic uveites which have become complicated by a subatrophy of an eyeglobe.

Key words: uveitis, complications, subatrophy of an eyeglobe.

Поступила 02.08.04

СТОМАТОЛОГІЯ

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ОБЛАСТИ МЫШЦЕЛКОВОГО ОТРОСТКА И ТЕЛА ЧЕЛЮСТИ

Е.Н. Рябоконт

Харьковский государственный медицинский университет

Рассматриваются особенности конструкции компрессионно-дистракционного аппарата для лечения переломов нижней челюсти в области зубного ряда, показания и противопоказания его применения. Описана методика лечения больных с одно- и двусторонними переломами нижней челюсти в области тела челюсти и мышцелкового отростка. При этом в области тела челюсти создаются условия для восстановления кости с образованием полноценной мозоли по типу первичного заживления. Создание компрессионного действия аппарата служит препятствием смещению отломков в пределах зубного ряда при применении межзубной прокладки, что дает благоприятные исходы лечения.

Ключевые слова: нижняя челюсть, мышцелковый отросток, перелом, компрессионно-дистракционный аппарат.

В литературе описано большое количество способов лечения изолированных переломов мышцелкового отростка (МО) нижней челюсти (НЧ) с подробным описанием методики их осуществления. Однако работ, посвященных методам лечения двойных одно- и двусторонних переломов НЧ, один из которых локализуется в области МО, другой – в области тела челюсти, мало. По литературным данным, переломы МО в сочетании с переломами НЧ других локализаций составляют весомую долю – от 24,4 до 70,8 % [1]. По нашим данным, двойные двусторонние переломы НЧ в пределах зубного ряда и МО составляют 34,6 %, а двойные односторонние – 11,7 % в структуре переломов МОНЧ [1].

При лечении таких переломов создаются сложности в репозиции фрагментов челюсти. Они связаны с трудностью жесткого закрепления костных отломков в области тела челюсти, так как при применении межзубной прокладки, используемой для репозиции отломков в области мышцелкового отростка, возможно их смещение. Для предотвращения смещения костных отломков в пределах зубного ряда необходимо их жестко зафиксировать, что назубной шиной осуществить трудно. Жесткой фиксации отломков можно достичь с помощью компрессионно-дистракционных аппаратов (КДА). Благодаря компрессии костные отломки плотно соприкасаются, тем самым предотвращает-

ся их смещение при использовании межзубной прокладки.

Ранее нами был предложен назубный КДА с одним резьбовым стержнем [2]. Клинический опыт показал, что использование одного винта для компрессии не всегда приводит к плотному сближению костных отломков по всей плоскости излома. Сближение отломков происходит в области альвеолярного края, где расположен винт, а в области базального отдела тела НЧ часто не происходит. Поэтому был разработан и клинически апробирован назубный КДА с двумя винтовыми парами для лечения переломов НЧ в пределах зубного ряда [3].

Целью исследования явилась разработка консервативно-ортопедического метода лечения больных с одно- и двусторонними переломами НЧ в области тела челюсти и МО с применением КДА и межзубной прокладки для репозиции и фиксации костных отломков.

Методика сближения костных отломков в пределах зубного ряда с помощью КДА. После фиксации КДА к зубам НЧ и фиксации (затягивание гаек) компрессионно-дистракционных узлов (КДУ) к основаниям аппарата обязательно убеждаются в восстановлении прикуса. В данной конструкции используются два КДУ, которые могут одновременно работать на компрессию или дистракцию. Также они могут работать самостоятельно: один на компрессию, другой на

дистракцию. Один из них можно назвать компрессионным (фиксирующим), другой – репозирующим.

При несложных переломах, когда на рентгенограмме определяется хорошее соприкосновение костных отломков по всей линии излома, активируют сначала нижний винт на компрессию, а в верхнем КДУ ослабляют гайки, фиксирующие его к основанию аппарата. После сближения отломков затягивают гайки на верхнем винте и создают компрессию. При этом костные отломки испытывают двойное давление от узлов.

При переломах НЧ, когда образуется диастаз в области альвеолярного отростка, активирование аппарата можно проводить, как описано выше или по другой схеме. Ослабив гайки, фиксирующие нижний КДУ, верхний активируют на компрессию. После сближения краев отломков гайки на нижнем узле затягивают. Жестко зафиксированный нижний узел активируют на компрессию.

При переломах НЧ, когда образуется диастаз между отломками по нижнему краю челюсти, ни одно из предложенных назубных компрессионных устройств не позволяет самостоятельно устранить его. При этом отломки упираются друг в друга в области альвеолярного края, и дальнейшего движения их не происходит из-за того, что винтовая пара одна и расположена в области альвеолярного края. После введения в конструкцию двух винтовых пар и разнесения их как можно дальше друг от друга появилась возможность дозированно управлять перемещением отломков и их ориентацией в плоскости расположения КДУ. Расстояние вза-

имного удаления винтовых пар при назубной фиксации аппарата ограничено глубиной преддверия полости рта. Исходя из этого, верхний винт необходимо располагать как можно выше, а нижний – как можно глубже (ближе к переходной складке).

При такой ситуации (рисунок, а) порядок сближения отломков следующий. Сначала жестко закрепляют оба КДУ гайками к основаниям аппарата и создают попеременно компрессию то на одной, то на другой винтовой паре. При этом поворот винта не должен быть большим ($1/3$ – $1/2$ оборота), так как два узла жестко укреплены. Можно применять описанный метод сближения отломков. После того как при активировании узлов ощущается значительное усилие, сигнализирующее, что отломки плотно вошли в контакт в области альвеолярного края (рисунок, б), приступают к развороту отломков. Для этого верхнюю винтовую пару активируют на дистракцию (разъединение). В результате удлинения верхнего КДУ происходит разворот отломков вокруг винтов (соединяющих КДУ с основанием аппарата) на нижнем узле (рисунок, в).

Разъединив отломки в области альвеолярного края, активируют нижний узел на компрессию на $1/3$ – $1/2$ оборота винта или больше, ориентируясь на усилие сопротивления (рисунок, г). Затем также активируют верхний узел на компрессию (рисунок, д). Чередуя активирование узлов на компрессию, добиваются плотного соприкосновения костных отломков по всей линии излома (рисунок, е).

Необходимо подчеркнуть, что прежде всего нужно достичь правильного вертикаль-

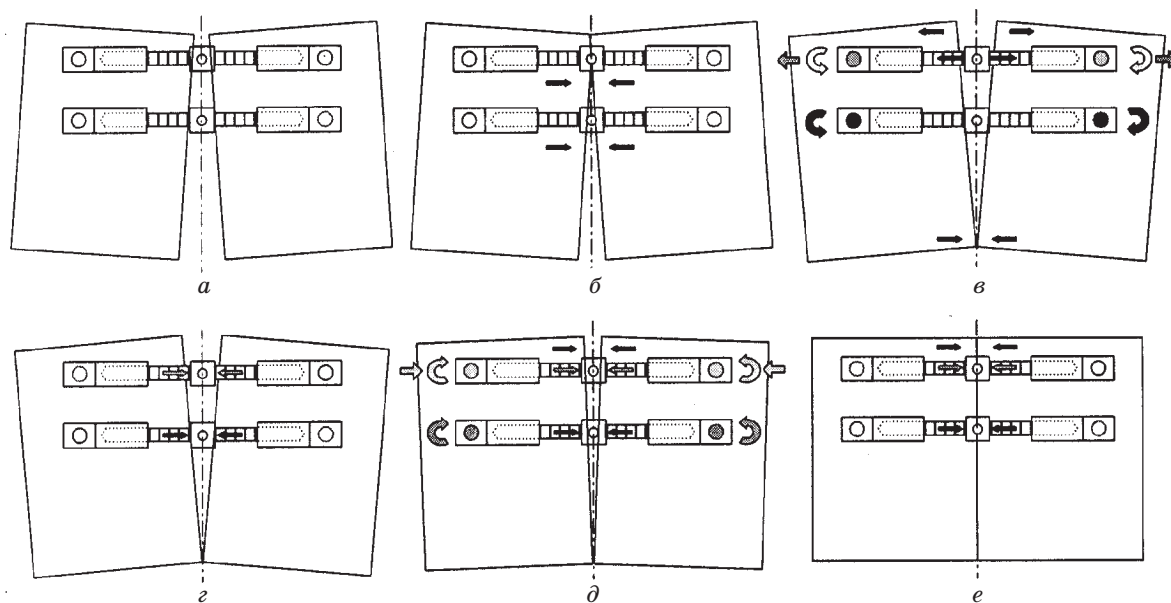


Схема репозиции и фиксации костных отломков КДА с двумя винтовыми парами

ного перемещения отломков при помощи ручной репозиции или межчелюстного вытяжения, а затем создавать компрессию между ними. Если компрессию создать сразу после фиксации аппарата, то может произойти быстрое горизонтальное сближение и смыкание отломков, что затруднит (ввиду наличия неровностей на плоскостях излома) их последующее вертикальное перемещение в правильное положение.

При трудновправляемых, застарелых переломах и переломах со значительным смещением отломков НЧ, когда очень сложно одновременно вправить отломки, на 1–2–3 дня накладывают межчелюстное вытяжение. Компрессию не делают до момента установления фрагментов в правильное положение. Данный аппарат позволяет при необходимости развести отломки с целью беспрепятственного их вытяжения.

После репозиции и фиксации костных отломков в пределах зубного ряда приступают к репозиции отломков в области перелома МОНЧ. Для этого на стороне перелома МОНЧ между боковыми зубами помещают межзубную прокладку. Далее на зацепные петли шин, фиксированных на верхней и нижней челюстях, надевают резиновые кольца для низведения НЧ вниз. В результате смещения НЧ вниз на стороне перелома МО происходит вытяжение и репозиция смещенных костных отломков. В зависимости от степени смещения отломков, характера перелома и его уровня на МО прокладку удерживают 12–16 суток или более при необходимости.

Клинические наблюдения показывают, что предложенное назубное устройство обеспечивает более жесткую фиксацию отломков, создавая тем самым наиболее благоприятные условия для консолидации перелома. Используемая в устройстве двойная винтовая пара, разнесенная на расстояние, обеспечивает надежность в эксплуатации, пре-

дотвращает подвижность отломков и ослабление компрессии благодаря контргайкам. Аппарат позволяет правильно сопоставить отломки и прочно фиксировать их на весь период лечения, благодаря чему создаются благоприятные условия для заживления костной раны. Принцип действия КДА такой же, как и у других аппаратов, но имеются и специфические отличия. Верхняя винтовая пара дает возможность сблизить отломки по нижнему краю челюсти и устранить их ротацию под действием жевательной мускулатуры. Нижняя винтовая пара служит для создания давления (компрессии) или дистракции. В отличие от других устройств аппарат нашей конструкции позволяет корректировать отломки, устранять их ротацию, сближать фрагменты по нижнему краю челюсти. При применении данного КДА появляется возможность максимального уменьшения диастаза между отломками, хорошего сопоставления отломков и создания полной их неподвижности. Создаются условия для процесса восстановления кости с образованием полноценной мозоли по типу первичного заживления. В процессе лечения имеется возможность контролировать и при необходимости восстанавливать или усиливать первоначальное взаимосдавление отломков. Метод фиксации при переломе НЧ в пределах зубного ряда с помощью данного аппарата достаточно прост для применения. Наложение аппарата не вызывает затруднений, малотравматично и при определенном навыке занимает не много времени.

Компрессионно-дистракционный аппарат, в отличие от назубного шинирования, обеспечивает более жесткую фиксацию отломков в пределах тела челюсти и служит препятствием смещению отломков при применении межзубной прокладки благодаря созданию «мощного» компрессионного действия. При этом создаются наиболее благоприятные условия для консолидации переломов.

Список литературы

1. Куцевляк В.И., Мазуров К.А., Рябоконь Е.Н. Лечение переломов нижней челюсти назубными компрессионными пластинами. Ортопед., травматол. и протезирование 1994; 4: 81.
2. Рябоконь Е.Н. Диагностика и комплексное лечение больных с переломами мышечкового отростка нижней челюсти и костными заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харьков, 2001. 34 с.
3. Рябоконь Е.Н., Скляр С.А. Назубный компрессионно-дистракционный аппарат. Медицина сегодня и завтра 2001; 1: 141–143.

МЕТОДИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЄПИ В ДІЛЯНЦІ ВИРОСТКОВОГО ВІДРОСТКА ТА ТІЛА ЩЕЛЄПИ

Є.М. Рябоконь

Розглядаються особливості конструкції компресійно-дистракційного приладу для лікування переломів нижньої щелепи в ділянці зубного ряду, показання та протипоказання його застосування. Описано методику лікування хворих з одно- і двобічними переломами нижньої щелепи в ділянці тіла

щелепи та виросткового відростка. При цьому в ділянці тіла щелепи створюються умови для відновлення кістки з утворенням повноцінної мозолі по типу первинного загоєння. Створення компресійної дії пристрою є перешкодою для зсуву уламків у межах зубного ряду при застосуванні міжзубної прокладки, що дає сприятливі результати лікування.

Ключові слова: *нижня щелепа, виростковий відросток, перелом, компресійно-дистракційний апарат.*

PROCEDURE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH FRACTURES OF A MANDIBLE IN RANGE OF A CONDYLAR PROCESS AND BODIES OF A JOW

E.N. Ryabokon

Peculiarities of compressive-distractive device are described in the article for treatment of fractures of the mandible in the region of the dentition, indication and contraindication of its application. The procedure of treatment is described for patients with one and two-sided fractures of the mandible in region of the corpus of the mandible and condylar process. Thus, conditions are created in region of the corpus of the mandible for regeneration of a bone with formation of the valuable callositas for phylum of a primary adhesion. The creation of compression acting of the device serves by barrier for movement of fragments in limens of the dentition in application of interdental lining that results in favorable outcomes of treatment.

Key words: *mandible, condylar process, fractures, compressive-distractive device.*

Поступила 02.02.04

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

АНАЛІЗ ПРИЧИН ЗНИЖЕННЯ НАРОДЖУВАНOSTІ ЯК ВІДБИТТЯ ПРОБЛЕМИ МАТЕРИНСТВА В РОБОТАХ ПРОФЕСОРА С.А. ТОМІЛІНА

З.П. Петрова, М.О. Наконечна

Харківський державний медичний університет

Приведено аналіз робіт С.А. Томіліна, присвячених проблемі зниження народжуваності. Вчений звертав увагу на конфлікт між соціальною та біологічною функцією жінки-матері як на основну причину негативних тенденцій динаміки природного приросту. Вихід із цієї ситуації він вбачав у державному регулюванні генерації населення. Ідеї професора Томіліна багато в чому випередили час і актуальні сьогодні.

Ключові слова: С.А. Томілін, зниження народжуваності, материнство.

Сьогодні в багатьох країнах світу спостерігається депопуляція населення. Демографічну ситуацію в Україні за останнє десятиріччя на тлі подій соціально-економічного характеру можна характеризувати як напружену [1]. Стрімке падіння народжуваності та ріст смертності розпочалися наприкінці 80-х рр. XX ст. (рис. 1) і поступово призвели до зниження чисельності населення, обумовивши негативний природний приріст [1, 2]. За довгостроковими демографічними прогнозами, розробленими Державним НДІ інформації та моделювання економіки Національного агентства з питань інформації при Президенті України, чисельність населення нашої країни протягом наступних років продовжуватиме зменшуватися [3].

Гостра демографічна ситуація в країні привертає увагу медиків до наукової спадщини видатного вченого професора С.А. Томіліна. Він глибоко аналізував проблему народжуваності, її динаміку. У своїй праці «Основные демографические показатели Украины за последние годы в их сопоставлении с показателями довоенного времени» С.А. Томілін писав: «Общий показатель рождаемости на Украине, подчиняясь общей в Европе тенденции к падению рождаемости, наметившейся с 70-х годов прошлого века, непрерывно, хотя и медленно падает» [4]. Деякі українські соціальні гігієністи ігнорували цей процес, коли наприкінці 1920–1930-х рр. XX ст. робили оптимістичні прогнози щодо підвищення народжуваності у майбутньому

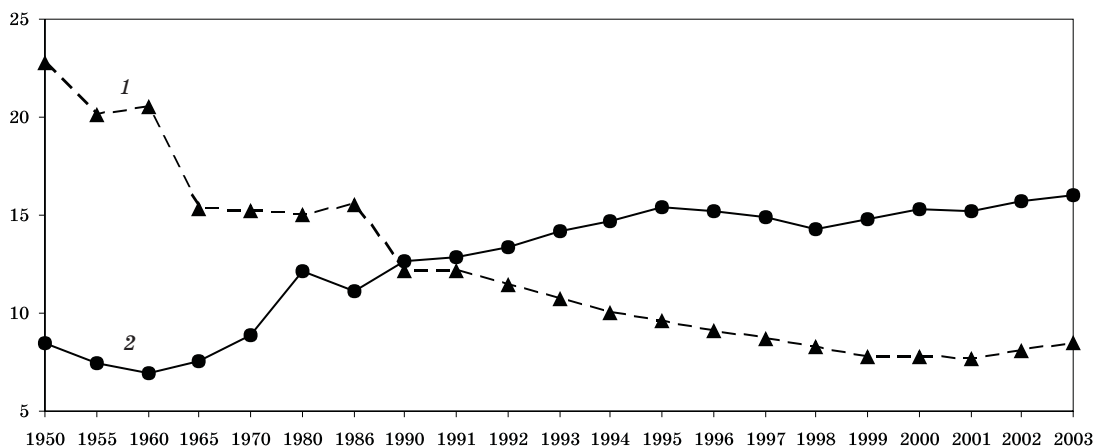


Рис. 1. Динаміка основних демографічних показників в Україні по роках (на 1000 населення):
1 – народжуваність; 2 – загальна смерть

[5]. Так, наприклад, А.П. Хоменко, прийнявши на віру положення радянської пропаганди, стверджував, що «...вопрос относительно снижения рождаемости не приобрел у нас той актуальности, не стал еще той злободневной проблемой, какой он является в Европе; процесс снижения рождаемости необходимо рассматривать в свете тех объективных временных условий переходного периода, когда несоответствие в развитии отдельных сторон общественной жизни является неминуемым, хотя и болезненным явлением» [6]. На цьому тлі особливо виразно виділяється наукова прозорливість С.А. Томіліна, який передбачав у 1926 р., що «...через одно-два десятилетия эта проблема приобретет громадное социальное значение и потребует к себе значительного внимания» [7].

С.А. Томілін звернув увагу на ряд чинників, що сприяють зменшенню народжуваності: незадовільний стан репродуктивного здоров'я, активне залучення жінок до суспільного життя та трудової діяльності, несприятливу економічну ситуацію в суспільстві.

З великою повагою ставився С.А. Томілін до головної біологічної та соціальної функції жінки – материнства, стверджуючи: «Мало сказать, что материнство есть социальная функция женщины и что, как таковая, она должна быть обеспечена социальным вниманием и контролем, сюда нужно прибавить, что по своему удельному весу эта социальная функция должна быть поставлена на первое место, потому что только ее выполнение обеспечит сохранение видовой жизни, нерушимость и непрерывность существования коллектива» [8].

Однією з основних причин негативних тенденцій у стані репродуктивного здоров'я є аборти. Дослідженню цього питання присвячена робота С.А. Томіліна і М.К. Шрейдера «Аборты на Україні» [9]. У ній наведено дані за 1927 р.: співвідношення абортів і народжень, вікові показники інтенсивності абортів, сімейний статус і соціальний склад жінок, що удавалися до абортів. Автори виявили, що найбільше поширення абортів спостерігалось серед жінок 20–24 років, кожна десята жінка у цьому віці удавалася до абортів. С.А. Томілін зробив висновки, що проблема абортів набуває соціальний інтерес у двох аспектах: роль абортів у регулюванні відтворення населення та шкідливий вплив його на соціальне здоров'я жінки [10].

За станом на 2002 р. в Україні відзначаються стабільні рівні поширеності жіночої безплідності в межах 3,1–2,9 на 1000 жінок фертильного віку, що не відповідає статистичним даним по країнах Західної Європи і вказує на недоліки служби планування сім'ї.

Одним з основних факторів, що визначають рівень захворюваності жінок, є значна кількість абортів, які в Україні, на жаль, залишаються одним з основних методів регуляції народжуваності. Хоча показники частоти абортів у порівнянні з 1996 р. значно скоротилися, проте Україна продовжує утримувати одне з перших місць у світі за поширеністю абортів (рис. 2) [2, 11].

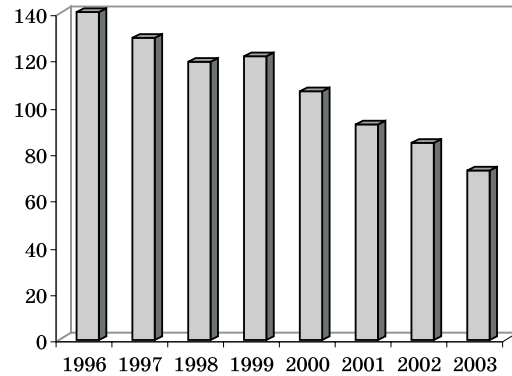


Рис. 2. Частота абортів на 100 живонароджених в Україні

Професор Томілін виразив негативне ставлення до абортів, як до методу регулювання народжуваності: «...всегда человечество так или иначе регулировало свою плодovitость. Наиболее варварские методы – оставление детей на произвол, детоубийство – уже отталкиваются современной моралью. Аборт, следующий за детоубийством метод регулирования рождений, получил у нас право гражданства. Мне думается, что легализация аборта – это временный компромисс, который скоро будет отвергнут общественным мнением» [12].

У чому ж полягає причина небажання жінок становитися матерями?

С.А. Томілін указав на існування конфліктної ситуації між суспільно-соціальними обов'язками жінки та її основним біологічним призначенням – материнством, на соціальну незахищеність жінки-матері: «Беременная мать обычно до последнего дня не освобождается от работ и иногда рождает на поле, занятая сельскохозяйственным трудом. На второй–третий день после родов она в громадном большинстве случаев уже встает с постели. В городских условиях к отсутствию необходимых навыков в деле кормления и ухода за ребенком присоединяются часто профессиональный труд матери, не дающий ей возможности отдавать достаточно времени кормлению и заботам о ребенке, и необходимость прибегать к раннему прикорму, вследствие широко развитой гипоплазии грудных желез среди современных женщин города» [8].

У ХХІ ст. проблема поєднання професійного росту, громадської діяльності та материнства є далекою від розв'язання. Орієнтація на сім'ю, працю в домашньому господарстві призводять до зниження життєвого рівня, а зайнятість жінок у суспільному виробництві є одним з головних чинників зниження народжуваності та малодітності. На Україні 26 млн жінок, з них 12,5 млн дітородного віку [11]. Вони становлять 52 % усіх працюючих, 90 % їх працює чи вчиться, що ніяк не сприяє росту показників народжуваності [3].

Слід особливо відзначити негативний вплив несприятливої економічної ситуації в державі протягом останніх років – це вирішальний чинник, що обумовлює невисокі рівні і, головне, несприятливу тенденцію показників народжуваності. Зокрема, при проведенні соціологічних обстежень 43 % опитуваних жінок відзначали незадовільний матеріальний рівень як головну причину відсутності бажаної кількості дітей [3].

У роботі «Аборти на Україні» С.А. Томілін виділив незадовільні житлові умови як частий мотив для абортів: «В умовах українського міського побуту важливе місце в етіології кількоразового аборту відіграють безперечно несприятливі житлові умови... За матеріалами міського перепису 1923 року близько 54 % міської людної жило в однокімнатних квартирах. Сімейна пара не бажає дитини просто через те, що ніде поставити колиски» [9].

У роботі «Экономика населения – ее социально-гигиеническое и народнохозяйственное значение» С.А. Томілін указує на незацікавленість родини у народженні дитини з господарської точки зору: «...для пролетарської сім'ї дитина стала дорогостоячим, нерентабельним підприємством, ухиляючим і без того незначительные материальные ресурсы пролетарского хозяйства» [13].

Слід підкреслити також виняткову для того часу безкомпромісність С.А. Томіліна у висновках щодо тенденцій розвитку демографічних процесів. Правдивість і точність прогнозів ученого підтвердив час: «Большинство семей будут удовлетворять свои ро-

дительские инстинкты рождением одного-двух детей. И таким образом, отдельные нации из поколения в поколение будут уменьшаться в своей численности. Соображения о будущем расы не в состоянии управлять поведением отдельного человека, который заинтересован прежде всего удобствами своей личности. Поэтому государство будущего социалистического строя роковым образом будет вынуждено взяться за регулирование генеративной жизни» [12].

Аналізуючи проблему зниження народжуваності, С.А. Томілін звертав увагу на конфлікт між соціальною та біологічною функцією жінки-матері як на основну причину негативних тенденцій динаміки природного приросту. Вихід із цієї ситуації він убачав у державному регулюванні генерації населення. Ідеї вченого багато в чому випередили час і актуальні сьогодні.

У доповіді-звіті за результатами роботи над проектом «Українська ініціатива з охорони здоров'я», що виконаний Міністерством охорони здоров'я у співпраці з Державним комітетом статистики та Національною академією наук, пропонуються наступні рекомендації щодо поліпшення демографічної ситуації:

- забезпечення більшої прив'язки до вирішення демографічних проблем усіх напрямків соціально-економічної політики, у першу чергу в галузі заробітної плати, приватизації, житлової та податкової політики;
- посилення соціального захисту материнства та дитинства із запровадженням відповідної допомоги на рівні не нижче вартісної межі малозабезпеченості;
- сприяння жінкам у вирішенні проблем працевлаштування для успішного поєднання їх професійної діяльності з материнством;
- вжиття заходів, спрямованих на поліпшення умов утримання та виховання дітей у навчально-виховних закладах [3].

Отже, вплив на демографічну ситуацію має бути важливою складовою частиною соціальної політики Уряду України.

Список літератури

1. Основні показники стану здоров'я населення та ресурсів охорони здоров'я України. К.: МОЗ України, 2000: 13–15.
2. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України за 2001–2002 рр. МОЗ України. Центр медичної статистики. К., 2004: 448.
3. Вороненко Ю.В., Москаленко В.Ф. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я. Тернопіль: Укрмедкнига, 2000: 103, 116–117: 132.
4. Томилин С.А. Основные демографические показатели Украины за последние годы в их сопоставлении с показателями довоенного времени. Проф. медицина 1929; 12: 82–87.
5. Петрова З.П. Первые заведующие кафедрой социальной гигиены Харьковского медицинского института. Медицина сегодня и завтра 2003; 3: 13–23.
6. Хоменко А.П. Воспроизводство населения. Семья и воспроизводство населения. М.: Статистика, 1980: 57–58.

7. Томилин С.А. Профилактика и экономика. Демография и социальная гигиена. М.: Статистика, 1973; 138, 142: 144.
8. Томилин С.А. Социально-гигиеническая оценка детской смертности. Харьков: Науч. мысль, 1930; 48–49: 63.
9. Томілін С.А., Шрейдер М.К. Аборти на Україні. Харків: Держстатвидав, 1930.
10. Томилин С.А. Аборты в связи с генеративной функцией женщины. Томилин С.А. Демография и социальная гигиена. М.: Статистика, 1973: 218.
11. Голубчиков М.В. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2002 рік. МОЗ України. К., 2003; 15–19, 37, 103, 106.
12. Томилин С.А. Проблема народонаселения. Врач. дело 1927; 23–24: 13.
13. Томилин С.А. Экономика населения и ее социально-гигиеническое и народнохозяйственное значение. Профилактическая медицина 1929; 1: 32–42.

АНАЛИЗ ПРИЧИН СНИЖЕНИЯ РОЖДАЕМОСТИ КАК ОТРАЖЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ МАТЕРИНСТВА В РАБОТАХ ПРОФЕССОРА С.А. ТОМИЛИНА

З.П. Петрова, М.А. Наконечная

Представлен анализ работ С.А. Томилина, посвященных проблеме снижения рождаемости. Ученый обращал внимание на конфликт между социальной и биологической функцией женщины-матери как на основную причину негативных тенденций динамики естественного прироста. Выход из этой ситуации он видел в государственном регулировании генерации населения. Идеи профессора Томилина во многом опередили время и актуальны сегодня.

Ключевые слова: С.А. Томилин, снижение рождаемости, материнство.

THE ANALYSIS OF THE REASONS OF DECREASE OF BIRTH RATE AS REFLECTION OF THE PROBLEM OF MOTHERHOOD IN PROFESSOR S.A. TOMILIN'S WORKS

Z.P. Petrova, M.A. Nakonechnaya

Analysis of S.A. Tomilin's works, which devoted of the problem of decrease of birth rate is submitted in the present message. The scientist paid attention to the conflict between social and biological function of woman-mother as on a principal cause of negative tendencies of dynamics of a natural increase. He saw the exit from this situation in state regulation of generation of the population. Ideas of professor Tomilin in many respects have outstripped time and are actual today.

Key words: S.A. Tomilin, decrease of birth, motherhood.

Поступила 31.01.05