

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР)

*В.В. Мясоедов, В.И. Жуков*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обобщены данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся роли рецепторных механизмов в генезе пароксизмальных состояний головного мозга (на примере эпилепсии и мигрени).

*Ключевые слова:* рецепторы нейромедиаторов, регуляция активности рецепторов, эпилепсия, мигрень.

Нейромедиаторные системы составляют центральное звено коммуникационных процессов в головном мозге и лежат в основе реализации большинства функций мозга. Ключевым процессом функционирования нейромедиаторных систем является синаптическая передача, эффективность которой зависит от координированности процессов синтеза, высвобождения медиатора, его рецепции и пострецепторной трансдукции. Рецепторы нейромедиаторов благодаря центральной роли в реализации химической синаптической передачи в последнее время стали объектом пристального внимания медиков и биологов [1, 2], в частности, в связи с исследованиями нейрохимических основ пароксизмальных состояний мозга, составляющих большой удельный вес в структуре неврологической патологии.

В настоящей статье представлены данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся роли рецепторных механизмов в генезе пароксизмальных состояний головного мозга.

Пароксизмальные состояния в клинике нервных болезней традиционно делят на два типа: эпилептического и неэпилептического генеза. Несмотря на разные механизмы формирования, они имеют сходные клинические характеристики: кратковременность расстройств, частое сочетание эмоциональных, двигательных и вегетативных нарушений в момент пароксизма, нормальный неврологический статус в межприступном периоде, возможный положительный ответ на антиконвульсанты. Это позволяет рассматривать

«пароксизм» как возможный универсальный патогенетический механизм реагирования мозга на эндогенные и экзогенные стимулы.

Поэтому не случайно широко распространенные и достаточно специфические в клиническом плане эпилепсия и мигрень отнесены в соответствии с Международной классификацией заболеваний 10-го пересмотра к заболеваниям нервной системы с эпизодическими и пароксизмальными расстройствами. Такое объединение имеет под собой патогенетическую основу. По современным представлениям, универсальным патомеханизмом на уровне взаимодействия нейронов является деятельность совокупности гиперактивных нейронов, представляющих собой генераторы патологически усиленного возбуждения. Такие генераторы влияют на другие отделы нервной системы (патологическая детерминанта), вовлекая их в формирование патологической системы [3]. Классификационное объединение эпилепсии и мигрени справедливо и в связи с тем, что в последнее время все настоятельнее звучат предположения о существовании вероятных взаимосвязей между этими заболеваниями, что подтверждается рядом независимых исследований [4–7].

Общность нейрофизиологических и некоторых клинических характеристик пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза позволила развивать концепцию «пароксизмального мозга», характеризующегося дисбалансом активирующих систем с преобладанием гипоталамосептогиппокампальной [8]. Вклад нейромедиаторных систем в эти процессы бесспорен.

По данным Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE), эпилепсия — одно из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний. В большинстве развитых стран ежегодно регистрируется 50–70 случаев заболеваемости эпилепсией на 100 000 населения. Нейрохимические механизмы эпилепсии связывают с нарушением ионных, медиаторных и энергетических процессов [9, 10].

Мигренью страдает от 3 до 30 % населения, преимущественно лица в возрасте до 35 лет. Среди патогенетических теорий мигрени наиболее представительны: 1) сосудистые; 2) неврологические и нейрососудистые; 3) серотонинергическая. Роли медиаторных систем, и в частности рецепторному звену, в этих теориях отводится существенное место [11].

Синаптические рецепторы являются разновидностью мембранных циторекцепторов и представляют собой встроенные в синаптические мембраны молекулы белковой (чаще гликопротеиновой) природы, способные образовать взаимодействие с медиаторами, нейромодуляторами или их изомерами так, что это взаимодействие вызывает цепь электро- или/и энзимохимических процессов, приводящих к изменению функции клетки [12].

В зависимости от структуры выделяют синаптические рецепторы, трансмембранный сегмент которых состоит из семи фрагментов (петель), и рецепторы, включающие четыре петли трансмембранного сегмента.

В зависимости от регулируемых сигнальных систем синаптические рецепторы делят на: 1) являющиеся ионными каналами (такие, как никотиновый ацетилхолиновый рецептор), которые участвуют, главным образом, в быстрой синаптической передаче сигнала между электровозбудимыми клетками; 2) регулирующие эффекторные белки — G-белки и 3) обладающие собственной ферментативной активностью (связывание лиганда индуцирует ферментативную активность рецептора).

Изменения функционального состояния синаптических рецепторов могут заключаться в изменении сродства рецепторных молекул к лиганду и/или изменении числа мест связывания лиганда. Регуляторные механизмы могут также реализоваться через изменение плотности рецепторов, которое может быть абсолютным (изменение числа рецепторов, приходящихся на единицу всей поверхности клетки) или относительным — на определенных участках клеточной поверхности (например, вследствие явлений петчинга или кэпчинга, то есть образования агрегатов рецепторов или их концентрирования на одном «полюсе» клетки).

**Адренергические рецепторы** [13–15] подразделяются на подтипы  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1C}$  и  $\alpha_{2A}$ ,

$\alpha_{2B}$  и  $\alpha_{2C}$ , а также  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_3$ . Все они, кроме внутриклеточных  $\alpha_{2C}$ , локализованы в плазматической мембране и принадлежат к семейству зависимых от G-белков метаболитных рецепторов, обладающих семью трансмембранными сегментами. Все  $\alpha_1$ -рецепторы стимулируют фосфоинозитидный обмен;  $\alpha_2$ -рецепторы ингибируют аденилатциклазу; все  $\beta$ -рецепторы аденилатциклазу активируют. Кроме того, для  $\alpha_{2A}$ -рецепторов показано зависимое от G-белков активирование  $K^+$ -каналов, а для  $\alpha_{2A}$ - и  $\alpha_{2B}$ -рецепторов — G-белокзависимое ингибирование  $Ca^{2+}$ -каналов. В последнее время ряд авторов выделяет  $\alpha_{1D}$ -рецепторы, антагонистом которых является ВМУ7378. Эти рецепторы реализуют свои эффекты через G-белокзависимую интенсификацию фосфоинозитидного обмена.

Показано участие адренергических систем в развитии пароксизмальных состояний. Большое количество экспериментальных работ свидетельствует, что генетическая предрасположенность к судорогам у соответствующих линий крыс частично вызывается дефицитом в ЦНС норадренергической трансмиссии. При исследовании антиконвульсантных эффектов усиления норадренергической трансмиссии в верхних коленчатых телах у GEPH (крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии) установлено, что норадренергическая трансмиссия может участвовать в регуляции судорог и что эта регуляция может быть модулирована, по крайней мере частично, через  $\alpha_1$ -рецепторы [16].

Биологическая основа эффективности бета-блокаторов при мигрени включает 5-НТ<sub>2B</sub>-антагонизм, блокаду активности оксида азота. Клиническая эффективность бета-блокаторов не коррелирует с бета-рецепторной избирательностью [17].

**Дофаминовые рецепторы** [18] существуют в пяти формах:  $D_1$  (ранее именовался  $D_{1A}$ ),  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$  (ранее —  $D_{1B}$ ). Рецепторы  $D_1$  и  $D_5$  стимулируют аденилатциклазу,  $D_2$ -рецептор ингибирует аденилатциклазу и  $Ca^{2+}$ -канал, но активирует  $K^+$ -канал, причем все эти эффекты осуществляются при участии G-белков. Реализацию эффектов  $D_3$ - и  $D_4$ -рецепторов связывают с активацией ими ионных каналов. Все пять типов рецепторов гомологичны и имеют семь трансмембранных доменов.

Об участии дофаминергических механизмов в патогенезе эпилепсии свидетельствуют многие факты. Так, на модели кокаиновых судорог у мышей показано, что SKF 38393 — агонист  $D_1$ -рецепторов — усиливал клонические и тонические судороги, тогда как бромкриптин — агонист  $D_2$ -рецепторов — угнетал их. Эти стимуляторные и ингибиторные эффекты обращались  $D_1$ - и  $D_2$ -антагонистами —

SCN 23390 и галоперидолом соответственно [19]. Подобные данные о роли дофаминовых рецепторов в генерировании и предотвращении конвульсивной активности получены на модели литий/пилокарпиновых судорог у крыс [20]. Показано, что  $D_1$ - и  $D_2$ -рецепторы выполняют противоположную роль в контроле эпираспространения: первые способствуют, вторые препятствуют распространению эпикативности [21].

Дофамин включается в патогенез мигрени [22]. Многие симптомы заболевания (зевание, сонливость, изменения настроения, тошнота и рвота) могут быть связаны с дофаминергической активацией. У больных повышена чувствительность периферических и центральных  $D$ -рецепторов к постсинаптическим  $D_2$ -агонистам.  $D_2$ -антагонисты эффективны в лечении мигрени. Однако серотониновые механизмы, очевидно, более важны, так как 5-НТ<sub>1</sub>-антагонист суматриптан — лучшее лекарство при мигрени.

**Серотониновые рецепторы** существуют, по крайней мере, в пяти формах: 5-НТ<sub>1A</sub>, 5-НТ<sub>1C</sub>, 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>2</sub> и 5-НТ<sub>3</sub>. Первые четыре имеют семь трансмембранных доменов, а последний — четыре. В соответствии со структурой первые четыре типа рецепторов сопряжены с G-белками, а рецептор 5-НТ<sub>3</sub> активирует катионные каналы без участия G-белков. Рецепторы 5-НТ<sub>1A</sub> и 5-НТ<sub>1D</sub> ингибируют аденилатциклазу, а 5-НТ<sub>1C</sub> и 5-НТ<sub>2</sub> стимулируют фосфоинозитидный обмен. Рецептор 5-НТ<sub>1A</sub> стимулирует также  $K^+$ -канал. В мембранах мозга грызунов обнаруживаются 5-НТ<sub>1B</sub>-рецепторы, но они отсутствуют в мембранах мозга человека [23].

В ряде работ показано, что ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, проявляли антиконвульсантные эффекты в некоторых моделях эпилепсии. Антагонисты 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов способствуют увеличению концентрации внеклеточного серотонина, осуществляемого ингибиторами обратного захвата серотонина [24]. Данные свидетельствуют, что увеличение внеклеточного серотонина, наблюдаемое после введенного флуоксетина в комбинации с антагонистами 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов, физиологически важно и антиконвульсантные эффекты флуоксетина у крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии, опосредованы через увеличение внеклеточного серотонина.

Серотонинергическая теория мигрени исходит из того, что серотонин значительно более других трансмисмиттеров вовлекается в патофизиологию мигрени и, вероятно, играет иницирующую роль в мигренозной головной боли. Доказательством этого является резкое падение содержания серотонина в тромбоци-

тах (на 30–40 %) и повышенное содержание в моче продуктов метаболизма серотонина в период приступа мигрени. Кроме того, приступы мигрени могут провоцироваться приемом резерпина, способствующего высвобождению серотонина.

Среди многообразия серотониновых рецепторов к мигрени имеют отношение 5-НТ<sub>1</sub>-, 5-НТ<sub>2</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы [17]. Предполагают, что агонисты 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов регулируют высвобождение из нервных окончаний веществ, вызывающих воспаление вокруг сосудов головного мозга. Кроме того, они суживают расширенные мозговые сосуды, что является причиной боли при мигрени. Первым полученным агонистом 5-НТ<sub>1</sub> был суматриптан. Сейчас разрабатываются другие агонисты 5-НТ<sub>1</sub>.

Большинство из специфических препаратов, применяемых в лечении острой мигрени, представляют собой 5-НТ<sub>1B</sub>/5-НТ<sub>1D</sub>-агонисты. 5-НТ<sub>1B</sub> являются постсинаптическими рецепторами кровеносных, в частности интракраниальных, сосудов. Рецепторы 5-НТ<sub>1D</sub> являются пресинаптическими в окончаниях тройничного нерва, и их стимуляция вызывает снижение выброса вазоактивных полипептидов и, тем самым, снижение степени нейрогенного воспаления.

5-НТ<sub>2</sub> рецепторы значимы в реализации эффектов многих превентивных медикаментов, таких как метисергид и пропранолол, представляющих собой 5-НТ<sub>2</sub>-агонисты. 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы также имеют отношение к фармакотерапии мигрени. Тошнота и рвота при мигрени отчасти возникают вследствие стимуляции этих рецепторов, находящихся преимущественно в центрах тошноты и рвоты нижних отделов ствола мозга. Антагонист 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов метоклопрамид полезен в лечении ассоциированной с мигренью рвоты.

При лечении хронических ежедневных головных болей эффективны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), в частности флуоксетин.

Нами установлены отличия функциональных параметров моноаминергических рецепторов в головном мозге крыс популяции Вистар с различной аудиогенной возбудимостью (модель генетически детерминированной предрасположенности к пароксизмальным состояниям) [25].

Отличия в параметрах связывания <sup>3</sup>H-WB4101  $\alpha_1$ -адренорецепторами высоко- и низковозбудимых животных в большей мере касались сродства, а не количества высоко- и низкоаффинных рецепторов, причем более существенно отличались константы диссоциации низкоаффинного пула. В большинстве исследованных регионов у высоковозбудимых животных в сравнении с низковозбудимыми

наблюдали увеличение сродства  $\alpha_1$ -адренорецепторов к лиганду. О существенной функциональной нагрузке  $\alpha_1$ -адренорецепторов в областях прозрачной перегородки, вентромедиального и латерального ядер гипоталамуса свидетельствовало определение в этих регионах большого количества и высокого сродства к лиганду высоко- и низкоаффинных рецепторов данного типа. Полученные результаты позволили говорить о том, что  $\alpha_1$ -адренорецепторы опосредуют возбуждающие эффекты норадреналина в структурах лимбической системы, и их гиперсенсбилизация (связанная с уменьшенным содержанием медиатора в этих структурах) может приводить к гипервозбудимости регионов, чаще всего выступающих генераторами пароксизмальной активности.

Сродство высоко- и низкоаффинного пулов  $\beta$ -адренорецепторов к селективному лиганду  $^3\text{H}$ -дигидроалпренололу в отделах лимбической системы высоковозбудимых животных было меньшим, а количество рецепторов низкоаффинного пула в этих регионах — большим, чем у низковозбудимых животных. Полученные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют об опосредовании  $\beta$ -адренорецепторами стабилизирующего действия норадреналина в лимбической системе и сниженной эффективности их функционирования у высоковозбудимых животных [25].

**Рецепторы ГАМК** подразделяются на типы ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub>. ГАМК<sub>A</sub>-рецептор имеет два участка связывания — для ГАМК, активирующей хлорные каналы, и для бензодиазепинов, усиливающих этот эффект. Рецептор состоит из шести альфа-, трех гамма- и одной дельта-субъединицы; участок связывания бензодиазепинов расположен на альфа-субъединице. ГАМК<sub>B</sub>-рецептор не регулируется бензодиазепинами. При участии G-белков этот рецептор может сопрягаться с аденилатциклазой (в зависимости от типа ткани активирует или ингибирует этот фермент), а также стимулировать  $\text{K}^+$ -каналы и ингибировать  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы.

Гетерогенность ГАМК-рецепторов важна в определении свойств ГАМК-ергического ингибирования в различных регионах нервной системы [26].

Роль ГАМК-рецепторов в генезе пароксизмальных состояний в настоящее время общепризнанна [27]. Состояние ГАМК-рецепторов может быть модулировано как многочисленными позитивными (барбитураты, бензодиазепины, нейростероиды), так и негативными (пикротоксин, бикукулин и  $\text{Zn}^{2+}$ ) аллостерическими модуляторами [27]. Чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК и к аллостерическим модуляторам изменяется градиент-

но во время нормального развития, во время развития хронической эпилепсии и после пролонгированного воздействия агонистами ГАМК-рецепторов.

Показано наличие сниженного ГАМК<sub>A</sub>-рецептор-опосредованного ингибирования в СА1 области гиппокампа у Е1 мышей, предрасположенных к судорогам [28].

Антиэпилептические препараты широкого спектра Диазепам и Клоназепам селективно повышают функцию подтипов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [29].

При изучении экспрессии мРНК ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в гиппокампе крыс с индуцированными каиновой кислотой судорогами установлены быстрые, но преходящие изменения в экспрессии мРНК, кодирующих различные субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в гранулярно-клеточном слое зубчатой извилины [30].

При исследовании влияния парциального гиппокампа киндлинга в модели височного-долевых судорог на моносинаптическое ингибирование, опосредуемое ГАМК, установлено, что низкая эффективность пресинаптических ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов у киндлинговых крыс может вызывать компенсаторную стабилизацию постсинаптической мембраны против дальнейших судорог [31].

При мигрени возможно уменьшение ГАМК-ергического торможения и возникновение центральной нейрональной гипервозбудимости. Эта ситуация подобна происходящей при эпилепсии.

Центральное действие применяемого в антимигренозной терапии вальпроата натрия включает повышение уровней ГАМК в головном мозге, снижение порога возбуждения серотониновых клеток в дорзальных рогах и снижение с-FOS-активации в тригеминальном каудальном ядре [17]. Периферические эффекты, включающие уменьшение экспериментального нейрогенного воспаления в тригеминальной васкулярной системе, опосредуются ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами, определяемыми в церебральных кровеносных сосудах.

**Глутаматные рецепторы** подразделяются на ионотропные и метаботропные. Ионотропные рецепторы являются интегральными ионными каналами, проницаемыми для катионов. К ним относят рецепторы NMDA, AMPA, каинатный и L-AP4. Названия рецепторы получили от соответствующих селективных агонистов. Рецепторы NMDA регулируют транспорт Na, K, Ca, а рецепторы AMPA и каинатный — транспорт Na и K, при этом структура рецепторов этой группы сходна — они имеют четыре трансмембранных домена. NMDA-рецепторы состоят из гетеромерных субъединиц. Известно три семейства субъединиц: NR<sub>1</sub>, NR<sub>2</sub> (субтипы NR<sub>2A</sub>, NR<sub>2B</sub>, NR<sub>2C</sub>,



NR<sub>2D</sub>) и NR<sub>3A</sub>. Кроме того, известно восемь функциональных сплайс-вариантов NR<sub>1</sub> субъединицы. NMDA-рецепторы состоят из четырех субъединиц, двух NR<sub>1</sub> и двух NR<sub>2</sub>.

Метаботропные глутаматные рецепторы включают mGluR1-mGluR8 типы, принадлежащие к семейству рецепторов с семью трансмембранными доменами и модулирующие нейрональную активность посредством активации G-белков. Рецептор mGluR1 стимулирует фосфоинозитидный обмен, а mGluR2 ингибирует аденилатциклазу.

Глутаматные рецепторы, широко представленные в ЦНС, являются основными возбуждающими рецепторами мозга; на долю NMDA-рецепторов приходится около 80 % синапсов и нейронов в коре и гиппокампе.

В 1957 г. D.R. Lucas и J.P. Newhouse впервые показали, что влияние медиаторов (глутамата) на нейроны ЦНС может иметь летальный эффект. Позднее термин «эксайтотоксичность» был использован для описания дегенеративных изменений нейронов, подвергавшихся влиянию глутамата и подобных возбуждающих аминокислот [32]. Повышение активации глутаматных рецепторов является одним из этапов патогенетического пути, приводящего к гибели нейронов [33].

В настоящее время показана роль NMDA-рецепторов в модуляции судорожной активности. На пилокарпиновой модели лимбической эпилепсии у животных продемонстрировано, что ингибция NMDA-рецепторов МК-801 предотвращала развитие эпилепсии и интериктальную активность с развитием эпилепсии. Результаты также свидетельствовали, что активация NMDA-рецепторов необходима для эпилептогенеза с развитием эпилепсии [34].

О вовлечении NMDA-рецепторов в механизмы гипервозбудимости нейронов свидетельствуют данные, полученные при иммунохимическом изучении экспрессии белковых субъединиц глутаматных рецепторов в мозге людей, исеченном при оперативных вмешательствах у больных эпилепсией с кортикальной дисплазией. Полученные результаты подтверждают, что имеющая место гипервозбудимость в дисплазированных кортикальных регионах, по крайней мере частично, связана с наличием NMDAR2 субъединиц и избирательно экспрессируемых NMDA сплайс-вариантов в дисплазированных нейронах [35].

Если ранее NMDA-рецепторным механизмам развития эпилепсии уделялось приоритетное внимание, то последние данные говорят о большой роли ионотропных не-NMDA (AMPA/каинат) и метаботропных глутаматных рецепторов [36, 37]. Установлено, что одним из ведущих нейродеструктивных процессов в патогенезе эпилепсии является разру-

шение AMPA-рецепторов. В ответ на это усиливается продукция антител к глутаматным не-NMDA-рецепторам, и этот фрагмент был идентифицирован как GluR<sub>1</sub> AMPA-рецептор.

У детей при заболеваниях ЦНС, протекающих с морфофункциональным поражением мозга, выявлены нарушения глутаматергических и глутаматрецептивных путей с образованием аутоантител к глутаматным рецепторам, в частности GluR<sub>1</sub> AMPA [38].

Об участии AMPA- и NMDA-рецепторов в эпилептикогенезе свидетельствуют данные исследования уровней соответствующих мРНК в гиппокампе людей с темпоральной эпилепсией. Подтверждена гипотеза о том, что темпоральные судороги связаны с увеличенными уровнями мРНК ионотропных глутаматных рецепторов и изменениями в составе рецепторных субъединиц, что, вероятно, приводит к гипервозбудимости, синхронизации и генерации судорог [39].

Опосредование нейротоксических эффектов глутамата при эпилепсии связывают также с каинатными ионотропными рецепторами [40]. В ряде работ показано, что пресинаптические каинатные рецепторы усиливают возбудимость головного мозга модуляцией высвобождения глутамата и ГАМК в нервных терминалах гиппокампа крыс [41, 42].

В настоящее время изучается возможность предотвращения глутаматной активации и блокирования притока ионов кальция внутрь клетки применением NMDA-антагонистов.

Существуют и другие возможные подходы к угнетению постсинаптических событий, вызываемых глутаматной активацией. Агонисты двух других типов глутаматных рецепторов (квасквилатный /AMPA и каинатных) также могут использоваться в блокировании летальных эффектов избытка глутамата. Хороший антиконвульсантный эффект может быть получен при комбинации не-NMDA и NMDA-антагонистов. Также получены обнадеживающие результаты с новейшими AMPA/каинат антагонистами и глицин/NMDA частичными агонистами [43].

*Ацетилхолиновые рецепторы* подразделяются на два основных типа: мускариновые (м-) и никотиновые (н-), различаемые по синергичности реализуемых эффектов с мускарином и никотином соответственно. Различают M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> подтипы м-рецепторов, реализующих свое действие через G-белки. Рецепторы M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>5</sub> оказывают влияние на фосфоинозитидный каскад, рецепторы M<sub>2</sub> и M<sub>4</sub> модулируют активность K<sup>+</sup>-каналов и ингибируют продукцию цАМФ.

Никотиновые холинергические рецепторы подразделяют на два типа — мышечный

и нейрональный. Оба типа рецепторов стимулируют токи Na, K и Ca за счет того, что формируют ионные каналы. Нейрональные никотиновые рецепторы являются пентамерными структурами двух  $\alpha$ - и трех  $\beta$ -субъединиц. Известны восемь изоформ  $\alpha$ - ( $\alpha_{2,9}$ ) и три  $\beta$ - ( $\beta_{2,4}$ ) субъединиц, дифференциально экспрессируемых в мозге. Полипептидная цепь каждой из субъединиц 4 раза пронизывает мембрану. Чаще всего во многих регионах мозга определяются  $\alpha_4$ - и  $\beta_2$ -субъединицы, кодируемые генами CHRNA4 и CHRNB2, которые вовлечены в механизмы аутосомно-доминантной ночной лобно-долевой эпилепсии [44].

С нарушениями структуры и функции нейрональных н-холинорецепторов связывают развитие доброкачественной эпилепсии новорожденных и ночной лобно-долевой эпилепсии 1-го и 3-го типа. Развитие аутосомно-доминантной ночной лобно-долевой эпилепсии обусловлено мутациями генов CHRNA4 и CHRNB2 [45, 46], доброкачественной эпилепсии новорожденных — мутациями двух новейших идентифицированных генов KCNQ2 и KCNQ3, кодирующих  $K^+$ -каналы [47].

В ряде работ показано участие мускариновых рецепторов в механизмах развития эпистояний. Так, при исследовании ответной экспрессии генов с использованием метода гибридизации *in situ* с радиомечеными пробами для  $M_1$  и  $M_3$  подтипов мускариновых холинергических рецепторов в гиппокампе в след за кратковременными (5 мин) судорогами, индуцированными каиновой кислотой, установлено, что экспрессия  $M_1$  подтипа значительно снижается в CA1, CA3 и зубчатых гранулярных клетках спустя 3 ч после введения каиновой кислоты. Существенного изменения экспрессии  $M_3$  подтипа не наблюдали. Спустя 24 ч после приступа судорог определяли значительное снижение  $M_1$  и  $M_3$  подтипов в CA1 и CA3 областях: экспрессия  $M_1$  подтипа в зубчатых гранулярных клетках однако восстанавливалась до уровней контроля [48]. Полученные результаты свидетельствовали, что эпилептиформная активность, индуцирован-

ная каиновой кислотой, приводит к изменениям в уровнях экспрессии генов, кодирующих  $M_1$  и  $M_3$  мускариновые рецепторы. Результаты также подтверждают, что активность этой нейромодулярной системы в гиппокампе может изменяться активационно-зависимыми механизмами в ранние периоды после судорог.

Таким образом, анализ современных представлений о рецепторных механизмах пароксизмальных состояний свидетельствует о вовлечении в патогенетические механизмы практически всех известных в настоящее время медиаторных систем ЦНС. Это не удивительно, так как сложность и разноплановость процессов и систем, обуславливающих возбудимость головного мозга, безусловно предполагают многообразие возможных нарушений, приводящих к гипервозбудимости.

Многочисленные данные литературы о роли рецепторных механизмов в генезе пароксизмов достаточно убедительно свидетельствуют о трудности установления единственного ключевого процесса, ответственного за развитие пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза. И поиск такого процесса в совокупности клинических случаев вряд ли будет целесообразным, так как причина пароксизмов в каждом конкретном случае достаточно индивидуальна.

Тем не менее не вызывает сомнения то, что изменения рецепторного аппарата (генетически детерминированные и/или приобретенные) являются одним из центральных патогенетических механизмов пароксизмальных состояний, а рецепторы медиаторов являются мишенью эффективных существующих и разрабатываемых противопароксизмальных препаратов. Непосредственное управление релейно-сигнальными функциями рецепторов, регуляция экспрессии и модуляция постсинаптических рецепторов, управление системами трансдукции сигнала, подъем уровней ингибиторных транмиттеров и нейропептидов — одни из перспективных направлений в лечении пароксизмальных состояний.

#### Список литературы

1. Chapman A.G. Glutamate receptors in epilepsy. *Prog. Brain Res.* 1998; 116: 371–383.
2. Depaulis A., Deransart C., Vergnes M., Marescaux C. GABAergic mechanisms in generalized epilepsies: the neuroanatomical dimension. *Rev. Neurol.* 1998; 153, Suppl. 1: 8–13.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М.: Медицина, 1997. 351 с.
4. Andermann F. Migraine-epilepsy relationship. *Epilepsy Res.* 1987; 1: 213–226.
5. Donnet A., Bartolomei F. Migraine with visual aura and photosensitive epileptic seizure. *Epilepsia* 1997; 38 (9): 1032–1034.
6. Andermann F., Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998; 39, Suppl. 4: 9–23.
7. Velioglu S.K., Ozmenoglu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia* 1999; 19, Suppl. 9: 797–801.
8. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. *Журн. неврол. и психиатр.* 1999; 12: 8–12.

9. *Loscher W., Ebert U.* Basic mechanisms of seizure propagation: targets for rational drug desing and rational polypharmacy. *Epilepsy Res Suppl.* 1996; 11: 17–43.
10. *Dichter M.A.* Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia* 1997; 38, Suppl. 9: S2–S6.
11. *Мендель Т., Члонковска А.* Мигрень — актуальный уровень знаний. *Новости фармации и медицины* 1998; 32 (1–2): 2–6.
12. *Сергеев П.В., Шимановский Н.А.* Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. 400 с.
13. *Saunders C., Limbird L.E.* Localization and trafficking of alpha2-adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol. Ther.* 1999; 84 (2): 193–205.
14. *Varma D.R., Deng X.F.* Cardiovascular alpha1-adrenoreceptor subtypes: functions and signaling. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2000; 78 (4): 267–292.
15. *Kable J.W., Murrin L.C., Bylund D.B.* In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of alpha(2)-adrenergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293 (1): 1–7.
16. *Yan Q.S., Dailey J.W., Steenbergen J.L., Jobe P.C.* Anticonvulsant effect of enhancement of noradrenergic transmission in the superior colliculus in genetically epilepsy-prone rats (GEPRs): a microinjection study. *Brain Res.* 1998; 780 (2): 199–209.
17. *Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А. и др.* Мигрень. М., 1995. 80 с.
18. *Strange P.B.G.* Dopamine Receptors. *Tocris Rev.* 2000; 15: 1–6.
19. *Ushijima I., Kobayashi T., Seutsugi M., Watanabe K., Yamada M., Yamaguchi K.* Cocaine: evidence for NMDA-, beta-carboline- and dopaminergic-mediated seizures in mice. *Brain Res.* 1998; 797 (2): 347–350.
20. *George B., Kulkarni S.K.* Dopaminergic modulation of lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1997; 19 (7): 481–488.
21. *Barone P., Palma V., de Bartolomeis A., Cicarelli G., Campanella G.* Dopaminergic regulation of epileptic activity. *Neurochem Int.* 1992; Suppl. 1: 245S–249S.
22. *Fanciullacci M., Alessandri M., Del Rosso A.* Dopamine involvement in the migraine attack. *Funct. Neurol.* 2000; 15, Suppl. 3: 171–81.
23. *Корнеев А.Я., Фактор М.И., Чан Тху Бинь Ан.* Взаимодействие анксиолитического агента — буспирона с серотониновыми и другими синаптическими рецепторами мозга человека. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1988; 105, 1: 41–43.
24. *Browning R.A., Wood A.V., Merrill M.A., Dailey J.W., Jobe P.C.* Enhancement of the anticonvulsant effect of fluoxetine following blockade of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 336 (1): 1–6.
25. *М'ясоєдов В.В., Жуков В.І., Гонкалов В.Г. та ін.* Моноамінергічні механізми потенційної судомної готовності головного мозку. Харків: ХДМУ, 2000. 222 с.
26. *Macdonald R.L., Saxena N.C., Angelotti T.P.* Functional expression of recombinant GABA<sub>A</sub> receptor channels in L929 fibroblasts. *Epilepsy Res Suppl.* 1996; 12: 177–185.
27. *Kapur J., Macdonald R.L.* Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn<sup>2+</sup> sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA<sub>A</sub> receptors. *J. Neurosci.* 1997; 17 (19): 7532–7540.
28. *Fueta Y., Kawono H., Ono T., Mita T., Fukata K., Ohno K.* Regional differences in hippocampal excitability manifested by paired-pulse stimulation of genetically epileptic El mice. *Brain Res.* 1998; 779 (1–2): 324–328.
29. *Coulter D.A.* Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: where does lamotridjine fit in? *J. Child. Neurol.* 1997; Suppl. 1: 2–9.
30. *Tsunashima K., Schwarzer C., Kirchmair E., Seighart W., Sperk G.* GABA (A) receptor subunits in the rat hippocampus III: altered messenger RNA expression in kainic acid-induced epilepsy. *Neuroscience* 1997; 80 (4): 1019–1032.
31. *Wu C., Leung L.S.* Partial hippocampal kindling decreases efficacy of presynaptic GABA<sub>B</sub> autoreceptors in CA1. *J. Neurosci.* 1997; 17 (23): 9261–9269.
32. *Olney J.W.* Neurotoxicity of excitatory amino acids. Kainic acids as a tool in neurobiology. Ed by Mc Geer E.G., Olney J.W., Mc Geer P. Raven. N.Y., 1978: 95–121.
33. *Show P.J., Ince P.G.* Glutamate, excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 1997; 244, 2: 3–14.
34. *Rice A.C., De Lorenzo R.J.* NMDA receptor activation during status epilepticus is required for the development of epilepsy. *Brain Res.* 1996; 782 (1–2): 240–247.
35. *Ying Z., Babb T.L., Comair Y.G., Bingaman W., Bushey M., Touhaliska K.* Indused expression of NMDAR2 splice variants in dysplastic neuronal expression of NMDAR1 splice variants in displastic neuron of human epileptic neocortex. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57 (1): 47–62.
36. *Loscher W.* Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 1998; 54 (6): 721–741.
37. *Attwell P.J.E., Koumentaki A., Croucher M.J., Bradford H.F.* Specific group II metabotropic glutamate receptor activation inhibits the development of kindled epilepsy in rats. *Brain Res.* 1998; 787 (2): 286–291.
38. *Маслова О.И., Глоба О.В., Сорокина Е.Г., Пунелус В.Г.* Тест пароксизмальной активности в педиатрической неврологии. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова* 1998; 98, 1: 33–36.
39. *Mathern G.W., Pretorius J.K., Kornblum H.I., Mendoza D. et al.* Human Hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Brain.* 1997; 120 (Pt. 11): 1937–1959.
40. *Bittigau P., Ikonomidou C.* Glutamate in neurologic diseases. *J. Child. Neurol.* 1997; 12 (8): 471–485.
41. *Malva J.O., Carvalho A.P., Carvalho C.M.* Kainate receptors in hippocampal CA3 region: evidence for a role in regulating neurotransmitter release. *Neurochem. Int.* 1998; 32: 1–6.

42. *Cunha R.A., Constantino M.D., Ribeiro J.A.* Inhibition of [3H]γ-aminobutyric acid release by kainate receptor activation in rat hippocampal synaptosomes. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 323: 167–172.
43. *Loscher W.* Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 1998; 54 (6): 721–741.
44. *Bertrand D., Changeux J.P.* Nicotinic receptor: a prototype of allosteric ligand-gated ions channels and its possible implications in epilepsy. *Adv. Neurol.* 1999; 79: 171–188.
45. *Phillips H.A., Marini C., Scheffer I.E., Sutherland G.R., Mulley J.C., Bercovic S.F.* A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 2000; 48: 264–267.
46. *Phillips H.A., Favre I., Kirkpatrick M. et al.* CHRNA2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 225–231.
47. *Lerche H., Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F.* Ion Channels and Epilepsy. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 106: 146–159.
48. *Minto N.S., Cottrell G., Zhang L., Wallace M.C., Burnham W.M., Eubanks J.H.* Kainic acid-induced generalized seizures alter the regional hippocampal expression of the rat m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor genes. *Epilepsy Res.* 1997; 29 (1): 71–79.

#### РЕЦЕПТОРНІ МЕХАНІЗМИ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ (ОГЛЯД)

**В.В. М'ясоєдов, В.І. Жуков**

Узагальнено дані літератури і результати власних досліджень щодо ролі рецепторних механізмів у генезі пароксизмальних станів головного мозку (на прикладі епілепсії та мігрені).

**Ключові слова:** рецептори нейромедіаторів, регуляція активності рецепторів, пароксизмальні стани, епілепсія, мігрень.

#### RECEPTORY MECHANISMS OF PAROXYSMAL STATES (REVIEW)

**V.V. Myasoedov, V.I. Zhukov**

The review analyzes the literature data and author's own investigation results devoted to receptor mechanisms role in genesis of brain paroxysmal states (using examples of epilepsy and migraine).

**Key words:** neurotransmitter receptors, regulation of receptors activity, epilepsy, migraine.

Поступила 10.11.2003



## СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ КАРАГИНЕНОВОМ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

*Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Развитие карагиненового асептического воспаления у крыс сопровождалось повышением содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови: значительное увеличение содержания Г-КСФ происходило в более поздние сроки воспаления — с 10-х по 28-е сутки, удерживаясь в это время примерно на одинаковом уровне, а ГМ-КСФ — в ранние сроки — с 6-го часа по 7-е сутки, особенно на 1-е сутки.

**Ключевые слова:** воспаление, гемопоэз, колониестимулирующие факторы.

Системе крови принадлежит решающая роль в реализации воспалительного процесса, поскольку лейкоциты являются основными клетками-эффекторами воспаления и вся система в целом обеспечивает возникновение и поддержание лейкоцитарной инфильтрации — главного компонента воспаления [1–4]. Сначала инфильтрация происходит за счет циркулирующих лейкоцитов, а затем поддерживается их вымыванием из костномозгового резервного пула, активацией гемопоэза и развитием гиперплазии костного мозга [1].

Считается, что активация гемопоэза при воспалении инициируется гемопоэтическими колониестимулирующими факторами (КСФ), продуцируемыми активированными лейкоцитами и другими воспалительными клетками очага и периферической крови и стимулирующими пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников кроветворения [5, 6]. В настоящее время в связи с развитием иммуноферментных методов появилась возможность прямого и точного определения содержания КСФ — гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального (ГМ-КСФ) — в крови и экссудате. Вместе с тем их продукция в различные клеточные фазы воспаления не исследована.

В связи с этим целью данного исследования явилось изучение содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови в динамике асептического воспаления.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали подкожным введением 5 мг  $\gamma$ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [7]. В динамике воспаления начиная с 6-го часа и до 28-х суток исследовали содержание Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови иммуно-

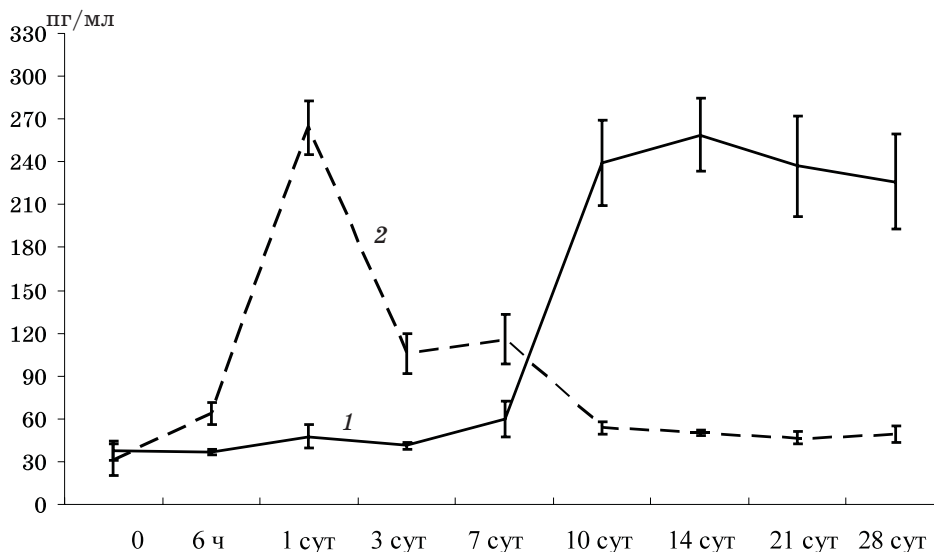
ферментным методом с помощью соответствующих тест-систем производства Peninsula (США) и ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) на иммуноферментном фотоэлектрическом анализаторе АИФ-Ц-01С ПО «Витязь» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Содержание Г-КСФ к 6-му часу существенно не отличалось от исходного; к 1, 3 и 7-м суткам наблюдалась тенденция к его повышению соответственно в 1,3; 1,1 и 1,6 раза. Достоверное повышение содержания Г-КСФ происходило к 10, 14, 21 и 28-м суткам соответственно в 6,4; 6,9; 6,3 и 6,0 раза в сравнении с исходным (рисунок). Содержание ГМ-КСФ достоверно повышалось к 6-му часу, 1, 3 и 7-м суткам соответственно в 2,1; 8,5; 3,4 и 3,8 раза в сравнении с исходным. В последующие сроки отмечалась тенденция к его повышению в 1,7; 1,6; 1,5; 1,6 раза соответственно к 10, 14, 21 и 28-м суткам (рисунок).

Таким образом, как и следовало ожидать, развитие карагиненового асептического воспаления у крыс сопровождалось повышением содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови. При этом значительное увеличение содержания Г-КСФ происходило в более поздние сроки воспаления — с 10-х по 28-е сутки, удерживаясь в это время примерно на одинаковом уровне, а ГМ-КСФ — в ранние сроки — с 6-го часа по 7-е сутки, особенно на 1-е сутки.

Как известно, Г-КСФ представляет собой гликопротеин, продуцируемый стромальными и эндотелиальными клетками, фибробластами и моноцитами. Он вызывает быстрое специфическое и дозозависимое увеличение числа нейтрофилов и, в высоких концентрациях, умеренное увеличение числа моноцитов-



Содержание Г-КСФ (1) и ГМ-КСФ (2) в периферической крови крыс в динамике карагиненового асептического воспаления

макрофагов в периферической крови. Он также стимулирует функции зрелых нейтрофилов, усиливая их способность к миграции и фагоцитозу. Дозозависимое увеличение числа нейтрофилов объясняется укорочением времени их созревания, возрастанием числа клеточных делений, ускоренным выходом клеток в периферическую кровь. Г-КСФ — мощный стимулятор клеток-предшественников нейтрофилов [8].

ГМ-КСФ — гликопротеин, секретируемый Т-лимфоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами, тучными клетками, фибробластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. ГМ-КСФ необходим для роста и развития предшественников гранулоцитов и макрофагов; стимулирует миелобласты и монобласты, усиливая необратимую дифференцировку данных клеток. Этот фактор действует синергично с эритропоэтином на пролиферацию клеток-предшественников эритроцитов и мегакариоцитов [9].

Г-КСФ и ГМ-КСФ человека обладают широким спектром биологических активностей, включая также влияния на метаболические, физиологические и иммунологические реакции организма [9].

Идентифицируют различные рецепторы, специфичные для Г-КСФ и ГМ-КСФ. Эти рецепторы имеют различную генную локализацию, структуру, способность к связыванию, клеточные распределения и свойства. Рецептор Г-КСФ экспрессируется на клетках нейтрофильного ростка от миелобластов до зрелых нейтрофилов, а также на клетках моноцитарного ростка. Рецептор ГМ-КСФ экспрессируется на более широком числе клеток, включая клетки-предшественники нейтрофи-

лов, моноцитов и эозинофилов. Число рецепторов к Г-КСФ возрастает по мере созревания клеток, в то время как число рецепторов к ГМ-КСФ по мере созревания клеток уменьшается, что свидетельствует о различной роли названных рецепторов в эволюции кровяных клеток [8, 10].

Содержание КСФ в периферической крови при воспалении, очевидно, отражает соотношение их продукции активированными воспалительными клетками и расходования на пролиферацию и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников и стимуляцию зрелых лейкоцитов путем связывания со специфическими рецепторами на этих клетках. Карагиненовое воспаление характеризуется тем, что, начинаясь как острое, оно в последующем переходит в хроническое из-за сложности элиминации гранул карагинена, блокады ими макрофагов. Незначительное увеличение содержания Г-КСФ в 1-ю неделю, видимо, связано с большим его потреблением с самого начала воспаления, поскольку активация гранулоцитопоеза развивается сразу. Вместе с тем в последующие сроки воспаления (10–28-е сутки), когда гранулоцитопоез снижается, а моноцитоз нарастает, расходование Г-КСФ, по-видимому, резко сокращается и продукция его начинает значительно преобладать. Это может быть также взаимосвязано с тем, что высокие концентрации Г-КСФ вызывают увеличение продукции моноцитов-макрофагов. Что касается ГМ-КСФ, то в ранние сроки воспаления (6-й ч и 1-е сут), предшествующие активации роста и развития предшественников грануломоноцитопоеза, его продукция, видимо, значительно преобладает над потреблением; в дальнейшем, по мере

активации грануломоноцитопоеза и развития гиперплазии костного мозга (на 3-и и 7-е сутки), расхождение ГМ-КСФ возрастает и его содержание снижается по сравнению с таковым

на 1-е сутки, а в последующем (10–28-е сутки, соответствующие постоянно усиленному моноцитопоезу) потребление ГМ-КСФ становится еще больше, а его содержание — еще меньше.

#### Список литературы

1. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
2. Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии. Харьк. мед. журн. 1997; 1: 5–11.
3. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 344 с.
4. Klebanoff S.J., Vadas M.A., Harlan J.M. et al. Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor. J. Immunol. 1986; 136: 4220–4225.
5. Metcalfe D. Haemopoietic growth factors now cloned. Brit. J. Haematol. 1986; 62: 409–412.
6. Чертков И.Л., Дризе Н.И. Взлеты и падения клеточной гематологии за три четверти века. Гематол. и трансфузиол. 2001; 46, 3: 10–14.
7. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 116, 9: 249–253.
8. Weisbart R.H., Golde D.W. Physiology of granulocyte and macrophage colony — stimulating factors in host defense. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1989; 3: 401–409.
9. Gasson J.S. Molecular physiology of granulocyte — macrophage colony — stimulating factors. Blood 1991; 77: 1131–1145.
10. Zwierzina H. GM-CSF State of the Art and Future Perspectives. Europ. J. Cancer 1999; 3: 51.

#### ВМІСТ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИХ ФАКТОРІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ КАРАГІНЕНОВОМУ АСЕПТИЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

*М.О. Клименко, О.М. Шевченко*

Розвиток карагіненового асептичного запалення в щурів супроводжувався підвищенням вмісту Г-КСФ і ГМ-КСФ у периферичній крові: значне збільшення вмісту Г-КСФ відбувалося в більш пізній термін запалення — з 10-ї по 28-му добу, утримуючись у цей час приблизно на однаковому рівні, а ГМ-КСФ — у ранній термін — з 6-ї год по 7-му добу, особливо на 1-шу добу.

**Ключові слова:** запалення, гемопоез, колонієстимулюючі фактори.

#### CONTENTS OF HEMOPOIETIC COLONY-STIMULATING FACTORS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF RATS IN CARRAGEENAN-INDUCED ASEPTIC INFLAMMATION

*N.A. Klimenko, A.N. Shevchenko*

The development of carrageenan-induced aseptic inflammation in rats was accompanied by increased contents of G-CSF and GM-CSF in the peripheral blood: the significant increase in G-CSF content was happened at later terms of inflammation — from 10th to 28th day, keeping approximately the same level during this time. The significant increase in GM-CSF contents was observed at earlier terms — from 6th h to 7th day, especially at 1st day.

**Key words:** inflammation, hemopoiesis, colony-stimulating factors.

*Поступила 03.11.2003*

## ВПЛИВ КІНУРЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА ВМІСТ КІНУРЕНІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ

*Л.Д. Попова*

*Харківський державний медичний університет*

Досліджено вплив перорально введеної кінуренової кислоти (75 мг/кг маси тіла) на вміст триптофану, кінуреніну, хінолінової та кінуренової кислот у різних відділах головного мозку щурів з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю. Вплив перорально введеної кінуренової кислоти залежав від вихідного рівня збудливості головного мозку. У щурів групи Н спостерігалось накопичення конвульсантних кінуренінів (кінуреніну та хінолінової кислоти), у щурів групи В — кінуренової кислоти.

**Ключові слова:** триптофан, кінуренін, хінолінова кислота, кінуренова кислота, судомна готовність.

Кінуренова кислота (КК) є інтермедіатом кінуренінового шляху обміну триптофану. Інтерес до кінуренінового шляху значно виріс після виявлення ферментів і метаболітів цього обміну в головному мозку тварин [1, 2] і відкриття нейротропних ефектів у кінуренінів [3, 4]. Раніше КК відносили до сильних конвульсантів [3]. Пізніше було показано, що екзогенне введення КК блокує синаптичну трансмісію у деяких відділах нервової системи, виявляє протисудомний та неонатальний нейропротекторний ефекти [5]. КК є антагоністом широкого спектра дії по відношенню до рецепторів збуджуючих амінокислот, вона діє на NMDA-, калієві та квіскалатні рецептори [6]. Деякі дані літератури свідчать про те, що конкурентні та неконкурентні антагоністи NMDA-рецепторів не виявляють антиконвульсантної дії у пацієнтів з фокальною епілепсією [7] і що деякі антагоністи гліцинового сайту в NMDA-рецепторах виявляють незначні антиконвульсантні ефекти [8]. У попередніх роботах нами було показано, що модуляційні ефекти кінуренінів, зокрема КК, на глутаматергічну трансмісію залежать від вихідного рівня збудливості головного мозку [9]. Пероральне введення КК також по-різному впливає на інші медіаторні системи цих тварин, зокрема на вміст катехоламінів [10] і серотоніну [11]. Характерною особливістю всіх цих ефектів є усунення різниці між групами в досліджених параметрах.

У зв'язку з цим нами було досліджено вплив перорально введеної КК на рівень кінуренінів у головному мозку щурів з низькою та високою судомною готовністю.

**Матеріал і методи.** Робота виконана на 50 щурах лінії Вістар, тестованих за чутливістю до аудіогенного подразника [12]. Викорис-

товували звуковий подразник (дзвінок) силою 96 дБ. Тривалість дії звуку — 120 с. Із загальної популяції тварин було відібрано дві групи: з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю. Тварин використовували в експерименті через 2 тижні після тестування. Частина тварин з різним рівнем судомної готовності протягом 2 тижнів утримувалась на раціоні, що містив 75 мг КК на 1 кг маси тіла на добу. Вибрана доза КК відповідала вказаній у роботах [3, 11, 13]. Згідно з даними [14] КК перетинає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) шляхом пасивної дифузії. Швидкість її надходження до головного мозку в 100 разів менша, ніж L-кінуреніну, який долає ГЕБ за допомогою транспортної системи для нейтральних амінокислот. Автори [14] вважають, що внесок КК крові до пулу КК мозку незначний, проте є роботи, в яких було отримано терапевтичний ефект при внутрішньовенному введенні КК [15], а також дані про вплив перорально введеної КК на активність індоламін-2,3-діоксигенази та вміст серотоніну в мозку щурів [11].

Вміст триптофану і кінуреніну визначали методом високоефективної рідинної хроматографії, використовуючи методичні підходи С. Costa et al. [16]. Для розділення використовували колонку Сепарон С18. Елюцію проводили в ізократичному режимі, використовуючи як елюент суміш ацетонітрилу (5%-вого) та 0,004 М Na-фосфатного буфера (рН 4,0). Швидкість елюції складала 100 мкл/хв. Концентрацію триптофану та кінуреніну визначали за допомогою ультрафіолетової детекції (для кінуреніну  $\lambda=360$  нм, для триптофану  $\lambda=280$  нм). Визначення вмісту хінолінової кислоти (ХК) проводили методом високоефективної рідинної хроматографії. Для поперед-



нього очищення ХК використовували метод, запропонований F. Moroni et al. [17]. Розділення проводили на колонці Сепарон С18 у режимі ізократичної елюції зі швидкістю 100 мкл/хв. В якості елюенту використовували 4% -вий розчин тетрабутиламонію азотнокислого у 0,2 М Na-фосфатному буфері, що містив 7% -вий ацетонітрил. Завдяки цьому елюенту збільшувався час утримання ХК на сорбенті. Детекцію проводили при  $\lambda=260$  нм. КК визначали методом високоефективної рідинної хроматографії в режимі градієнтної елюції. Попереднє очищення проводили за методом [5]. В якості елюенту використовували водну суміш ацетонітрилу (у концентрації 1,2 та 6,0 %), 1% -вої трифтороцтової кислоти та 2,5 % LiClO<sub>4</sub>. Детекцію проводили при  $\lambda=254$  нм.

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати свідчать, що КК викликала зниження вмісту триптофану в темпоральній корі та стовбурі у щурів як з низькою, так і з високою судомною готовністю (табл. 1).

У гіпоталамусі та мозочку щурів групи Н спостерігалася тенденція до зниження, у щурів групи В — до підвищення вмісту триптофану, тому різниця у вмісті триптофану в цих структурах, що спостерігалася в контрольній групі, за умов впливу КК повністю усувалася.

Вміст кінуреніну під впливом КК змінювався у гіпоталамусі та мозочку (табл. 2). Він зростав у цих відділах в обох групах тварин,

проте у мозочку був більш суттєвим у щурів з низькою судомною готовністю (у 2,5 рази проти 1,6 у щурів групи В), а в гіпоталамусі — у щурів групи В (в 1,8 разів проти 1,3 у щурів групи Н). За абсолютною кількістю вміст кінуреніну був вищим у щурів групи Н.

Вміст ХК у щурів з високою судомною готовністю після двотижневого перорального введення КК майже не змінювався (табл. 3). У щурів з низькою судомною готовністю статистично достовірне зростання вмісту ХК спостерігалось у всіх досліджених структурах, за виключенням гіпоталамуса. Особливо вираженими зміни були у стовбурі та мозочку.

Вміст КК у відділах головного мозку щурів з низькою судомною готовністю за умов впливу КК майже не змінився, хоча спостерігалась тенденція до зростання (табл. 4). У щурів групи В пероральне введення КК викликало статистично достовірне зростання КК у всіх відділах головного мозку, що призводило до виникнення істотної різниці у вмісті КК між групами. Відсутність змін у кількості КК в головному мозку щурів з низькою судомною готовністю за умов впливу перорально введеної КК можна пояснити дуже низькою проникністю ГЕБ для КК [14].

Значне зростання вмісту КК у щурів з високою судомною готовністю, очевидно, пов'язане зі зміною проникності ГЕБ після судом [18] і хронічно підвищеною концентрацією ХК [19].

Таблиця 1. Вплив перорально введеної кінуренової кислоти на вміст триптофану у відділах головного мозку щурів з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю, ( $M \pm t$ ) нмоль/г тканини

Відділ мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Н	В	Н	В
Темпоральна кора	32,71±2,89	27,42±1,91	16,08±2,05 <sup>#</sup>	13,560±1,562 <sup>##</sup>
Гіпоталамус	62,42±4,38	46,63±2,94*	56,84±2,68	52,14±2,34
Мозочок	49,42±4,12	36,42±3,16*	43,46±3,18	38,84±2,84
Стовбур	46,82±5,68	33,25±4,12	20,32±1,92 <sup>#</sup>	19,84±1,78 <sup>#</sup>

Примітки: 1. \*  $p < 0,05$ ; достовірність різниці між групами Н та В. <sup>#</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>##</sup>  $p < 0,001$ ; достовірність різниці між контрольною та дослідною групами. 2.  $n=6$ .

Таблиця 2. Вплив перорально введеної кінуренової кислоти на вміст кінуреніну у відділах головного мозку щурів з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю, ( $M \pm t$ ) нмоль/г тканини

Відділ мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Н	В	Н	В
Темпоральна кора	7,54±0,86	6,34±0,72	8,52±0,78	7,48±0,65
Гіпоталамус	2,26±0,32	1,06±0,16**	2,86±0,34	*1,86±0,26 <sup>###</sup>
Мозочок	0,82±0,07	0,26±0,02**	2,04±0,32 <sup>##</sup>	***0,42±0,06 <sup>#</sup>
Стовбур	2,05±0,22	3,32±0,36*	2,26±0,18	2,48±0,32

Примітки: 1. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; достовірність різниці між групами Н та В. <sup>#</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>###</sup>  $p < 0,001$ ; достовірність різниці між контрольною та дослідною групами. 2.  $n=6$ .

Таблиця 3. Вплив перорально введеної кінуренової кислоти на вміст хінолінової кислоти у відділах головного мозку щурів з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю, ( $M \pm t$ ) нмоль/г тканини

Відділ мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Н	В	Н	В
Темпоральна кора	4,37±0,83	5,75±1,91	8,60±0,98 <sup>#</sup>	6,70±0,86
Гіпоталамус	17,13±3,35	22,74±4,28	20,42±2,84	18,64±2,24
Мозочок	1,05±0,30	8,14±1,44*	8,64±1,83 <sup>#</sup>	9,18±1,96
Стовбур	2,05±0,22	3,32±0,36*	1,98±0,32 <sup>#</sup>	2,12±0,42

Примітки: 1. \*  $p < 0,05$ ; достовірність різниці між групами Н та В. <sup>#</sup>  $p < 0,01$ ; достовірність різниці між контрольною та дослідною групами. 2.  $n=6$ .

Таблиця 4. Вплив перорально введеної кінуренової кислоти на вміст кінуренової кислоти у відділах головного мозку щурів з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю, ( $M \pm t$ ) нмоль/г тканини

Відділ мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Н	В	Н	В
Темпоральна кора	74,28±9,14	56,18±6,34	100,34±11,28	***204,66±18,45 <sup>#</sup>
Стовбур	45,48±5,12	28,40±2,63*	64,26±7,52	**120,56±14,32 <sup>#</sup>
Мозочок	32,96±6,50	23,29±2,80	33,48±4,02	**58,94±5,34 <sup>#</sup>

Примітки: 1. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; достовірність різниці між групами Н та В. <sup>#</sup>  $p < 0,001$ ; достовірність різниці між контрольною та дослідною групами. 2.  $n=6$ .

Зростання вмісту кінуреніну в головному мозку, можливо, пов'язане з його надходженням у більшій кількості із крові (особливо для щурів групи Н) [11] та стимуляцією кінуренінового шляху обміну в мозку [11].

Отже, беручи до уваги дані щодо проникності ГЕБ [14], впливу КК на активність індоламін-2,-3-діоксигенази [11], отримані результати стосовно змін у вмісті основних кі-

нуренінів в залежності від збудливості, можна припустити, що у щурів з низькою судомною готовністю кінуренова кислота здійснює на мозок опосередковані ефекти, викликаючи посилене надходження кінуреніну до мозку і активуючи цим його перетворення в інші метаболіти. У щурів з високою судомною готовністю здійснюються як прямі, так і опосередковані ефекти.

### Список літератури

1. *Turski W.A., Gramsbergen J.B., Traitler H., Schwarcz R.* Rat brain slices produce and liberate kynurenic acid upon exposure to L-kynurenine. *J. Neurochem.* 1984; 52, 5: 1629–1636.
2. *Kohler C., Eriksson L.G., Okuno E., Schwarcz R.* Localization of quinolinic acid metabolizing enzymes in the rat brain. Immuno-histochemical studies using antibodies to 3-hydroxyanthranilic acid oxygenase and quinolinic acid phosphoribosyltransferase. *Neuroscience* 1988; 27: 49–76.
3. *Lapin I.P.* Kynurenines and seizures. *Epilepsia.* N.Y.: Raven Press, 1981; 22: 257–265.
4. *Михайлов И.Б.* Изменение активности эпилептогенного очага в гиппокампе крыс под влиянием основных метаболитов триптофана. *Фармакол. и токсикол.* 1981; 44, 2: 143–146.
5. *Turski W.A., Nakamura M., Todd W.P. et al.* Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Res.* 1988; 454: 164–169.
6. *Vecsei L., Beal M.F.* Comparative behavioral and pharmacological studies with centrally administered kynurenic acid and kynurenic acid in rats. *Eur. J. Pharm.* 1991; 196: 239–246.
7. *Loscher W.* Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 1998; 54, 6: 721–741.
8. *Wlaz P., Loscher W.* Weak anticonvulsant effects of two novel glycine B-receptor antagonists in the amygdala-kindling model in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 342, 1: 39–46.
9. *Попова Л.Д., Стеценко С.А.* Влияние кинуреновой кислоты на рецепцию глутамата у крыс с разным уровнем судорожной готовности. *Укр. вісник психоневрол.* 1999; 7, 1: 34–35.
10. *Попова Л.Д.* Вплив кінуренової кислоти на вміст катехоламінів у головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності. *Фізіол. журн.* 2002; 48, 6: 41–44.
11. *Попова Л.Д.* Особенности обмена триптофана у животных с высокой и низкой аудиогенной судорожной готовностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1986. 16 с.

12. *Захария Б.А.* Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. К.: Здоров'я, 1974. 200 с.
13. *Zhu S.G., Geer E.G., Geer P.L.* Effect of MK-801, kynurenate, glycine, dextrorphan and 4-acetylpyridine on striatal toxicity of quinolinate. *Brain Res.* 1989; 481, 2: 356–360.
14. *Fukui S., Schwarcz R., Rapoport S.I. et al.* Blood-brain barrier transport of kynurenines: implication for brain synthesis and metabolism. *J. Neurochem.* 1991; 56, 6: 2007–2017.
15. *Wu H.Q., Guidetti P., Goodman J.H. et al.* Kynurenergic manipulations influence excitatory synaptic function and excitotoxic vulnerability in the rat hippocampus in vivo. *Neuroscience.* 2000; 97, 2: 243–251.
16. *Costa C., Bettero A., Allegti G.* Rapid determination of tryptophan and its metabolites along kynurenine pathway by HPLC. *Progress in tryptophan and serotonin research.* 1984: 67–70.
17. *Moroni F., Lombardi G., Carla V.* Studies on the content, synthesis of quinolinic acid in the rat brain. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1984; 10: 277–285.
18. *Vezzani A., Stasi M.A., Wu H.Q.* Studies on the potential neurotoxic and convulsant effects of increased blood levels of quinolinic acid in rats with altered blood-brain barrier permeability. *Exp. Neurol.* 1989; 106, 1: 90–98.
19. *St'astny F., Skultetyova L., Pliss L., Jezova O.* Quinolinic acid enhances permeability of rat brain microvessels to plasma albumin. *Brain Res. Bull.* 2000; 53, 4: 415–420.

#### ВЛИЯНИЕ КИНУРЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ КИНУРЕНИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ

*Л.Д. Попова*

Исучено влияние перорально введенной кинуреновой кислоты (75 мг/кг массы тела) на содержание триптофана, кинуренина, хинолиновой и кинуреновой кислот в разных отделах головного мозга крыс с низкой (группа Н) и высокой (группа В) судорожной готовностью. Влияние перорально введенной кинуреновой кислоты зависело от исходного уровня возбудимости головного мозга. У крыс группы Н под влиянием кинуреновой кислоты наблюдалось накопление конвульсантных кинуренинов (кинуренина и хинолиновой кислоты), у крыс группы В — кинуреновой кислоты.

**Ключевые слова:** триптофан, кинуренин, хинолиновая кислота, кинуреновая кислота, судорожная готовность.

#### INFLUENCE OF KYNURENIC ACID ON LEVELS OF KYNURENINES IN BRAIN OF RATS WITH DIFFERENT SEIZURE SUSCEPTIBILITY

*Л.Д. Попова*

The influence of per os administered kynurenic acid (75 mg/kg of body weight) on the tryptophan, kynurenine, kynurenate and quinolinate levels in different brain areas of rats with low (group L) and high (group H) seizure susceptibility was studied. The influence of per os administered kynurenic acid depended on the initial level of excitability of brain. In group L the accumulation of convulsant kynurenines (kynurenine and quinolinate) and in group H the one of kynurenate was observed.

**Key words:** tryptophan, kynurenine, quinolinate, kynurenate, seizure susceptibility.

Поступила 14.03.2003

## ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПОЛІВІТАМІННОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ПРОЦЕСИ ДЕТОКСИКАЦІЇ ІЗОНІАЗИДУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЙОГО ТРИВАЛОЇ ДІЇ

*В.М. Коваленко, А.К. Вороніна, Г.М. Шаяхметова, О.С. Волошина,  
І.С. Блажчук, Т.Ф. Бишовець, Л.Г. Бережна*

*Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ*

Вивчали вплив експериментальної композиції (МВ) на процеси детоксикації ізоніазиду (ІЗН) у печінці щурів, яким внутрішньочеревинно вводили протитуберкульозний препарат протягом 28 днів. Застосування ІЗН призводило до зниження рівня цитохрому Р-450 і вмісту білкових SH-груп, у той же час активність анілін-п-гідроксилази зростала. При цьому ступінь індукованого аскорбіновою кислотою пероксидного окиснення ліпідів був на 40 % вищим, ніж у печінці інтактних тварин. Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові підвищувалась вдвічі. Внутрішньоплункове введення МВ у той же період сприяло підвищенню рівня цитохрому Р-450 у 1,4 разів. Також нормалізувались активність анілін-п-гідроксилази і АлАТ, процеси ліпопероксидації та вміст білкових SH-груп. Введення МВ справило значний нормалізуючий вплив на функцію печінки, більш виражений, ніж при застосуванні вітаміну В<sub>6</sub>, який використовується як антидот при отруєннях ІЗН.

**Ключові слова:** токсичні метаболіти, ізоніазид, цитохром Р-450, білкові SH-групи, активність АлАТ і АсАТ, нормалізація функції печінки.

Ізоніазид — протимікробний засіб, який в основному призначається для лікування туберкульозу [1]. У зв'язку з різким зростанням випадків цього захворювання ізоніазид широко застосовується в лікувально-профілактичних цілях, що, у свою чергу, може призводити до збільшення частоти отруєнь даним препаратом [2]. Це вимагає розуміння біохімічних механізмів його дії для ефективної стратегії запобігання та лікування ізоніазидних інтоксикацій.

Ізоніазид містить піридинове ядро, отже структурно близький до нікотинової кислоти (вітамін В<sub>3</sub>) та піридоксину (вітамін В<sub>6</sub>). Тому він здатен заміщати нікотинову кислоту в синтезі НАД з утворенням неактивних форм, інгібувати піридоксинфосфокіназу, яка перетворює піридоксин в його активну форму — піридоксальфосфат, а також зв'язувати останній з утворенням неактивного гідразонового комплексу [3]. Внаслідок недостатності піридоксину інгібується активність піридоксинзалежних трансаміназ і декарбоксілаз, що призводить до зменшення синтезу катехоламінів [4]. Отже, ізоніазид здатен зумовлювати велику кількість біохімічних ефектів, що пояснює різноманітність побічних проявів за умов його медичного застосування: лихоманку, висипи, аутоімунні реакції [5], гострий панкреатит [6], порушення ЦНС [7], дисфункцію печінки з проявами жовтяниці [8]. Гепатотоксичність, викликана ізоніазидом, має

місце у 10–20 % пацієнтів в залежності від віку і частіше спостерігається у похилих людей. У 20,7 із 1000 осіб цей туберкулозостатик викликає розвиток блискавичного гепатиту, який приблизно у 5 % випадків має фатальні наслідки [9]. Гепатотоксичну дію ізоніазиду пов'язують з його реактивними метаболітами: ацетилізоніазидом і ацетилгідразинном, активація останнього шляхом N-гідроксилювання супроводжується утворенням ацетильного радикалу й ацетилкарбонієвого іону [10]. Подальші дослідження показали, що метаболізм ацетилгідразину за участю мікросомальних монооксигеназ викликає гепатотоксичну дію внаслідок ковалентного зв'язування ацетильних груп з білками печінки [11].

Метою роботи було дослідити вплив експериментальної полівітамінної композиції метаболічної дії (МВ) на деякі біохімічні показники у щурів за умов субхронічного введення ізоніазиду.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 160–200 г, розведених у віварії Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварини утримувалися в стандартних умовах харчового та водного режимів.

Щурів було розподілено на чотири групи, не менше ніж по 6 тварин у кожній: 1-ша — інтактна; щурам 2-ї (контроль), 3-ї та 4-ї груп протягом 28 днів внутрішньочеревинно вводили 2%-вий водний розчин ізоніазиду з розра-



хунку 50 мг/кг маси тіла. Така доза викликає експериментальне цитолітично-холестатичне ураження печінки тварин [12]. Тваринам 3-ї та 4-ї груп з 24-ї по 28-му добу одночасно з ізоніазидом внутрішньошлунково вводили піридоксину гідрохлорид (5 мг/кг) та МВ (50 мг/кг). Через 24 год після останнього введення препаратів тварин знеживлювали методом цервікальної дислокації. Печінку відмивали через воротну вену охолодженим 1% -вим розчином КСІ та гомогенізували в 0,05 М трис-НСІ буфері (рН 7,4), отримували мітохондріальну та постмітохондріальну (ПМХ) фракції за методом І.І. Карузінної та А.І. Арчакова [13]. Досліджували вміст цитохромів Р-450 за допомогою методу Т. Omura і R. Sato [14], анілін-п-гідроксилазну активність [13] і швидкість аскорбатзалежного накопичення продуктів реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [15] у ПМХ-фракції, а також сукцинатдегідрогеназну активність мітохондрій печінки [16]. У гомогенаті печінки за допомогою реактиву Еллмана оцінювали вміст відновленого глутатіону та SH-груп білків [17]. Білок у субклітинних структурах печінки визначали за методом О.Н. Lowry et al. [18]. Усі процедури виконували з дотриманням холодого режиму ( $t=+4^{\circ}\text{C}$ ). Активність АЛАТ і АсАТ — маркерів гепатоцитолізу у сироватці крові, вивчали, використовуючи біотести НПП «Филисит-Діагностика» (Україна).

Одержані експериментальні дані статистично оброблювали з використанням t-критерію Стьюдента при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** За даними таблиці, внутрішньочеревинне введення ізоніазиду щурам у дозі 50 мг/кг протягом 28 діб спричиняло значний вплив на вміст цитохрому Р-450 і зв'язаної з ним активності монооксигеназної системи. Вміст цитохрому Р-450 у ПМХ-фракції печінки знижувався на 34 % порівняно з таким у інтактних тварин. Це узгоджується з даними досліджень, де показано вибіркоче інгібування ізоніазидом деяких ізоформ цитохрому Р-450, що може призводити до зниження його загального вмісту [19].

Уведення одночасно з ізоніазидом МВ у дозі 50 мг/кг сприяло підвищенню вмісту цитохрому Р-450 майже на 40 % відносно контролю, у той час як вітамін В<sub>6</sub> виявився практично неефективним (таблиця).

Незважаючи на падіння вмісту цитохрому Р-450 в печінці отруєних ізоніазидом щурів, активність анілін-п-гідроксилази — фермента-маркера цитохрому Р-450 2Е1 — в ПМХ-фракції збільшилась в 2,2 рази порівняно з інтактною групою. Це свідчить про індукцію біосинтезу цитохрому Р-450 2Е1 внаслідок тривалої дії ізоніазиду, а отже, збільшення утворення гепатотоксичних метаболітів даного фармакологічного препарату.

*Вплив МВ на біохімічні показники субклітинних фракцій печінки щурів ( $n \geq 6$ ) за умов введення ізоніазиду в дозі 50 мг/кг протягом 28 діб ( $M \pm m$ )*

Показник	Експериментальні групи			
	інтактна	ізоніазид (контроль)	ізоніазид+В <sub>6</sub>	ізоніазид+МВ
Вміст цитохрому Р-450 у ПМХ-фракції, нмоль/мг білка	0,410±0,028	0,270±0,011	0,340±0,021	0,380±0,031
Р <sub>1</sub>		<0,001	>0,05	>0,05
Р <sub>2</sub>			<0,05	<0,01
Анілін-п-гідроксилазна активність у ПМХ-фракції, нмоль/хв-мг білка	1,13±0,08	2,43±0,12	3,01±0,19	1,83±0,09
Р <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>2</sub>			<0,05	<0,01
Швидкість аскорбатзалежного утворення ТБК-реактивів у ПМХ-фракції, мкмоль/хв-мг білка	0,388±0,022	0,534±0,030	0,519±0,048	0,390±0,007
Р <sub>1</sub>		<0,01	<0,01	<0,01
Р <sub>2</sub>			>0,05	<0,001
Сукцинатдегідрогеназна активність мітохондріальної фракції, нмоль/хв-мг білка	25,41±1,14	41,99±2,62	22,61±1,56	24,32±1,08
Р <sub>1</sub>		<0,001	>0,05	>0,05
Р <sub>2</sub>			<0,001	<0,001

*Примітка:* Р<sub>1</sub> — ступінь вірогідності порівняно з інтактною групою; Р<sub>2</sub> — ступінь вірогідності порівняно з контролем.

У дослідній групі, де тваринам одночасно з ізоніазидом вводили МВ, анілін-*n*-гідроксиза активність ПМХ-фракції печінки була нижчою на 25 % порівняно з контролем. При цьому в групі, де було застосовано вітамін  $B_6$ , активність вказаного ферменту була на рівні контрольної групи. Отже, саме МВ значною мірою запобігала індукції цитохрому Р-450 2Е1, а отже і обмеженню утворення реактивних метаболітів ізоніазиду.

Останнє підтверджують дані щодо активації процесів пероксидації у ПМХ-фракції печінки, наведені у таблиці. Значне посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів і білків при тривалому введенні ізоніазиду може відбуватись саме внаслідок індукції системи мікосомальних монооксигеназ, у результаті чого утворюються у великій кількості як вільні радикали, так і активні форми кисню [20]. У щурів за умов тривалої дії ізоніазиду швидкість індукованого аскорбатом накопичення продуктів реакції з ТБК зростала майже на 40 % порівняно з такою в інтактних тварин. При цьому в дослідній групі, де щури одержували одночасно з ізоніазидом композицію, даний показник був практично на рівні такого в інтактних щурів. У тварин, яким за тих самих умов вводили вітамін  $B_6$ , позитивних змін не зафіксовано. Таким чином, досліджувана композиція при передозуванні ізоніазиду виявила антиоксидантну ефективність, можливо, як опосередковано, запобігаючи індукції цитохрому Р-450 2Е1, так і безпосередньо — за рахунок своїх антирадикальних властивостей.

Тривале введення щурам ізоніазиду супроводжувалось активацією мітохондріальних ферментів клітин печінки. В таблиці наведені дані щодо активності СДГ. Повторне введення ізоніазиду в дозі 50 мг/кг протягом 28 днів викликало підвищення даного показника на 65 % відносно інтактної групи. Отримані дані можуть бути пояснені з точки зору гіпотези, яка стверджує, що за умов довготривалої дії ксенобіотиків починають працювати компенсаторно-адаптивні механізми захисту організму, в результаті чого відбувається активація сукцинатзалежного шляху накопичення енергії. Зміни сукцинатцитохром-*c*-редуктазної активності мітохондрій печінки щурів в залежності від тривалості токсичної дії мають різну направленість: за умов гострого отруєння вона знижується, а за повторних надходжень — компенсаторно зростає, що необхідно враховувати при інтерпретації даних впливу гепатотоксинів на біоенергетичні процеси в клітинах печінки.

Введення щурам МВ або вітаміну  $B_6$  на фоні дії ізоніазиду запобігало підвищенню сукцинатцитохром-*c*-редуктазної активності мітохондрій печінки.

Оскільки система глутатіону не має вирішального значення для детоксикації активних метаболітів ізоніазиду, нами не було зафіксовано значних коливань вмісту його відновленої форми в печінці піддослідних щурів (рис. 1).

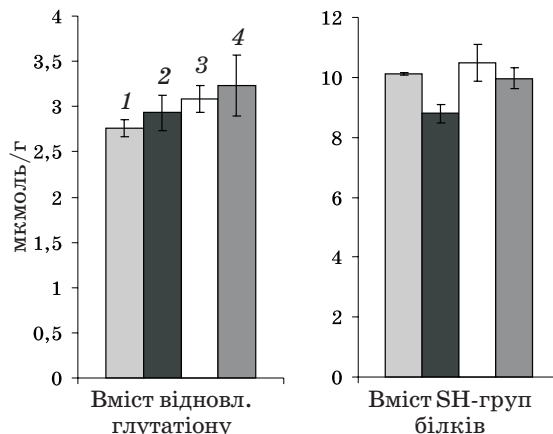


Рис. 1. Вплив МВ на вміст відновленого глутатіону і SH-груп білків у печінці щурів за умов введення ізоніазиду в дозі 50 мг/кг протягом 28 днів:

1 — інтактні; 2 — ізоніазид (контроль); 3 — ізоніазид+ $B_6$ ; 4 — ізоніазид+МВ

Поряд з цим концентрація SH-груп білків у гомогенаті печінки отруєних ізоніазидом тварин знижувалася на 17 % порівняно з інтактною групою (рис. 1). Це може бути результатом їхньої ковалентної модифікації або вільнорадикального окиснення. Нашими дослідженнями доведено, що застосування одночасно з ізоніазидом вітаміну  $B_6$  або МВ запобігало зниженню даного показника. Захист SH-груп білків від окиснення та ковалентного зв'язування з метаболітами ксенобіотика, разом із інгибуванням процесів перекисного окиснення ліпідів, має беззаперечне значення для збереження цілісності мембран гепатоцитів та підтримки гомеостазу ферментних систем.

Підтвердженням цього може бути дослідження амінотрансферазної активності сироватки крові щурів. Нами встановлено, що через 24 год після останнього введення щурам ізоніазиду в дозі 50 мг/кг маси тіла спостерігалась активація маркерних ферментів цитолізу: аланінамінотрансферазна активність у сироватці крові зросла майже в 2 рази, тоді як аспартатамінотрансферазна активність — на 17 % порівняно з такими в інтактних тварин (рис. 2).

Це свідчить про різке зростання некрозодистрофічних порушень у гепатоцитах, що може бути результатом мембранодеструктивної дії реактивних метаболітів ізоніазиду в печінці отруєних щурів. У тварин, яким разом з препаратом вводили експериментальну

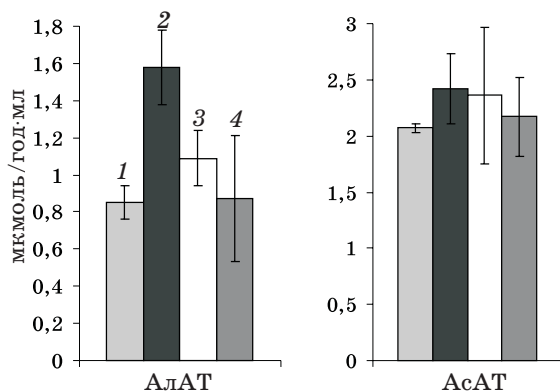


Рис. 2. Активність ферментів-маркерів гепатоцитолізу в сироватці крові щурів при введенні ізоніазиду в дозі 50 мг/кг протягом 28 днів та вплив на ці показники МВ і вітаміну  $B_6$  (1–4 — такі ж, як і на рис. 1)

композицію, активність АЛАТ і АсАТ у сироватці крові залишалась на рівні такої в інтактних тварин, у той час як вітамін  $B_6$  виявився майже неефективним.

#### Висновки

1. Повторне введення ізоніазиду протягом 28 діб призводить до індукції цитохрому P-450

2E1 і залежних від нього монооксигеназних ферментів постмітохондріальної фракції печінки. При застосуванні досліджуваної композиції відбувається інгібування механізмів утворення токсичних метаболітів ізоніазиду, що є свідченням можливості корекції токсичних ефектів ізоніазиду шляхом впливу на першу фазу його біотрансформації.

2. За умов повторних введень ізоніазиду протягом 28 діб МВ ефективно знижує швидкість аскорбатзалежного утворення продуктів реакції з ТБК у постмітохондріальній фракції печінки, а отже виявляє антиоксидантні властивості.

3. Застосування МВ при передозуванні ізоніазиду запобігає зниженню вмісту білкових SH-груп у печінці та порушенню сукцинатдегідрогеназної активності в мітохондріях печінки, що є важливим з точки зору підтримки нормального структурного та функціонального стану органа.

4. Уведення МВ справляє значний нормалізуючий вплив на функцію печінки, більш виражений, ніж при застосуванні вітаміну  $B_6$ , який використовується як антидот при отруєннях ізоніазидом.

#### Список літератури

1. Human pharmacology: molecular to clinical. Ed. by T.V. Brody, J. Larner, K.P. Minnevan. St. Louis: Mosby, 1998. 1001 p.
2. Byrd R.B., Hom B.R., Soloman D.A. et al. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. JAMA 1979; 241: 1239–1241.
3. Biehl J.P., Vilter R.W. Effect of isoniazid on vitamin  $B_6$  metabolism: its possible significance in producing isoniazid neuritis. Proceeding of the society for experimental biological medicine 1954; 85: 382–392.
4. Clinical management of poisoning and drug overdose. Ed. by L.M. Haddad, M.W. Shannon, J.F. Winchester. 3rd Edition. W.B. Saunders Company, 1998: 722.
5. Yung R.L., Richardson B.C. Drug-induced lupus. Rheum Dis. Clin. North. Am. 1994; 20: 61–84.
6. Rabassa T.G., Shukla U., Samo T., Anand B.S. Isoniazid induced acute pancreatitis. Annals of Internal Medicine 1994; 121: 433–434.
7. Shan B.R., Santucci R., Sinert R., Steiner P. Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. Pediatrics 1995; 95: 700–704.
8. Black M., Mitchell J.R., Zimmerman H.J. et al. Isoniazid associated hepatitis in 114 patients. Gastroenterology 1975; 69: 289–302.
9. Stewart M.F., Freemont A.J., Richardson T. Fatal isoniazid poisoning. Ann. Clin. Biochem. 1995; 32: 229–231.
10. Boxenbaum H.C., Riegelman S. Pharmacokinetics of isoniazid and some metabolites in man. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1976; 287: 325.
11. Timbrell J.A. The role of metabolism in the hepatotoxicity of isoniazid and iproniazid. Drug. Metab. Rev. 1979; 10: 125–132.
12. Шманько В.В. Фармакопрофілактика і фармакотерапія селеновмісними сполуками експериментальних уражень печінки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: Тернопіль, 1995. 35 с.
13. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем. Современные методы в биохимии; Под ред. В.Н. Ореховича. М., 1977: 49–62.
14. Omura T., Sato R. The carbon monooxidate-binding pigment of liver microsomes. J. Biol. Chem. 1964; 239: 2379–2385.
15. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биологии; Под ред. В.Н. Ореховича. М., 1977: 66–68.
16. Cooper R. The colorimetric measurement of succinate dehydrogenase activity in subcellular fractions. J. Biol. Educ. 1967; 1: 57–63.
17. Sedlak J., Lindsay R. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal. Biochem. 1968; 25, 1: 192–205.
18. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Raudall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193: 265–275.

19. Wen X., Wang J.-S., Neuvonen P. J., Backman J. T. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P<sub>450</sub> 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes. Online publication. — <http://link.springer.de/link/service/journals/00228/contents/01/00396/s00228-001-0396-3ch002.html>.

20. Lind R.C., Gandolfi A.J., Hall P.M. Isoniazid potentiation of a guinea pig model of halothane-associated hepatotoxicity. *J. Appl. Toxicol.* 1990; 10, Suppl. 3: 161–165.

#### ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИВИТАМИННОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ИЗОНИАЗИДА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЕГО ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

*В.Н. Коваленко, А.К. Воронина, А.М. Шаяхметова, Е.С. Волошина, И.С. Блажчук, Т.Ф. Бышовец, Л.Г. Бережная*

Изучали влияние экспериментальной композиции (МВ) на процессы детоксикации изониазида (ИЗН) в печени крыс, которым внутривентрикулярно вводили противотуберкулезный препарат на протяжении 28 суток. Применение ИЗН вело к снижению уровня цитохрома P-450 и содержания белковых SH-групп, в то же время активность анилин-п-гидроксилазы повышалась. При этом степень индуцированного аскорбиновой кислотой перекисного окисления липидов была на 40 % выше, чем в печени интактных животных. Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови повышалась вдвое. Внутривентрикулярное введение МВ в тот же период способствовало повышению уровня цитохрома P-450 в 1,4 раза. Также нормализовались активность анилин-п-гидроксилазы и АлАТ, процессы липопероксидации и содержание белковых SH-групп. Введение МВ имело значительное нормализующее влияние на функцию печени, более выраженное, чем при применении витамина В<sub>6</sub>, используемого в качестве антидота при отравлениях ИЗН.

**Ключевые слова:** токсические метаболиты, изониазид, цитохром P-450, белковые SH-группы, активность АлАТ и АсАТ, нормализация функции печени.

#### INFLUENCE OF EXPERIMENTAL POLIVITAMINE COMPOSITION ON THE PROCESS OF DETOXIFICATION ISONIAZID IN RATS LIVER WITH ITS LONG-TERM ACTION

*V.M. Kovalenko, A.K. Voronina, A.M. Shayakhmetova, O.S. Voloshyna, I.S. Blazhchuk, T.F. Bychovetz, L.G. Berejna*

The influence of experimental composition (MV) on the process of detoxification of INH was studied in liver of rats, which were treated with antituberculosis drug daily for a period of 28 days by intraperitoneal administration. The use of INH decreased the levels of cytochrome P-450 and protein SH-groups contents, while the activity of aniline-n-hydroxylase was increased. The extent of ascorbic acid-induced lipid peroxidation was higher by 40 % than in liver of normal control animals. Alaninaminotransferase (AlAT) activity in serum of blood increased by 2 fold. Intra-gastric MV co-administration, for the same period, increased the cytochrome P-450 level by 1,4 fold. The activity of aniline-n-hydroxylase and AlAT, processes of lipid peroxidation and protein SH-groups contents normalized. Administration of MV to rats exerted significant normalizing influence on liver function exceeding efficacy of vitamin B<sub>6</sub> which is used as an antidote in INH intoxication.

**Key words:** toxicant metabolites, isoniazid, cytochrome P-450, protein SH-groups, AlAT and AsAT activity, normalization on function liver.

Поступила 11.02.2003



## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ НА АКТИВНІСТЬ МАРКЕРНИХ ФЕРМЕНТІВ КЛІТИННИХ МЕМБРАН

О.Д. Шимків, С.С. Ткачук

*Буковинська державна медична академія, м. Чернівці*

Досліджено вікові та структурні особливості реакції полів гіпокампа СА1, СА2, СА3 на ішемічно-реперфузійне пошкодження. Встановлено наявність виражених регіонарних і вікових відмінностей конститутивної та постішемічної активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$  та 5'-нуклеотидази. Найбільш значне постішемічне зниження активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$  мало місце в полі гіпокампа СА1 тварин обох досліджених вікових (1 та 3 міс) груп з переважанням у тримісячних.

**Ключові слова:** каротидна ішемія,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФаза}$ , 5'-нуклеотидаза, гіпокамп.

В механізмах ішемічного пошкодження нейронів мозку важливе місце надають внутрішньоклітинному окиснювальному стресу [1–3], до найбільш небезпечних наслідків якого відносять порушення функціонування мембранних ферментів, модифікацію іонних каналів, транспортерів, мембранних рецепторів [4, 5]. Серед ферментів плазматичної мембрани нейронів, які в першу чергу зазнають атаки вільних радикалів і реагують порушенням функції, є  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФаза}$  та 5'-нуклеотидаза [6, 7].

Селективна чутливість структур мозку до ішемії є добре відомим фактом, між тим механізми цього явища потребують подальшого вивчення. Вікові ж особливості перебігу ішемічних пошкоджень мозку взагалі досліджені вкрай недостатньо. Цілком можливо, що деякі з них зв'язані зі станом маркерних ферментів плазматичних мембран нейронів.

Саме тому об'єктом нашої уваги стали вікові аспекти селективної чутливості даних ферментів до ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку.

**Матеріал і методи.** У гомогенатах полів гіпокампа СА1, СА2, СА3 самців білих лабораторних щурів віком 1 та 3 міс на 6-ту добу після 20-хвилинної каротидної ішемії мозку [8] та після несправжньої операції (виділення судин без їх перетиснення) визначали активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$  (КФ 3.6.1.3) [9] та 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5) [10, 11]. Активність обох ферментів виражали в мкмоль неорганічного фосфору ( $\text{P}_i$ ) за хв/мг білка.

Ділянки мозку для дослідження забирали за методом [12] згідно з атласом стереотаксичних координат [13].

Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

При проведенні досліджень та евтаназії тварин дотримувалися міжнародних принци-

пів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

**Результати.** У наших дослідженнях відстрочені наслідки впливу ішемії на активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$  полягали в її зниженні в усіх досліджених полях гіпокампа тварин обох вікових груп, за винятком поля СА2 тримісячних тварин (таблиця).

Активність 5'-нуклеотидази в постішемічному періоді зростала в полях СА1 та СА3 незалежно від віку тварин, а в полі СА2 щурів обох вікових груп мало місце вірогідне зниження активності ферменту.

Конститутивні показники активності обох ферментів значно відрізнялися в межах досліджених зон гіпокампа. У тварин обох вікових груп активність як  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ , так і 5'-нуклеотидази прогресивно зменшувалася в напрямку від поля СА1 до поля СА3. На наш погляд, така регіонарна різниця може також бути однією з причин явища селективності.

Міжвіковий аналіз активності маркерних ферментів стану плазматичних мембран не виявив суттєвих відмінностей конститутивної активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ , а активність 5'-нуклеотидази була вірогідно нижчою в полі СА1 та СА3 одномісячних тварин.

Постішемічний міжрегіонарний розподіл активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$  в одномісячних щурів носив такий же характер, як у контрольних, однак відрізнявся більш низьким рівнем. У той же час розподіл активності 5'-нуклеотидази після ішемії не так однозначно зв'язаний з конститутивним, як  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ , — незалежно від вихідних рівнів активності ферменту постішемічні зміни носили різноспрямований характер.

Ішемія спричиняє появу вікових відмінностей активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$  між поля-

Вікові та структурні особливості конститутивної й постішемичної активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаз}$  та 5'-нуклеотидази в гіпокампі щурів ( $n=8, M \pm m$ )

Вік тварин, міс	Поле	Активність ферментів, мкмоль $\text{P}_i$ за хв/мг білка			
		АТФази		5'-нуклеотидази	
		контроль	ішемія	контроль	ішемія
1	СА1	0,390±0,019	0,300±0,014	0,610±0,015	0,880±0,014
			p<0,01		p<0,005
3	СА1	0,390±0,018	0,220±0,014	0,780±0,016	1,040±0,01
			p<0,01	p <sup>#</sup> <0,005	p<0,005
			p''<0,005		p''<0,005
1	СА2	0,280±0,014	0,200±0,015	0,670±0,013	0,570±0,012
		p <sub>1</sub> <0,005	p <sub>1</sub> <sup>^</sup> <0,005	p <sub>1</sub> <0,005	p <sub>1</sub> <sup>^</sup> <0,005
3	СА2	0,290±0,013	0,260±0,015	0,650±0,012	0,610±0,011
		p <sub>1</sub> <sup>*</sup> <0,005	p <sub>1</sub> <sup>^^</sup> <0,05	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> <0,005	p<0,05
			p''<0,005		p <sub>1</sub> <sup>^^</sup> <0,005
					p''<0,005
1	СА3	0,250±0,012	0,220±0,011	0,530±0,011	0,840±0,011
		p <sub>1</sub> <0,005	p <sub>1</sub> <sup>^</sup> <0,0125	p <sub>1</sub> <0,005	p <sub>1</sub> <sup>^</sup> <0,05
3	СА3	0,260±0,013	0,210±0,014	0,570±0,008	0,680±0,010
		p <sub>1</sub> <sup>*</sup> <0,05	p<0,05	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> <0,05	p<0,005
			p <sub>2</sub> <sup>^^</sup> <0,05		p <sub>1</sub> <sup>^^</sup> <0,005
					p <sub>2</sub> <sup>^^</sup> <0,005
					p''<0,005

*Примітки:* 1. Вірогідність постішемичних змін активності ферментів у порівнянні з контролем — p. 2. Вірогідність відмінностей конститутивної активності ферментів між полями: p<sub>1</sub> — СА1–СА2 та СА1–СА3, p<sub>2</sub> — СА2–СА3 одномісячних щурів. 3. Вірогідність відмінностей конститутивної активності ферментів між полями: p<sub>1</sub><sup>\*</sup> — СА1–СА2 та СА1–СА3, p<sub>2</sub><sup>\*</sup> — СА2–СА3 тримісячних щурів. 4. Вірогідність відмінностей постішемичної активності ферментів між полями: p<sub>1</sub><sup>^</sup> — СА1–СА2 та СА1–СА3, p<sub>2</sub><sup>^</sup> — СА2–СА3 одномісячних щурів. 5. Вірогідність відмінностей постішемичної активності ферментів між полями: p<sub>1</sub><sup>^^</sup> — СА1–СА2 та СА1–СА3, p<sub>2</sub><sup>^^</sup> — СА2–СА3 тримісячних щурів. 6. Вірогідність міжвікових відмінностей конститутивної активності ферментів — p<sup>#</sup>. 7. Вірогідність міжвікових відмінностей постішемичної активності ферментів — p''.

ми СА1 та СА2, не притаманних контрольним тваринам. Генералізованого характеру та більшої виразності набуває також міжвікова різниця активності 5'-нуклеотидази — в полі СА1 більш значний підйом активності мав місце в тримісячних тварин, а в полі СА3 — в одномісячних. Постішемичне зниження активності даного ферменту в полі СА2 було більш значущим в одномісячних тварин.

Результати досліджень свідчать про існування виражених міжрегіонарних відмінностей вихідної активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаз}$  та 5'-нуклеотидази, а також міжрегіонарної та міжвікової різниці їх відстроченої реакції на ішемічно-реперфузійне пошкодження.

**Обговорення результатів.** Зміна активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаз}$  та 5'-нуклеотидази за умов ішемії виникає внаслідок розвитку ряду загальних патофізіологічних і патохімічних механізмів ішемічного ушкодження: змін фізико-хімічного стану ліпідного мікрооточення ферментів [6], часткового гідролітичного розщеплення фосфоліпідів, яке виникає під дією активованих іонами кальцію, катехоламінами чи ацидозом фосфоліпаз [4]. Це, у свою чергу, стає причиною накопичення лізофосфатидів і вільних жирних кислот, які мають детергентні властивості, а також зростання швидкості пероксидного окиснення поліненасичених жирних кислот [4]. Значних змін зазнають рівні

фосфатидилсерину та фосфатидилінозиту, які є необхідними для максимальної активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  [7, 14, 15]. Крім змін ліпідного мікрооточення, на активність даних плазматичних ферментів впливають також міжбілкові взаємовідносини в мембранах, які також зазнають порушень при ішемії.

За нашими даними, найбільш виражене зниження активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  по відношенню до показників у контрольних тварин мало місце в полі СА1 тварин обох вікових груп, причому більш значним воно було в тримісячних тварин. Не виключено, що у вищій ішемічній вразливості цього поля, поряд з іншими причинами, значна роль належить саме високій чутливості даного ферменту до оксидативних пошкоджень. Адже відомо, що виснаження активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  може посилювати ішемічний «глутаматний каскад» внаслідок порушення енергозалежних систем зворотного захвату глутамату. Цьому сприяють інтермедіати  $\text{O}_2$  та продукти ліпопероксидації, які можуть блокувати ряд ферментних систем, зокрема,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазу}$  в астроглії, порушуючи тим самим утилізацію глутамату та сприяючи його накопиченню в синаптичній щілині [16].

#### Список літератури

1. *Абрамець И.И., Комиссаров И.В.* Глутаматергические механизмы ишемических повреждений мозга (обзор литературы и собственных исследований). Журн. АМН України 2001; 4, 4: 613–633.
2. *Болдырев А.А.* Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге. Нейрохимия 1995; 12, 3: 3–13.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
4. *Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание, 2002. 344 с.
5. *Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Бібік О.Ю.* Окисний гомеостаз мозку при ішемії і досвід експериментальної фармакотерапії (огляд літератури і власних досліджень). Журн. АМН України 2001; 7, 4: 647–659.
6. *Капля А.А.* Структурная организация изоферментов  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  в плазматической мембране. Укр. биохим. журн. 1997; 69, 5–6: 12–24.
7. *Маньковская И.Н., Вавилова Г.Л., Харламова О.Н. и др.* Активность маркерных ферментов клеточных мембран у крыс при адаптации к гипоксической гипоксии. Укр. биохим. журн. 1997; 69, 2: 79–87.
8. *Скибо Г.Г., Коваленко Т.М., Осадченко І.О., Гірник О.В.* Залежність ступеня пошкодження нейронів гіпокампа від тривалості ішемії мозку та постішемічного періоду. Запорозжск. мед. журн. 2002; 13, 3: 21–22.
9. *Robinson J.D.* Interaction between monovalent cations and the  $(\text{Na}^+\text{-K}^+)\text{-dependent adenosine triphosphatase}$ . Arch. Biochem. and Biophys. 1970; 139, 1: 17–27.
10. *Fiske S., Subbarow J.* The colorimetric determination of phosphorus. J. Biol. Chem. 1925; 66, 7: 375–400.
11. *Israelsson B., Tengrup I.* Changes in adenylate cyclase and 5'-nucleotidase activities in liver membranes from alloxan diabetic rats. Experientia 1980; 36, 2: 257–258.
12. *Palkovits M.* Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. Brain. Res. 1973; 59, 1: 449–450.
13. *Sherwood N.M., Timiras P.S.* A stereotaxis atlas of the developing rat brain. Berkely–Los Angeles — London: University of California Press, 1970. 208 p.
14. *Болдырев А.А., Булыгина Е.Р., Крамаренко Г.Г.* Является ли  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаза}$  мишенью окислительного стресса? Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996; 121, 3: 275–278.
15. *Дворецкий А.И., Айрапетян С.Н., Шаинская С.Н., Чеботарев Е.Е.* Трансмембранный перенос ионов при действии ионизирующей радиации на организм. К.: Наук. думка, 1990. 136 с.
16. *Oliver C.N., Starke-Reed P.E., Stadman E.R. et al.* Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990; 87, 3: 5144–5147.
17. *Szabo C.* The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. Shock 1996; 6, 2: 79–88.

Крім того, є дані, що пероксинітрит, який активно утворюється за умов ішемії у головному мозку, також має здатність пригнічувати активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  [17].

Активність даних ферментів залежить також від ряду інших біологічно активних речовин, вміст яких та співвідношення за умов ішемічно-реперфузійного пошкодження зазнає значних змін [7, 15]. Тому цілком можливо, що регіонарна та вікова селективність постішемічних змін активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  та 5'-нуклеотидази, що має місце в наших дослідженнях, до певної міри зумовлена структурними особливостями впливу цих чинників.

#### Висновки

1. Вихідна активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  та 5'-нуклеотидази характеризується вираженими міжрегіонарними відмінностями, а також регіонарною та віковою різницею їх реагування на ішемічно-реперфузійне пошкодження.

2. Найбільш значне постішемічне зниження активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  має місце в полі гіпокампа СА1 тварин обох вікових груп з переважанням у тримісячних.

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА НА АКТИВНОСТЬ  
МАРКЕРНЫХ ФЕРМЕНТОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН*****О.Д. Шумкив, С.С. Ткачук***

Исследованы возрастные и структурные особенности реакции полей гиппокампа CA1, CA2, CA3 на ишемически-реперфузионное повреждение. Установлено наличие выраженных регионарных и возрастных отличий конститутивной и постисшемической активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ азы и 5'-нуклеотидазы. Наиболее значительное постисшемическое снижение активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ азы имело место в поле гиппокампа CA1 животных обеих исследованных возрастных групп (1 и 3 мес) с преобладанием у трехмесячных.

**Ключевые слова:** каротидная ишемия,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ аза, 5'-нуклеотидаза, гиппокамп.

**AGE-SPECIFIC PECULIARITIES OF THE INFLUENCE OF INCOMPLETE GLOBAL ISCHEMIA OF THE BRAIN  
ON THE ACTIVITY OF ENZYMATIC MARKERS OF CELL MEMBRANES*****O.D. Shumkiv, S.S. Tkachuk***

The age-specific and structural peculiarities of responses of hippocampal fields CA1, CA2, CA3 to ischemic-reperfusion damage have been studied. The presence of marked regional and age-related differences of the basal and post-ischemic activity of  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ase and 5'-nucleotidase has been established. The most considerable decrease of the  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ase occurred in the hippocampal CA1 field in animals of both age groups (one and three month) with predomination in three month old animals.

**Key words:** carotid ischemia,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ase, 5'-nucleotidase, hippocamp.

*Поступила 08.11.2003*



## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВИПАРОВУВАНЬ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК НА МОЗКОВУ СИСТЕМУ ПОЗИТИВНОГО ЕМОЦІЙНОГО ПІДКРІПЛЕННЯ ТА ІМУННИЙ СТАТУС ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

*В.В. Гейко, Г.І. Ломакіна\*, О.В. Кириченко*

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, м. Харків  
\* Клініко-діагностична лабораторія ЦКЛ № 5, м. Харків*

Наведено результати впливу випаровувань ацетону та уайт-спіриту на мозкову систему позитивного емоційного підкріплення та імунний статус щурів за умов хронічної інтоксикації. При цьому виявлено особливості нервової та імунної систем, які свідчать про формування токсикоманій.

**Ключові слова:** *леткі органічні сполуки, інгалянтні токсикоманії, реакція самостимуляції.*

Надзвичайна актуальність вивчення нейробиологічних закономірностей адиктивної поведінки зумовлена сучасною проблемою розповсюдження немедикаментозного застосування наркотичних та інших психоактивних речовин серед молоді та підлітків. У їхньому числі найбільш доступними є леткі органічні сполуки (ЛОС) побутового призначення, вдихання яких використовується для досягнення змінених станів свідомості та призводить до психічної і фізичної залежності.

Актуальність вивчення механізмів патологічного потягу до ЛОС зумовлена ще й тим, що вони найчастіше є первинними психоактивними засобами, з якими стикаються підлітки до контакту з іншими, так званими «важкими» наркотиками. Відомо, що у осіб, які зловживають ЛОС, споживання канабісу, опіатів, стимуляторів, галюциногенів і депресантів ЦНС у 2–7 разів вище, ніж серед осіб без ознак залежності від ЛОС [1, 2]. Таким чином, інгалянти можуть бути засобами експресії ризику розвитку патологічних потягів до психоактивних речовин. Нами було показано, що ЛОС мають властивості підкріплення мозкової системи позитивного емоційного реагування, причому їх адиктивний потенціал реалізується при первісних контактах з інгалянтами зі швидким (7–10 впливів) розвитком толерантності, що сприяє скороченню термінів формування адиктивної поведінки [3].

Метою дослідження було вивчення впливу різних інгалянтів на гіпоталамічну систему позитивного емоційного підкріплення та імунний статус за умов моделювання залежності від ЛОС шляхом їхньої хронічної дії.

**Матеріал і методи дослідження.** Робота виконана на 46 нелінійних щурах-самцях 3–4-місячного віку масою 180–220 г. У нейро-

фізіологічних дослідженнях використано 24 тварини; в імунологічних — 22, які склали групи: 1-ша — щури, що піддавалися впливу випаровувань ацетону; 2-га — щури, на яких впливали випаровуваннями уайт-спіриту; 3-тя — інтактні щури (контроль).

Моделювання потягу до ЛОС створювали шляхом комбінованого одночасного вдихання і нюхання ЛОС у прозорій герметичній камері об'ємом 5 л. Враховували поведінкові реакції до, під час та після 10-хвилинної інгаляції, а також у післядії в умовах звичайного утримання. Для інгаляції використовували хімічно чистий ацетон (А) і органічний розчинник уайт-спірит (WS) промислового виробництва. Залежність від ЛОС тестували шляхом скасування їхньої чергової дози.

Етіологічні спостереження проводили у лабіринтній камері, котра складалася з центральної площадки і двох відсіків з прозорою передньою стінкою на протилежних кінцях: в одному містився досліджуваній інгалянт, інший був контрольною камерою зі звичайним повітряним середовищем. Для верифікації наявності токсикоманій щурів тестували, враховуючи поведінкові ознаки залежності у стані, що передував черговому сеансу інгаляції, та безпосередньо після нього впродовж 20–30 хв у вільній поведінці зі збереженням доступу до інгалянта. Враховували інтенсивність загальної орієнтовно-дослідницької та рухової активності щурів, кількість перебігань, час перебування на центральній площадці та у відсіках з інгаляційним і повітряним середовищем, а також візуальні елементи зоосоціальних взаємин, які дозволяють екстраполювати їх як прояв наркотичного сп'яніння. Щоденне інгалювання ЛОС здійснювали впродовж 45–60 днів.

У камері Скінера, за методом J. Olds та A. Milner [4], здійснювали самостимуляцію латерального гіпоталамуса шляхом подразнення електричним струмом прямокутної форми, силою 25–100 мкА, частотою 100 Гц, тривалістю посилення імпульсу 0,5 с протягом 60 хв до чергової інгаляції ЛОС та 60 хв після неї. Частоту реакції самостимуляції (ЧРСС) враховували кількісно на автоматичному лічильнику за 5-хвилинні інтервали.

У стабілізованій гепарином крові, що отримували шляхом декапітації щурів, визначали загальну кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, абсолютний і відносний вміст лімфоцитів, а також метаболічну активність нейтрофільних гранулоцитів у спонтанному і стимульованому НСТ-тесті [5]. Визначали абсолютну і відносну масу лімфоїдних органів. У сироватці крові методом селективної преципітації з застосуванням розчинів ПЕГ-6000 різної концентрації (2,5; 4 та 9 %) у боратному буфері визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різних розмірів — великих, середніх, дрібних — на спектрофотометрі СФ-46 [6]. Визначали вміст пептидів середньомолекулярної щільності у сироватці крові з застосуванням 15%-вої трихлороцтової кислоти [7]. Статистична обробка результатів проводилася з застосуванням t-критерію Стьюдента.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Після 45-денного впливу А чи WS в умовах звичайного утримання у всіх тварин дослідних груп до чергової інгаляції більш-менш відзначалися поведінкові прояви, що відповідали критеріям сформованої фізичної залежності: обтрушування, фиркання, інтенсивний нав'язаний негативний грумінг, посмикування тіла, чухання, стереотипні рухи, завмирання у напружених позах, гіперреактивність на зовнішні сенсорні та тактильні стимули, пілоерекція, тремор, імпульсивні спалахи пошукової та рухової активності у вигляді риття підстилки і хаотичних перебігань, спонтанні агресивні стійки. Переміщення тварин у лабиринтній камері характеризувалося більш тривалим їх перебуванням у кінцевих розширених і освітлених відсіках, у той час як інтактні щури триваліший час знаходилися у лабиринтних просторах і районі центральної площадки, що відповідає їхній нормальній поведінці з урахуванням приналежності до типу сутінкових тварин.

На цьому фоні чергові інгаляції А призводили до короткочасного (до 3 хв) рухового збудження зі збереженням обтрушувань. На 7–10-й хвилині щури заспокоювалися і розслаблялися, купчилися, лягаючи один на одного, прикривали очі, що нерідко перемежувалося спонтанними спалахами пошукової діяльності. При відкриванні заслінки всі щури 1-ї групи повільно залишали інгаляцій-

ну камеру. У 75 % тварин відзначалося порушення координації рухів, пересування на «втягнутих» лапах, підняте положення хвоста, що поєднувалося з посиленням загальної рухової активності та зниженням пошукової. На 2–3-й хвилині спостерігалися елементи сексуальної поведінки, як-от: активний інтерес до власних геніталій та геніталій інших щурів, а також редуковані копулятивні садки. Разом з цим у груповій поведінці тварин мала місце так звана ігрова «метушня» без елементів агресії, що перемежувалася помірним грумінгом, чуханням, лизанням зовнішніх статевих органів, іноді гризінням хвоста.

Слід зазначити, що під час усього періоду спостережень щури активно поверталися до інгаляційного відсіку, виявляли пошукову вертикальну активність або залишалися у лабиринті, що прилягав до нього, після чого (на 20–25-й хвилині) відновлювали грайливу поведінку з поступовою редукцією перерахованих поведінкових проявів і «заспокоюванням». В умовах звичайного утримання протягом 5–10 хв орієнтовно-дослідницька діяльність вщухала, далі змінюючись розвитком дрімотної стану і сну у щурів, що «дружелюбно» купчилися у кутку клітки. Контрольне тестування їх у лабиринтній камері без застосування випаровувань А підтверджувало наявність абстинентного синдрому: рухове розгальмування, грумінг негативного знаку, здригання, емоційна ригідність зберігалася як після виходу щурів у лабиринт, так і при уміщенні їх у клітку звичайного утримання. Привертає увагу поведінкова роз'єднаність і відсутність «колективності», що спостерігалася особливо наочно після чергової інгаляції.

Щурам, що регулярно інгалювали WS, були властиві подібні поведінкові відхилення, виражені більш-менш і у різних комбінаціях. Ознаки залежності у них поєднувалися з появою агресивних тенденцій як безпосередньо під впливом інгалювання (грайлива поведінка трансформувалася у «бійки»), так і у спонтанних спалахах агресії у вигляді антагоністичних стійок та вокалізацій.

У серії експериментів, проведених у двох групах на 10 самцях зі сформованою залежністю, вивчали вплив ЛОС на мозкову систему позитивного емоційного підкріплення. Реєстрували ЧРСС, що ініціювалася з латерального гіпоталамуса, до чергової інгаляції та безпосередньо після неї. Після 5–7-денного позбавлення (проведення стереотаксичних операцій) рівень функціональної активності гіпоталамічної системи емоційного реагування щурів обох груп за ЧРСС був у межах  $340 \pm 50$  посилок електричних імпульсів за 5 хв. Наступні інгаляції впродовж 3–4 днів призводили до деякої модуляції системи позитивного під-

кріплення, що виражалось як у незначному зниженні ЧРСС під їхнім впливом, так і у змінах її тимчасової організації, більш виражених у 1-й групі щурів з залежністю від ацетону. Звертає увагу стабільний рівень ЧРСС, що підтверджує виявлений нами раніше феномен толерантності емоційного реагування за умов хронічної інтоксикації ЛОС [3].

Враховуючи етологічні характеристики щурів в умовах зоосоціальної ситуації, які свідчать про розвиток змінених гіперемоційних станів внаслідок чергової інгаляції ЛОС, відсутність вираженої динаміки ЧРСС, на наш погляд, носить парадоксальний характер. Разом з цим, підняте положення хвоста («*straub-tail elevation*») у щурів, яке спостерігається у стані позбавлення та зберігається після інгаляції, є непрямим тестом активації ендогенної опіатної системи [8, 9]. Імовірно, така дисоціація поведінкових проявів та об'єктивного показника функціонального стану системи емоційного підкріплення відбиває формування визначеного «плацдарму» для розвитку полінаркоманії з застосуванням сильнодіючих психоактивних засобів, бо, продовжуючи стимулювати загальну активність на фоні толерантності гіпоталамічної системи підкріплення, вживання звичних інгалянтів не здатне істинно купірувати абстинентні прояви. Очевидно, мають місце сурогатні

сплески надмодальної емоційної активності, які забезпечуються умовно-рефлекторними механізмами пам'яті на ейфоризуючу дію інгалянтів, про що свідчить їхня коротка тривалість, фрагментарність і абортивність.

Визначення імунного статусу проводили через 60 днів після початку інгаляцій у стані 5-денної абстиненції (таблиця). У дослідних щурів обох груп виявляли абсолютну і відносну лімфопенію на фоні нормального загального вмісту лейкоцитів. Разом з цим встановлено збільшення абсолютної та відносної маси селезінки в обох групах, а також підвищення абсолютної маси тимуса у 2-й групі, що, можливо, було наслідком посиленого компенсаторного депонування основних імунокомпетентних клітин, а не їх зниженої продукції у стані позбавлення звичних інгалянтів. Тим паче, що підвищений вміст нейтрофільних гранулоцитів не супроводжувався збільшенням кількості паличкоядерних форм або появою гранулоцитів зі змінами сегментації ядер і зернистості цитоплазми, що вказувало на відсутність (чи гальмування) активних реакцій системи крові та, скоріш за все, свідчило про перерозподіл кров'яного пулу за умов хронічної інтоксикації.

Показники гуморального імунітету під впливом хронічного інгалювання органічних розчинників не мали вірогідних відмінностей у молекулярному складі сироваткової кон-

*Вплив хронічної інтоксикації леткими органічними сполуками на показники імунного статусу щурів*

Показник	1-ша група (ацетон)	2-га група (уайт-спірит)	3-тя група (контроль)
Тимус			
абс. маса, мг	280,0±22,8	327,0±29,2*	275,0±9,4
відн. маса, мг/г	1,1±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1
Селезінка			
абс. маса, мг	963,0±86,8	1142,0±42,2*	860,0±34,3
відн. маса, мг/г	3,7±0,4	4,2±0,2*	3,4±0,2
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	9,4±0,8	9,5±0,5	9,7±0,4
Лімфоцити			
10 <sup>9</sup> /л	5,5±0,9	6,0±0,2	7,5±0,5
%	58,0±7,4*	64,0±3,8	77,0±2,3
ЦіК, ум. од.			
великі	20,0±3,4	19,0±2,6	21,9±2,7
середні	46,0±8,1	34,0±2,6	44,2±6,8
дрібні	234,0±40,3	187,0±10,4	274,6±21,6
Середні молекули, нм			
254	0,31±0,01	0,32±0,01	0,28±0,01
280	0,13±0,01	0,14±0,01	0,13±0,01
280/254	0,41±0,02	0,44±0,02	0,46±0,02
НСТ, ум. од.			
спонтанний	11,0±2,9*	2,0±1,5	19,0±1,0
стимульований	17,0±4,7*	13,0±4,8*	27,0±1,6

\*  $p < 0,05$  (порівняно з контролем).

центрації ЦК, що підтверджувало факт відсутності активних імунологічних процесів, хоча при цьому відзначалося деяке підвищення рівня середніх молекул, що відбивало тенденцію до помірного ендogenous токсикозу. Відомо, що середньомолекулярні пептиди, маючи високу біологічну активність, у тому числі нейротоксичну (пригнічують синтез білка, активність ферментів, роз'єднують процеси окиснення та фосфорилування), здатні викликати вторинний імунодефіцит [7, 10]. Проте на фоні ослаблення природної неспецифічної резистентності спостерігалось збереження резервів метаболічної системи фагоцитозу (за даними стимульованого НСТ-тесту). Таким чином, помірно виражені імунодефіцитні прояви, зумовлені хронічною інтоксикацією ЛОС, незалежно від природи інгалянта, носили функціональний характер.

#### Висновки

1. Хронічна інтоксикація ЛОС призводить до розвитку фізичної залежності у щурів, що супроводжується інтеграцією нейрофізіоло-

гічних та імунологічних механізмів і відображає можливість створення адекватної експериментальної моделі токсикоманій.

2. Купірування абстинентних проявів звичними інгалянтами має відносний характер у вигляді сурогатних сплесків надмодальної емоційної активності, про що свідчить дисоціація поведінкових ознак залежності та толерантності гіпоталамічної системи позитивного емоційного підкріплення, що може бути основою для розвитку полінаркоманії з застосуванням інших психоактивних засобів або ж зумовлювати можливість спонтанного зриву патологічної мотивації.

3. Помірно виражені імунодефіцитні прояви внаслідок хронічної інтоксикації, незалежно від природи інгалянта, носять функціональний пристосувальний характер і не сприяють формуванню імунологічної абстиненції, тим самим підтверджуючи можливість зворотних змін, що може представляти значний інтерес для профілактики та терапії інгалянтних токсикоманій.

#### Список літератури

1. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Х., Хайман С.Е. Наркология. М.: БИНОМ, Невский диалект, 1998. 318 с.
2. Dinwiddie S.H., Reich T., Cloninger Robert C. The relationship of solvent use to other substance use. Amer. J. Drug and Alcohol Abuse 1991; 17, 2: 173-186.
3. Гейко В.В., Антоненко Ю.В. Влияние ингаляций паров клея «Момент» на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 1 (30). Додаток: 253-254.
4. Olds J., Milner A. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. Comp. and Physiology 1954; 47: 419-427.
5. Покровский В.И., Нагоев Б.С. НСТ-тест нейтрофильных лейкоцитов и его клиническое значение: Метод. указания. Нальчик, 1983: 54 с.
6. Константинова Н.А., Лаврентьев В.В. Побединская Л.К. Определение концентрации молекулярной массы циркулирующих иммунных комплексов. Лаб. дело 1986; 8: 487-490.
7. Брасюк Д.Л. Модификация метода определения молекул средней массы. Клини. лаб. диагностика. М.: Медицина, 1995: 18.
8. Katz R.J. Stress induced «straub-tail elevation»: further behavioral evidence in rats for the involvement of endorphins in stress. Neuroscience Lett. 1979; 13: 249.
9. Колпаков В.Г., Барыкина Н.Н., Пономарев И.Ю., Геворгян М.М. Сравнение частот реакции «straub-tail elevation» как меры активности эндогенной опиатной системы. Журн. высш. нервной деятельности 1996; 46, 2: 342-347.
10. Кишкун А.А., Кудинова А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации (обзор литературы). Воен.-мед. журн. 1990; 2: 41-44.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА МОЗГОВУЮ СИСТЕМУ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ И ИММУННЫЙ СТАТУС КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В.В. Гейко, Г.И. Ломакина, О.В. Кириченко

Представлены результаты влияния паров ацетона и уайт-спирита на мозговую систему положительного эмоционального подкрепления и иммунный статус крыс в условиях хронической интоксикации. Выявлены особенности нервной и иммунной систем, свидетельствующие о формировании токсикоманий.

**Ключевые слова:** летучие органические соединения, ингалянтные токсикомании, реакция самостимуляции.

#### STUDYING OF THE ORGANIC COMPOUNDS INFLUENCE ON THE POSITIVE EMOTIONAL REINFORCEMENT OF BRAIN SYSTEM AND IMMUNE STATUS OF RATS UNDER THE CHRONIC INTOXICATION

V.V. Geyko, G.I. Lomakina, O.V. Kirichenko

Results of acetone and white-spirit steams effects on positive emotional reinforcement of brain system and immune status of rats under the chronic intoxication are presented. There have been revealed alterations in the nervous system and immune status that show on toxomania formation.

**Key words:** volatile organic compounds, inhalant toxomania, reaction of self-stimulation.

Поступила 25.06.2003



## ВПЛИВ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА СТАН ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

*В.В. М'ясоєдов, М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова*

*Харківський державний медичний університет*

Обстежено 43 жінки віком 35–58 років, які після екстирпації матки з придатками мали ознаки ускладнень перебігу загоювання рани. 19 жінкам з 5–6-ї доби після операції, поряд з традиційним лікуванням та санацією рани, проводили гелій-неонову лазеротерапію. Застосування лазеротерапії на ділянку ускладнених хірургічних ран значно прискорювало регенеративні процеси і скорочувало час повного загоювання рани. Місцева лазеротерапія сприяла також відновленню активності антиоксидантних ферментів (каталази та СОД), що приводило до нормалізації перекисних процесів і позитивно впливало на клінічний стан хворих.

**Ключові слова:** лазеротерапія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти.

У сучасній хірургії післяопераційні ускладнення становлять проблему, яка й досі вважається важкою для рішення. Це зумовлено зростанням частоти гнійної інфекції внаслідок значного ослаблення імунної системи та зниження репаративних можливостей тканин. Пошук нових та удосконалення вже існуючих засобів лікування післяопераційних ускладнень є актуальним і сьогодні.

Широко вживаним в клінічній медицині є використання лазерних приладів. Особливості лазера як квантового генератора унікальні, оскільки його світлове випромінювання може бути монохроматичним, когерентним, поляризованим, світловий пучок має мале розходження і його можна сконцентрувати на малій площині, але з високою щільністю та потужністю квантового потоку, що при дії на біологічні тканини викликає широкий спектр змін [1]. Лазерне випромінювання (ЛВ) при різних захворюваннях дозволяє інтенсифікувати структурно-метаболічні процеси, не зв'язані з порушенням цілісності клітин у зоні опромінення.

Як свідчать численні дослідження, генералізація та посилення первісного фотосигналу реалізуються активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у мембранах клітин, де утворюються відповідні продукти ліпопероксидації [2, 3]. У подальшому продукти ПОЛ та інші біологічно активні речовини запускають системні нейрогуморальні механізми загального адаптаційного синдрому, який забезпечує підвищення неспецифічної резистентності організму. Крім того, дія ЛВ позитивно модулює фактори антиоксидантного (АО) захисту тканин і може безпосередньо активізувати деякі його ланки [4, 5].

У зв'язку з цим метою даної роботи було вивчення впливу ЛВ на процеси ПОЛ і стан АО-захисту хірургічних хворих та визначення ефективності застосування цього методу в лікуванні післяопераційних ускладнень.

**Матеріал і методи.** Обстежено 43 жінки віком 35–58 років, середній вік (46,1±1,5) років, які лікувались у медичних закладах м. Харкова і були прооперовані з приводу доброякісних пухлин. Із них у 65 % була діагностована фіброміома тіла матки, у 21 % — фіброма тіла матки та у 14 % фіброма поєднувалась з полікістозом яєчників.

На 4–6-ту добу після екстирпації матки з придатками з'являлися перші ознаки ускладнень перебігу загоювання рани у вигляді гіперемії, болючості післяопераційного шва, інфільтратів, нагноювань, розходження швів. У цей період групі пацієнток (19 жінок — основна група), поряд з санацією рани, починали проводити лазеротерапію. В залежності від тяжкості та характеру ускладнень кількість сеансів варіювала від 2 до 10 (у середньому 6 сеансів). До контрольної групи увійшли 24 жінки, які не отримували лазеротерапію за клініко-фізіологічними показниками. Основна і контрольна групи хворих були подібні як за характером основного захворювання, так і за віком. До схеми традиційного медикаментозного лікування входило застосування інфузійної терапії, анальгетиків, антибіотиків, загальноукріплюючої терапії, санації ускладненої рани.

Лазеротерапію пацієнткам основної групи проводили гелій-неоновим лазером ЛГ-75, який працює у безперервному режимі, довжина хвилі — 632,8 нм, потужність — 10–15 мВт/см<sup>2</sup>, експозиція — 3 хв.

Дослідження проводились на 5–6-ту добу після операції (1-й етап — вихідні дані), коли вже виразно проявлялись ознаки ускладнень; на 10–12-ту добу (2-й етап) і на 15–20-ту добу (3-й заключний етап), коли у більшості хворих рееструвалося загоювання рани. Макроскопічно та планометрично визначали терміни та темп загоювання ускладнених ран. У плазмі крові та еритроцитах хворих визначали вміст перекисних продуктів — дієнових кон'югат (ДК) [6] та малонового діальдегіду (МДА) [7]. У ці ж терміни в еритроцитах хворих обох груп визначали активність ключових АО-ферментів — супероксиддисмутази (СОД) [8] і каталази [9]. Як інтактний рівень прийняли показники донорської групи, до якої увійшли 20 здорових жінок того ж віку, що проживають у Харкові та Харківській області. Статистичну обробку проводили за загальноприйнятими методами [10].

ріоду, ключовий показник процесів загоювання рани — добова швидкість епітелізації (зменшення площини раньового дефекту) — не досягала нормального рівня і складала не більш 4–5 % за добу. В основній групі хворих відзначалась очевидна стимуляція регенерації тканини, а швидкість епітелізації перевищувала 10 % на добу, що свідчило про позитивні прояви фотоефекту когерентного ЛВ.

Дані, наведені в таблиці, показали суттєве підвищення активності перекисних процесів при ускладненнях післяопераційних ран у хворих обох груп. У фазі запалення (5–6-та доба після операції) рівень перекисних продуктів (ДК і МДА) в плазмі та еритроцитах був вірогідно вищим (на 58–63 %) за показники групи донорів ( $p < 0,02$ ). Активність ключових АО-ферментів — СОД і каталази — у післяопераційний період була значно знижена — на 27 і 36 % відповідно.

*Вміст продуктів ПОЛ і активність АО-ферментів*

Показник	Група донорів	Терміни обстеження, доба	
		5–6	
		КГ (n=24)	ОГ (n=19)
ДК <sub>пл</sub> , мМ/л	2,55±0,15	4,08±0,33*	4,16±0,28*
ДК <sub>е</sub> , мМ/л	4,12±0,34	6,51±0,53*	6,26±0,55*
МДА <sub>пл</sub> , мкМ/л	3,41±0,24	5,56±0,34*	5,87±0,39*
МДА <sub>е</sub> , мкМ/л	10,08±0,87	16,23±1,18*	15,21±1,16*
Каталаза, ум. од.	3,66±0,21	2,34±0,27*	2,15±0,20
СОД, ум. од.	4,45±0,17	3,25±0,36*	3,44±0,18

*Примітки:* 1. КГ — контрольна група; ОГ — основна група. 2. \* вірогідно відносно групи

**Результати та їх обговорення.** Як показали отримані дані, процес загоювання ускладнених хірургічних ран у хворих основної групи проходив набагато швидше, ніж у хворих контрольної групи. Про це свідчили суттєві відміни у розмірах ран — більш ніж у два рази вже на 10–12-ту добу після операції. Швидкість загоювання у хворих із застосуванням лазеротерапії теж майже у три рази перевищувала показники в контрольній групі, а строки повного загоювання рани скорочувалися в середньому на 8 днів. Крім того, дія ЛВ справляла значний анальгезуючий ефект, приводила до стримування некротизації, посилювала процеси утворення грануляцій.

Зміни у рані можна було спостерігати вже після 3–5 сеансів лазеротерапії. Рани швидко звільнювались від некротичних тканин; зменшувались гнійні виділення; раньова поверхня вповнювалася ніжними грануляціями; по краях рани відбувалась активна епітелізація.

У контрольній групі хворих, які отримували тільки традиційне лікування при ускладненому перебігу післяопераційного пе-

Проведення традиційного лікування у хворих контрольної групи (санація ускладненої рани, введення антибіотиків і анальгетиків, місцеве застосування ранозагоювальних препаратів та ін.) призводило в період регенерації (10–12-та доба) до зниження інтенсивності ліпопероксидації, що виявлялося у зниженні вмісту перекисних продуктів у крові. Зменшення рівня інтермедіатів ПОЛ було особливо помітним у плазмі крові (на 20 % для ДК та на 35 % для МДА). Активність ферментної ланки АО-захисту мала тенденцію до відновлення, однак показники активності як каталази, так і СОД в еритроцитах залишалися зниженими відносно донорської групи.

Повної нормалізації перекисних реакцій не спостерігалось і в 3-й фазі перебігу процесу. Значення показників ПОЛ, хоча й невірогідно, але все ще перевищували норму (на 13–15 %). Не відзначалось також і повного відновлення активності АО-ферментів, що особливо було характерним для каталази, активність якої все ще мала вірогідні відмінності з такою у донорів.

При неускладненій рані на 16–20-ту добу спостерігається загоювання шва. В нашому дослідженні повне загоювання ран на цей період спостерігалось не у всіх хворих контрольної групи, що можна пояснити негативним впливом токсичних перекисних продуктів на процеси репарації.

У групі хворих, які одержували на додаток до загальноприйнятого лікування сеанси лазеротерапії, спостерігалась інша картина прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. У хворих основної групи вихідні показники ПОЛ і АО захисту (5–6-та доба після операції) були аналогічними таким у контрольній групі (таблиця).

Після проведення 5–6 сеансів лазеротерапії, у період посиленої регенерації та утворення грануляцій (10–12-та доба), визначалося короткочасне підвищення показників ПОЛ, які у цей період на 10–12 % перевищу-

у крові обстежених хворих ( $x \pm Sx$ )

10–12		16–20	
КГ (n=24)	ОГ (n=19)	КГ (n=24)	ОГ (n=19)
3,57±0,36*	3,88±0,35*	3,06±0,26	2,22±0,12 <sup>#</sup>
5,76±0,48*	6,38±0,47*	4,74±0,47	3,79±0,37
4,36±0,22*	4,77±0,41*	4,00±0,35	3,27±0,33
14,11±0,71*	15,74±1,25*	11,39±1,06	8,87±0,65 <sup>#</sup>
2,75±0,23*	3,51±0,28	2,87±0,13*	3,59±0,19 <sup>#</sup>
3,60±0,31	4,54±0,45	4,01±0,25	5,25±0,34 <sup>#</sup>

донорів; <sup>#</sup> вірогідно відносно контрольної групи.

вали навіть показники контрольної групи. Однак тенденція до активації перекисних процесів у хворих основної групи викликала й адекватне посилення ферментативної ланки АО-захисту. Активність АО-ферментів у цей час суттєво підвищувалась і, на відміну від контрольної групи, поверталася до норми.

У подальшому, після завершення курсу лазеротерапії (15–20-та доба), у фазі інтенсивного рубцювання рани, рівень продуктів ліпопероксидації у хворих основної групи повністю нормалізувався, і показники ДК і МДА в плазмі та еритроцитах усіх хворих практично відповідали таким у донорів. Активність каталази у цей період поверталася до норми, а активність СОД перевищувала показники донорів у середньому на 18 %.

Таким чином, можна сказати, що наявність післяопераційних ускладнень погіршує клінічний стан хворого, що також певною мірою відбивається на показниках ПОЛ. Надмірне напруження перекисних процесів у цих хворих ще до початку лікування свідчить про

недостатність захисних фізіологічних АО-систем. Активація ПОЛ, зумовлена післяопераційними ускладненнями, призводить до виснаження ресурсів АО в клітинах. Лікування, як правило, не включає достатньої кількості АО-препаратів, що позначається на більшій тривалості строків реабілітації після операції, поганому загоюванні ран, більшій кількості ускладнень, загальному зниженні захисних сил організму. Застосування загальноприйнятого лікування у таких хворих не забезпечувало повного відновлення АО-потенціалу організму, і тому в контрольній групі нормалізація активності ПОЛ не відбувалась навіть після ліквідації ускладнень.

Своєрідна картина змін показників ПОЛ спостерігалась при використанні лазеротерапії. Проведення 6–10 сеансів лазеротерапії вже на 10–12-ту добу після операції викликало компенсаторне підвищення активності АО-

ферментів, що дозволяло, в решті решт, знизити інтенсивність вільнорадикальних реакцій та повністю відновити АО-потенціал організму і супроводжувалось швидким загоюванням первісно ускладнених ран і поліпшенням загального стану хворих.

#### Висновки

1. Ускладнення післяопераційних ран супроводжувались суттєвим підвищенням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів, що призводило до напруження в антиоксидантних захисних системах.

2. Застосування лазеротерапії для поліпшення загоювання ускладнених хірургічних ран прискорювало регенеративні процеси, зокрема, епітелізацію у 3 рази, частоту раннього формування грануляцій у 2,4 разів; скорочувало час повного загоювання рани на 8 дб.

3. Лазеротерапія сприяла відновленню активності антиоксидантних ферментів (каталази та супероксиддисмутази), що призводило до нормалізації перекисних процесів і позитивно впливало на клінічний стан хворих.

**Список літератури**

1. *Nishioka N.S.* Applications of lasers in surgery and medicine. *Clinic. Med.* 1995; 16: 205–214.
2. *Брискин В.С., Полонский А.К.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на метаболические и репаративные процессы в организме. *Клин. медицина* 1996; 1: 54–59.
3. *Чичук Т.В., Клебанов Г.И.* Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения. *Вестн. РАМН* 1999; 2: 78–82.
4. *Basford J.R.* Laser Therapy: Scientific basis and clinical role. *Orthopedics* 1993; 154: 541–547.
5. *Коновалов Е.П., Радионов Б.В., Кавкало Д.Н.* Влияние гелий-неонового лазерного излучения на активность ферментов. *Врач. дело* 1991; 11: 42–47.
6. *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.
7. *Малоновый диальдегид.* Медицинские лабораторные технологии: Справочник; Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999: 100–101.
8. *Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. химии* 1990; 2: 88–91.
9. *Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М.* Методические особенности исследования перекисного окисления: Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 52–75.
10. *Бейли Н.* Статистические методы в биологии. М., 1962: 260–275.

**ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ**

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова*

Обследованы 43 женщины в возрасте 35–58 лет, у которых после экстирпации матки с придатками наблюдалось осложненное течение заживления раны. 19 женщинам с 5–6 суток после операции наряду с традиционным лечением и санацией раны проводили гелий-неоновую лазеротерапию. Использование лазеротерапии на область осложненных хирургических ран значительно ускоряло регенеративные процессы и сокращало время полного заживления раны. Местное применение лазеротерапии способствовало также восстановлению активности антиоксидантных ферментов (каталазы и СОД), что приводило к нормализации перекисных процессов и положительно влияло на клиническое состояние больных.

*Ключевые слова:* лазеротерапия, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты.

**LASER-RADIATION INFLUENCE ON STATE LIPOPEROXYDATION OF PATIENTS WITH POSTOPERATIVE COMPLICATION**

*М.К. Adejshvili-Syromyatnikova*

43 women aged 35–58 years with complicated course of the healing injury after extirpation uterus with appendages were examined. 19 women in 5–6 days after operation with the traditional treatment and sanitation injury were carried the helium-neon laser-therapy. Laser-therapy on complicated surgical injury were accelerated the regenerative process and reduced the period healing of injury. The locally laser-therapy promoted to restore of activity antioxydative ferments (catalase and SOD (syperoxyddismutase) and resulted to normalization peroxide process and clinical state of the patients.

*Key words:* laser-therapy, lipid peroxidation, antioxydative ferments.

*Поступила 13.09.2003*



## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДА *PROTEUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

*М.М. Мишина*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Исследована чувствительность выделенных штаммов бактерий рода *Proteus* к различным группам антибиотиков. Показано, что эти микроорганизмы обладают устойчивостью к ряду препаратов. Для этиотропной терапии инфекционных заболеваний, обусловленных *Proteus spp.*, предложено использовать препараты группы фторхинолонов и цефалоспоринов, к которым оказались чувствительны все штаммы *Proteus spp.*, выделенные от больных с гнойными осложнениями после хирургического вмешательства.  
**Ключевые слова:** *Proteus spp.*, чувствительность к антибиотикам, резистентность.

Антибиотикотерапия занимает одно из важных мест в лечении хирургических больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. Ее применение в значительной мере определяет эффективность проводимого лечения. Нерациональное назначение антибиотиков в медицинской практике без определения чувствительности к ним микроорганизмов и бесконтрольное употребление их больными в процессе самолечения способствовало увеличению количества резистентных к действию антибактериальных препаратов штаммов микроорганизмов. При этом увеличивалось количество антибиотикоустойчивых штаммов и происходила циркуляция их во внешней среде. Определенные трудности встречаются в лечении заболеваний, вызванных патогенными штаммами протей, поскольку эти микроорганизмы чрезвычайно разнообразны в отношении чувствительности к антибиотикам [1].

Данные литературы о множественной антибиотикорезистентности протей не подвергаются сомнению [2–5]. В 1995–1996 гг. в отделениях интенсивной терапии в девяти городах России было проведено исследование резистентности выделенных грамотрицательных микроорганизмов, которые явились причиной тех или иных инфекционных заболеваний. Выделенные штаммы были протестированы на чувствительность к 12 антибактериальным препаратам. Самыми эффективными, если исходить из величины минимальных подавляющих концентраций, оказались ципрофлоксацин, имипенем и амикацин [6].

Гентамицин был одним из первых антибиотиков, у которого была определена бактерицидная активность по отношению к штаммам протей [7, 8]. При концентрации 4 мкг/мл этот

антибиотик угнетает рост более 80 % штаммов. Однако невысокая терапевтическая активность препарата при лечении генерализованной протейной инфекции [9], отсутствие корреляции между изменениями концентрации гентамицина в крови и его лечебной эффективностью [5, 10, 11], инактивация препарата карбенициллином [7, 12], достаточно быстрое возникновение резистентных к гентамицину штаммов с самого начала его использования в конкретном стационаре ограничивают его эффективное использование [13, 14].

Польскими исследователями была проведена работа по изучению чувствительности штаммов бактерий, выделенных у больных с заболеваниями мочевыводящей системы. Оказалось, что большинство выделенных штаммов было чувствительно к препаратам группы фторхинолонов, особенно к ципрофлоксацину и норфлоксацину [15].

К антимикробным препаратам, которые достаточно эффективно используются при лечении протейной инфекции, следует отнести β-лактамы антибиотики; цефалоспорины и цефалины, карбатымы и моноциклические b-лактамы. Пенициллины, которые широко использовались в клинической практике (бензилпенициллин, оксациллин и др.), не активны по отношению к протейам. Из патологического материала больных с гнойно-воспалительными заболеваниями чаще, чем из других источников, выделяли штаммы, устойчивые к гентамицину, канамицину, стрептомицину, ампициллину, карбенициллину и цепоину [5, 6, 11, 16]. Штаммы протей, выделенные в стационарах, чаще были чувствительны к канамицину, стрептомицину и цепоину, чем штаммы, выделенные из тех же биотипов

вне стационаров. Из объектов внешней среды в стационарах выделяли протеи, чувствительные к карбенициллину. Полирезистентные штаммы чаще выделяли из внешней среды в стационарах, чем из внешней среды вне стационаров — 29,1 против 12,0 % ( $p < 0,05$ ) [17–20].

В результате проведенных в г. Саратове исследований [5, 8] было установлено, что подавляющее большинство штаммов протеев, изолированных от больных с различными инфекционными заболеваниями, устойчиво к тетрациклину, доксициклину, рифампицину, нитрофурановым препаратам, все штаммы протеев чувствительны к цефотаксиму. По степени активности в отношении *Proteus mirabilis* другие  $\beta$ -лактамы антибиотики могут быть расположены в следующей последовательности: цефуроксим, цефамизин, цефанирин, карбенициллин и ампициллин. Среди резистентных к двум последним преобладали штаммы с высоким уровнем концентрации (минимальная подавляющая концентрация МПК > 1000 мкг/мл). Изучение динамики количества устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам штаммов протеев выявило резкое увеличение числа карбенициллинустойчивых культур протеев. Аминогликозидные антибиотики 2-го поколения близки по антибактериальной активности в отношении протеев; перекрестной устойчивости между ними не обнаружено.

На протяжении 10 лет в Институте клинической и экспериментальной хирургии АМН Украины (г. Киев) проводился мониторинг состава возбудителей гнойно-септической инфекции и уровня их антибиотикорезистентности с помощью компьютерной программы. Спектр возбудителей различался в зависимости от места возникновения гнойного процесса. У больных с торакальной патологией преобладала кокковая микрофлора, а при абдоминальной патологии чаще встречались энтеробактерии [3].

Резкое увеличение удельного веса больных с послеоперационными гнойными осложнениями связано с нерациональным употреблением в клинической практике антибактериальных препаратов и иммунодепрессантов, распространением в природе штаммов условно-патогенных бактерий, обладающих множественной устойчивостью к лекарственным препаратам, и снижением общей резистентности организма больного [4].

Изучены и описаны некоторые варианты механизмов устойчивости к антибактериальным средствам многих бактерий, а также причины распространения резистентных бактерий, приводящих к увеличению процента устойчивых штаммов энтеробактерий к антибактериальным препаратам [2, 11].

Состояние и тенденция развития антибиотикорезистентности в значительной степени зависят от вида микроорганизма. Несмотря на то, что *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* близки как по биохимической активности, так и по нуклеотидному составу ДНК, эти виды различаются по чувствительности к антибиотикам [5]. На формирование лекарственной устойчивости возбудителей существенное влияние могут оказывать и экологические условия их обитания. Полученные многими исследователями данные свидетельствуют о том, что уропатогенные штаммы протеев более устойчивы к антибиотикам, чем штаммы другого происхождения [20–22].

В Украине остро ощущается нехватка данных о чувствительности различных микроорганизмов к антибактериальным средствам. Причина не в том, что такие исследования не проводятся, а в том, что методика их проведения не соответствует жестким требованиям, принятым в развитых странах мира [2].

Таким образом, знание спектра лекарственной устойчивости является важным в плане выбора этиотропного препарата. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений, вызванных условно-патогенной микрофлорой, в частности протееями, являются актуальными. Поэтому целью данного исследования было изучить антибиотикорезистентность выделенных штаммов бактерий *Proteus spp.* у больных с осложнениями после хирургического вмешательства.

**Материал и методы.** Объектом исследования были 24 штамма бактерий рода *Proteus*: *Proteus vulgaris* — 10 штаммов, *Proteus penneri* — 2 штамма и 12 штаммов *Proteus mirabilis*, выделенных от больных с гнойно-воспалительными осложнениями после хирургического вмешательства.

Чувствительность клинических штаммов протеев к 32 химиотерапевтическим препаратам с различным механизмом действия на микробную клетку изучали полуколичественным методом диффузии в питательном агаре с применением стандартных дисков [23, 24] и с помощью микротест-системы с полуколичественной регистрацией результатов «ТПКтестГ-». Тест-система представляет собой полистироловые планшеты одноразового использования, в лунках которых содержатся 4 набора высушенных растворов антибиотиков в питательной среде пограничных концентраций, позволяющих дифференцировать микроорганизмы по степени чувствительности на три категории и определить чувствительность четырех исследуемых штаммов микроорганизмов одновременно к 11 антибиотикам. Большая концентрация соответствует минимальному значению (МПК) для устойчивых штаммов. Малая кон-

центрация соответствует максимальному значению для чувствительных штаммов.

Для определения чувствительности с помощью микротест-системы «ТПКтестГ-» использовали взвесь свежесобранных культур. Суспензию разводили дистиллированной водой до 10 ЕД по стандартному образцу мутности (ОСО 42-28-59-87), а затем взвесь разводили ещё в 10 000 раз. Полученный инокулят, содержащий 105 микробных клеток в 1 мл взвеси вносили по 0,05 мл в ячейки горизонтальных рядов А и В. Инокулят другого выделенного клинического штамма *Proteus* spp. аналогичным образом вносили в ячейки горизонтальных рядов С и Д и т. д. Планшеты закрывали крышками и инкубировали при температуре 37 °С в течение 18 ч. Оптическую плотность определяли с помощью автоматического анализатора «Мультискан ЕХ» (тип 355). Учет и анализ полученных результатов проводили с помощью ВАСТ-программы АО «Аналитика» (г. Москва).

Результаты исследований обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы «Биостатистика» [25] и статистических методов в медико-биологических исследованиях [26–28].

**Результаты и их обсуждение.** Данные чувствительности выделенных культур *Proteus* spp. к антибиотикам представлены в табл. 1. Исследования позволили установить, что все штаммы протеев устойчивы к тетрациклину, бензилпенициллину, эритромицину (100 %), а все штаммы *Proteus vulgaris* — к полимиксину. Подавляющее большинство штаммов *Proteus* spp. резистентно к ампициллину (91,7 %), карбенициллину (87,5 %), рифампицину и доксициклину (83,3 %), сумамеду, оксациллину и тобрамицину (79,2 %), амикацину и хлорамфениколу (75 %), ванкомицину, линкомицину, олеандомицину, сизомицину, фузидину (70,8 %), канамицину и гентамицину (66,7 %). Все штаммы были высокочувствительны к цефотаксиму и ципрофлоксацину. Ципрофлоксацин по антибактериальной активности превосходил все остальные взятые в опыт химиотерапевтические средства. Меньшей чувствительностью *Proteus* spp. обладали к другим фторхинолонам: офлоксацину и пефлоксацину (83,3 и 87,5 % соответственно), хотя резистентность к ним не регистрировалась (20 % штаммов были условно чувствительны к данным препаратам). Аналогичная ситуация наблюдалась при определении чувствительности к цефалоспорином. По степени активности в отношении *Proteus* spp. цефалоспориновые антибиотики можно расположить в следующей последовательности: цефотаксим (100 %), цефтазидим и цефуроксим (91,7 %), цефалексин и цефалотин

(87,5 %), цефтриаксон (83,3 %), цефазолин (79,2 %). Аминогликозидные антибиотики: гентамицин (66,7 %), тобрамицин (79,2 %), амикацин (75 %), близки по антибактериальной активности в отношении протеев, перекрестной устойчивости между ними не обнаружено. К ним чувствительны лишь некоторые культуры *Proteus mirabilis*.

Определение устойчивости к антибиотикам (табл. 2) показало, что к ампициллину, эритромицину и тетрациклину все штаммы выделенных *Proteus* spp. были резистентны, а к цефалоспорином и фторхинолоном — чувствительны, что согласуется с данными, полученными при определении чувствительности данных штаммов методом диффузии в питательном агаре с помощью стандартных дисков.

При применении данного метода для определения антибиотикоустойчивости клинических штаммов протеев выявлено, что все они были резистентны к ампициллину, амикацину и доксициклину (100 %) — в ячейках микропланшетов как с большей, так и с меньшей концентрацией антибиотиков наблюдался рост культуры (помутнение питательной среды), рисунок. К ципрофлоксацину и цефотаксиму все штаммы были высокочувствительны (100 %). К другим цефалоспорином выделенные изоляты проявляли переменную активность, то есть регистрировались отдельные штаммы, условно-чувствительные к данным препаратам, однако резистентных штаммов к ним не обнаружилось.

Если 10 лет назад в отделениях интенсивной терапии в России [1] грамотрицательные микроорганизмы были чувствительны к амикацину и ципрофлоксацину, то ныне, как показали проведенные нами исследования, к ципрофлоксацину изоляты не изменили своей активности, а к амикацину, напротив, были резистентны. Гентамицин утратил свою высокую терапевтическую активность за последние 10 лет — 60 % штаммов *Proteus vulgaris* и 75 % *Proteus mirabilis* были резистентны к данному антибиотику. Полученные результаты в целом согласуются с результатами многих авторов [2–4], что подавляющее большинство изолятов *Proteus* spp. являются полрезистентными.

Таким образом, исследование чувствительности выделенных штаммов *Proteus* spp. к антибиотикам показало, что среди культур протеев чаще стали встречаться штаммы, обладающие множественной резистентностью, что является результатом широкого и не всегда рационального применения антибиотиков, которое способствовало развитию множественной устойчивости среди наиболее часто встречающихся в клинике штаммов протеев.

Таблиця 1. Антибіотикочувствительность клинических штаммов *Proteus spp.* по методу стандартных дисков

Антибиотик	Хирургические изоляты (24), абс. ч. (%)							
	P. vulgaris (10)			P. mirabilis (12)			P. penneri (2)	
	R	I	S	R	I	S	R	S
Ампициллин	9 (90,0)	1 (10,0)	—	11 (91,7)	1 (8,3)	—	2 (100)	—
Сумамед	8 (80,0)	2 (20,0)	—	9 (75,0)	3 (25,0)	—	2 (100)	—
Амикацин	8 (80,0)	2 (20,0)	—	8 (66,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	2 (100)	—
Бензилпенициллин	10 (100)	—	—	12 (100)	—	—	2 (100)	—
Ванкомицин	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	8 (66,6)	—	4 (33,4)	2 (100)	—
Гентамицин	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	9 (75,0)	—	3 (25,0)	1 (50)	1 (50)
Доксициклин	8 (80,0)	2 (20,0)	—	10 (83,3)	2 (16,7)	—	2 (100)	—
Канамицин	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	8 (66,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	2 (100)	—
Карбенициллин	9 (90,0)	1 (10,0)	—	10 (83,3)	2 (16,7)	—	2 (100)	—
Клиндамицин	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	7 (58,3)	2 (16,7)	3 (25,0)	2 (100)	—
Линкомицин	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	8 (66,6)	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (100)	—
Хлорамфеникол	8 (80,0)	2 (20,0)	—	10 (83,3)	2 (16,7)	—	2 (100)	—
Олеандомицин	7 (70,0)	3 (30,0)	—	8 (66,6)	4 (33,4)	—	2 (100)	—
Оксациллин	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	9 (75,0)	2 (16,7)	1 (8,3)	2 (100)	—
Офлоксацин	—	2 (20,0)	8 (80,0)	—	2 (16,7)	10 (83,3)	—	2 (100)
Пефлоксацин	—	2 (20,0)	8 (80,0)	—	1 (8,3)	11 (91,7)	—	2 (100)
Полимиксин	10 (100)	—	—	10 (83,3)	2 (16,7)	—	2 (100)	—
Рифампицин	9 (90,0)	1 (10,0)	—	9 (75,0)	3 (25,0)	—	2 (100)	—
Сизомицин	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	8 (66,6)	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (100)	—
Стрептомицин	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	9 (75,0)	2 (16,7)	1 (8,3)	2 (100)	—
Тетрациклин	10 (100)	—	—	12 (100)	—	—	2 (100)	—
Тобрамицин	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	9 (75,0)	2 (16,7)	1 (8,3)	2 (100)	—
Фузидин	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	8 (66,6)	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (100)	—
Цефотаксим	—	—	10 (100)	—	—	12 (100)	—	2 (100)
Цефозолин	—	3 (30,0)	7 (70,0)	—	2 (16,7)	10 (83,3)	—	2 (100)
Цефалексин	—	2 (20,0)	8 (80,0)	—	1 (8,3)	11 (91,7)	—	2 (100)
Цефалотин	—	2 (20,0)	8 (80,0)	—	1 (8,3)	11 (91,7)	—	2 (100)
Цефтазидим	—	1 (10,0)	9 (90,0)	—	1 (8,3)	11 (91,7)	—	2 (100)
Цефтриаксон	—	2 (20,0)	8 (80,0)	—	2 (16,7)	10 (83,3)	—	2 (100)
Ципрофлоксацин	—	—	10 (100)	—	—	12 (100)	—	2 (100)
Эритромицин	10 (100)	—	—	12 (100)	—	—	2 (100)	—
Цефуросксим	—	1 (10,0)	9 (90,0)	—	1 (8,3)	11 (91,7)	—	2 (100)

Примечания. 1. R — резистентные штаммы; I — умеренно-устойчивые; S — чувствительные штаммы. 2. P. Penneri — I отсутствуют.

#### Выводы

Полирезистентность к антибиотикам является важным свойством микробиологической значимости госпитальных штаммов микроорганизмов.

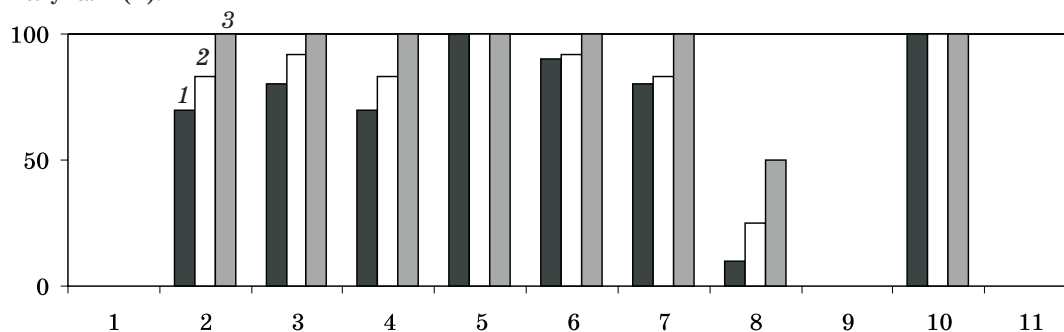
Ни один из выделенных штаммов *Proteus spp.* не проявлял резистентности к ципрофлоксацину. Высокочувствительными к ципрофлоксацину оказались даже наиболее вирулентные и патогенные штаммы *Proteus spp.*,



Таблица 2. Устойчивость к антибиотикам клинических штаммов *Proteus spp.* по методу микропланшетов «ТПК Г-»

	Ампициллин	Цефепим	Цефоперазон	Цефазолин	Цефотаксим	Цефтазидим	Цефтриаксон	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Доксициклин
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	R	S	S	S	SS	S	S	I	S	SS	R
A	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	32 (-)	4 (-)	16 (+)
B	8 (+)	8 (-)	16 (+)	8 (+)	8 (-)	8 (-)	8 (+)	4 (+)	16 (-)	1 (-)	4 (+)
C	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	32 (-)	4 (-)	16 (+)
D	8 (+)	8 (-)	16 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (-)	4 (+)	16 (-)	1 (-)	4 (+)
E	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	32 (-)	4 (-)	16 (+)
F	8 (+)	8 (+)	16 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (+)	8 (-)	4 (+)	16 (+)	1 (-)	4 (+)
G	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	32 (-)	4 (-)	16 (+)
H	8 (+)	8 (-)	16 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (+)	8 (+)	4 (+)	16 (+)	1 (-)	4 (+)

Примечание. S — чувствительные штаммы; R — резистентные; I — умеренно-устойчивые; SS — высокочувствительные; (+) — наличие роста в ячейки; (-) — отсутствие роста в ячейки. В контроле во всех случаях (-).



Антибиотикочувствительность бактерий рода *Proteus* полуколичественным методом микропланшетов ТПК Г-: 1 — *P. vulgaris*; 2 — *P. mirabilis*; 3 — *P. Penneri*. (1–11 — антибиотики)

которые обладали наибольшей лецитиназой, ДНКазной и гемолитической активностью,

что, несомненно, важно при назначении экстренной антибиотикотерапии.

**Список литературы**

1. Хамзин Р.Ш. Биологические особенности клинических штаммов *Proteus*, выделенных от больных с инфекционными процессами различной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1995. 147 с.
2. Березняков И.Г. Резистентность микробов к антибиотикам. Клини. антибиотикотерапия 1999; 1 (1): 27–31.
3. Горшевикова Э.В. Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. Клини. антибиотикотерапия 1999; 1 (1): 41–43.
4. Суфияров Р.С. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей протейно-стафилококковой природы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1998. 21 с.

5. Швиденко И.Г. Биологические свойства и лекарственная устойчивость возбудителей протейной инфекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Саратов, 1985. 29 с.
6. Байрамова А.С. Микробиологическая характеристика бактерий рода *Proteus*, занимающих разные экологические ниши: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Баку, 1989. 29 с.
7. Овечин П.В., Цыганенко А.Я. Отношение к антибиотикам штаммов *Proteus*, выделенных из различных видов клинического материала. Антибиотики 1984; 29, 4: 272–275.
8. Швиденко И.Г. Динамика лекарственной устойчивости культур *Proteus mirabilis* за период 1970–1985 гг. Антибиотики и химиотерапия 1988; 33, 4: 284–297.
9. Палий Г.К., Мруг В.М. Исследование устойчивости госпитальных штаммов микроорганизмов к антибиотикам и антисептикам. Антибиотики и химиотерапия 1992; 37 (12): 36–39.
10. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Информ. письмо. М., 1997. 8 с.
11. Сидоренко С.В. Клиническое значение резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам и организация контроля за лекарственной устойчивостью. Клини. антибиотикотерапия 1999; 1 (1): 32–35.
12. Швиденко И.Г. Чувствительность к бета-лактамам и аминогликозидным антибиотикам клинических штаммов *Proteus*. Антибиотики и мед. биотехника 1987; 32, 11: 850–855.
13. Muller R., Wichmann G. Aktuelle, erregersituation und Resistenzverhalten von Bakterien gegen Chemotherapeutika in der Otorhinolaryngologie. HNO Prax. 1989; 14: 269–275.
14. Page C.P., Bohnen J.M.A., Fletcher J.R. et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds: guidelines for clinical care. Arch. Surg. 1993; 128: 79–88.
15. Гарлицький О., Кабан С., Круковієцький Ян. Зміни чутливості до хінолонів бактерій, ізольованих із сечовивідних шляхів бактерій протягом двох років. Інфекційні хвороби 1997; 3: 57–58.
16. Байрамова А.С., Корнева Э.П., Агаева Р.А. Биологические свойства протеев, выделенных из полости носа медперсонала стационаров неинфекционного профиля: Тез. докл. II Всесоюз. конф. Барнаул, 1988: 164–165.
17. Ковальчук В.К., Пархоменко Л.В. Особенности инициального звена при поражении кишок условно-патогенными бактериями *Proteus*. Микробиол. журн. 1991; 53, 6: 78–82.
18. Новиков В.А., Киселев В.П., Рещинский М.И. О классификации протейных поражений желудочно-кишечного тракта у детей. Яросл. мед. ин-т. Ярославль, 1991: 8. Деп. 15.02.91, № 11379.
19. Столярова Е.И., Лаурентьев Г.П. Протейный энтероколит как проявление дисбактериоза: Патогенез, диагностика и лечение острых инфекционных заболеваний. Сб. науч. тр. Саратов, 1988: 24–26.
20. Sentry antimicrobial surveillance study that tracks world wide speed of pathogen and antibiotic resistance: 21th ICC Conference 1999: 54–79.
21. Shah P.M., Asanger R., Kahan F.M. Incidence of multiresistance in gram-negative aerobes from Intensive-Care-Units of 10 German Hospitals. Scand. J. Infect. Dis. 1991; 5: 22–34.
22. Verbist L. Incidence of multiresistance in gram-negative bacterial isolates from Intensive-Care-Units in Belgium: a surveillance study. Scand. J. Infect. Dis. 1991; 5: 45–53.
23. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. МЗ СССР. М., 1983. 15 с.
24. Навашин С.М., Фомина И.Л. Справочник по антибиотикам. М.: Медицина, 1982. 495 с.
25. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 325 с.
26. Генес В.С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям: Пособие по стат. обработке параметров наблюдений и опытов в мед. и биол. М.: Медицина, 1964. 79 с.
27. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
28. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Уч. пособие. К.: Вища школа, 1991. 271 с.

#### АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ШТАМІВ БАКТЕРІЙ РОДУ *PROTEUS*, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ З ГНІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

*М.М. Мішина*

Досліджено чутливість виділених штамів *Proteus* spp. до різних груп антибіотиків. Показано, що ці мікроорганізми є стійкими до ряду препаратів. Для етіотропної терапії інфекційних захворювань, зумовлених *Proteus* spp., запропоновано використовувати препарати групи фторхінолонів і цефалоспоринові, до яких виявилися чутливими всі штами *Proteus* spp., які були вилучені від хворих із гнійними ускладненнями після хірургічного втручання.

**Ключові слова:** *Proteus* spp., чутливість до антибіотиків, резистентність.

#### ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *PROTEUS* SPP. STRAINS ISOLATED FROM THE PATIENTS WITH PURULENT PATHOLOGY AFTER SURGICAL INTERVENTIONS

*М.М. Mishina*

Sensitivity of the isolated *Proteus* spp. strains to different groups of antibiotics was studied. These microorganisms were shown to be resistant to a number of antibiotics. For etiotropic therapy of the infections caused by *Proteus* spp. it is suggested to administer cephalosporins and fluoroquinolones, to which all *Proteus* spp. strains isolated from the patients with purulent complications after surgical interventions were sensitive.

**Key words:** *Proteus* spp., antibiotic sensitivity, resistance.

Поступила 06.05.2003

## ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ИННЕРВАЦИИ СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИИ

*В.В. Гаргин*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено морфофункциональное состояние симпатической и парасимпатической иннервации сердца при ИБС. Выявлено угнетение морфофункционального состояния как холинергической, так и адренергической иннервации сердца, что характеризуется снижением плотности нервных сплетений, увеличением количества атрофичных нейроцитов, уменьшением количества активно функционирующих нейроцитов, снижением интенсивности гистохимических реакций. Снижение адаптационно-трофического воздействия на миокард симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы может лежать в основе склеротических изменений миокарда, даже в случае отсутствия выраженного стеноза коронарных сосудов и являться пусковым механизмом для ишемии миокарда.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, холинергическая иннервация, адренергическая иннервация, гистология.

В 1798 г. доктор Е. Холм первым высказал предположение об участии нервной системы в развитии ишемии миокарда [1]. В течение всего последующего периода был создан не один десяток теорий патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), в большинстве из которых вегетативной нервной системы (ВНС) отводилась вторичная роль в пусковых механизмах ухудшения коронарного кровообращения [2].

В настоящее время большинство исследователей признает наличие дисфункции автономной нервной системы при ИБС [3], при этом считается, что дисбаланс ВНС коррелирует с тяжестью сердечной патологии и заключается в выраженной активации симпатической системы на фоне снижения активности парасимпатической [4]. Симпатическое возбуждение укорачивает рефракторный период желудочков, уменьшает пороговое значение желудочковой фибрилляции и ведет к коронарной вазоконстрикции [5].

В то же время данные о морфофункциональном состоянии вегетативной иннервации сердца при ИБС обрывочны, не систематизированы и противоречивы. Последовательность изменений в сосудах, кардиомиоцитах и нейронах при ИБС, с нашей точки зрения, остается нерешенным и в то же время стратегически важным вопросом для выбора направления фармакологических мероприятий. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение морфофункционального состояния симпатической и парасимпатической иннервации сердца при ИБС, что позволит раскрыть звенья патогенеза этого страдания человека, занимающего первое место в структуре инвалидности и смертности [6].

**Материал и методы.** Исследованы сердца 26 умерших (из них 18 мужчин — 69,2 %) с проявлениями хронической ИБС (шифр I25.1 «атеросклеротическая болезнь сердца», соответствующий «диффузному мелкоочаговому кардиосклерозу» МКБ 10-го пересмотра) в возрасте от 49 до 71 года. Группой контроля служили 20 сердец погибших вследствие черепно-мозговых травм людей того же возраста. Сердца взвешивали, измеряли основные органомерметрические параметры и оценивали состояние коронарных артерий. Для дальнейшего исследования из части материала изготавливали криостатные срезы, основную массу материала фиксировали в нейтральном 10% -ном формалине. После рутинной проводки срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксинном по ван Гизон, Бильшовскому–Гросс, Нислю, Гомори, глиоксильным методом и изучали на микроскопе Olympus VX-41 с последующей морфометрией. Препараты, окрашенные глиоксильным методом, изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2. Полученные цифровые данные статистически обработали.

**Результаты.** Установлено, что наиболее выраженные атеросклеротические изменения чаще локализовались в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. В 53,8 % случаев изменения в различных ветвях коронарных артерий были без преобладания поражения того или иного сосуда. Степень стеноза коронарных артерий составляла от 10 до 80 % просвета сосуда, тем не менее даже при слабой степени стеноза венечных артерий в сердечной мышце при гистологическом исследовании выявляются признаки диффузного атеросклеротического кардиосклероза.

Морфологическое исследование нервных волокон при окраске по Бильшовскому–Гросс выявляет их преимущественную локализацию вдоль сосудов. Обращают на себя внимание признаки отека, склерозирования стромы как мелких (рис. 1), так и крупных ганглиев с увеличением удельного объема атрофичных нейронов. Отмечаются участки разволокнения нервных волокон, вакуолизация протоплазмы нервных клеток, их набухание.

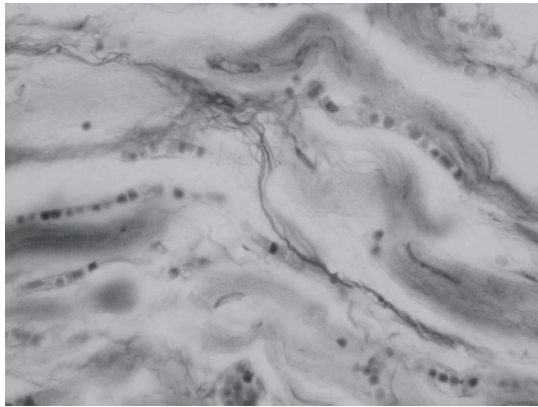


Рис. 1. Дистрофические изменения, отек, склерозирование стромы интрамурального ганглия. Разволокнение нервных волокон. Окраска по Бильшовскому–Гросс. x 1000

При изучении нейроцитов в микропрепаратах, окрашенных по Нисслю, отмечается уменьшение активно функционирующих нейроцитов (клетки с диффузным уменьшением базофильного вещества) до  $(3,9 \pm 1,1) \%$  (в контрольной группе число таких нейроцитов составляет  $(13,2 \pm 3,1) \%$ ,  $p < 0,05$ ), значительное увеличение атрофированных нейроцитов — до  $(26,2 \pm 5,2) \%$  (в контрольной группе  $(4,1 \pm 2,8) \%$ ,  $p < 0,05$ ).

При изучении симпатической иннервации глиоксильным методом в миокарде наблюдается неоднородная картина. Так, по ходу коронарных сосудов отмечается небольшое количество слаболюминесцирующих нервных структур, сплетения адренергических волокон выявляются в составе перимускулярного сплетения слоев адвентиции коронарных артерий, с наличием проникающих в мышечную оболочку симпатических терминалей с появлением мелких варикозных расширений (рис. 2). При этом достаточно интенсивное свечение терминалей аксонов с угнетением накопления катехоламинов по ходу сосудов создает картину, напоминающую свободно лежащие светящиеся гранулы. Окружающий сосуды миокард имеет слабовыраженную размытую люминесценцию.

В то же время имеются участки с хорошо выраженной сохранившейся сетью адренерги-

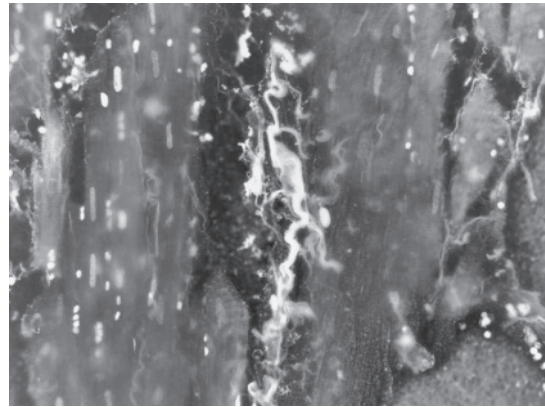


Рис. 2. Варикозное расширение симпатического нервного волокна. Уменьшение свечения мелких адренергических волокон. Появление отдельно лежащих гранул катехоламинов. Глиоксильный метод. x 1000

ческих нервных волокон. Такие участки в левом желудочке чаще располагаются в его базальных отделах, верхней трети межжелудочковой перегородки. При сопоставлении описанных зон с препаратами, окрашенными по ван Гизон, отмечается их соответствие зонам с наименее выраженными склеротическими изменениями. При проведении морфометрического анализа выявляется неодинаковая плотность адренергических нервных сплетений, которая колеблется от  $(1,9 \pm 0,4)$  до  $(6,1 \pm 0,5) \%$ , в то время как в контрольной группе свечение адренергической сети достаточно однородно и составляет в среднем  $(5,8 \pm 0,3) \%$ .

Гистохимическим выявлением холинергической иннервации по Гомори выявлено снижение активности ацетилхолинэстеразы —  $(14,3 \pm 2,29)$  усл. ед. по сравнению с  $(23,7 \pm 1,09)$  усл. ед. в контроле. При этом, если в контрольной группе в холинергических нейронах сердца образуется темноватый, плотный осадок, то в исследуемой группе для выпадения осадка требуется увеличение времени экспозиции инкубации. При этом более интенсивное окрашивание наблюдается в тонких перичеселлюлярных волокнах, которые необходимо оценивать как синаптические структуры преганглионарных волокон блуждающих нервов.

Достаточно часто в исследуемой группе осадок сульфида меди имеет настолько малую оптическую плотность, что периваскулярные нейроны определяются только по их очертаниям. В данной группе значительно менее выражены и зоны активности ацетилхолинэстеразы, соответствующие синаптическим участкам. При этом увеличение времени экспозиции приводит не к четкому проявлению структуры нервной ткани с появлением темно-коричневатого окрашивания, как в конт-



рольной группе, а к появлению отдельных терминалей с нечетким, рыхлым, темновато-желтоватым окрашиванием (рис. 3).

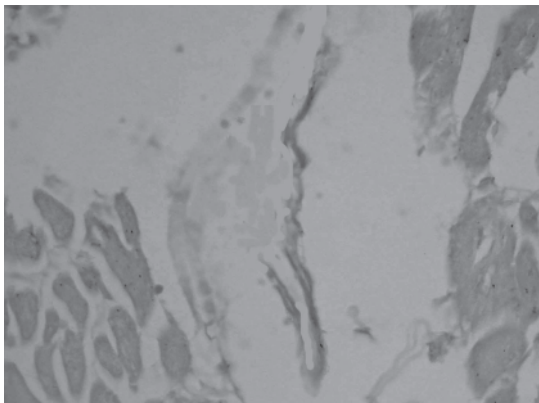


Рис. 3. Снижение активности ацетилхолинэстеразы в нервном волокне. Окраска по Гомори.  $\times 1000$

**Обсуждение результатов.** Нервная система играет ведущую роль в поддержании гомеостаза внутренних органов и систем организма и его нарушениях [7]. Установлено, что наиболее стабильное состояние нервного аппарата сердца человека наблюдается в возрасте 30–35 лет [8], после чего количественные показатели сердечной иннервации начинают снижаться, и первыми при этом изменяются симпатические нервные сплетения, осуществляющие трофическое воздействие на сердце. Они постепенно разрежаются и приносят к мембранам кардиомиоцитов меньший поток катехоламинов с прогрессирующим снижением иннервации тканей миокарда, что согласно закону Кеннона–Розенблюта ведет к росту чувствительности тканей к гуморальным факторам [9] и увеличению на мембранах кардиомиоцитов в ответ на десимпатизацию миокарда количества адренорецепторов.

Можно предположить, что возрастная редукция симпатических нервных окончаний, мгновенно мобилизующих их работу, с ростом количества адренорецепторов на волокнах миокарда, реагирующих на катехоламины, приносимые с кровью, носит защитный характер, поскольку такая гуморальная реакция осуществляется значительно медленнее, и сердце, сменив непосредственную нервную регуляцию на гуморальную, может работать до глубокого старческого возраста. Однако очень важным условием такой работы является равномерность описанного процесса по всей массе сердца, по протяжению его проводящей системы, кровеносных сосудов [9]. Как следует из данных нашего исследования, при хронических формах ИБС, которая, как известно, характеризуется развитием диффузного атеро-

склеротического кардиосклероза, десимпатизация миокарда носит неравномерный характер, создавая мозаичную картину чередования зон с низкой и высокой плотностью адренергических терминалей.

В то же время диффузный атеросклеротический кардиосклероз представляет собой чередование микроочагов разрастания соединительной ткани с гипертрофией окружающих кардиомиоцитов. Оправданным выглядит предположение о взаимосвязи мозаичной десимпатизации, неравномерной плотности адренорецепторов на кардиомиоцитах и «диффузности» кардиосклероза при ИБС (как результат роста соединительной ткани в наиболее уязвимых зонах прямого повреждающего действия катехоламинов на кардиомиоциты, с их неодинаковой чувствительностью к адреналину, норадреналину и, возможно, другим биологически активным веществам, особенно в условиях резких перепадов уровня упомянутых веществ в крови).

Основываясь на сказанном, можно объяснить и клинические стенокардические проявления у больных без выраженного атеросклероза коронарных артерий (стеноз сосуда менее 10 % или вообще отсутствует), что в последние десятилетия привело к выделению «синдрома X» [10], поскольку пусковым механизмом такого процесса является не ишемия миокарда вследствие стенозирующего фактора, а повреждение кардиомиоцитов в результате нарушения инволютивных процессов вегетативной иннервации. Кроме того, происходит нарушение новообразования сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), которое, как известно, зависит от симпатической иннервации [11], и уже, пожалуй, с этого момента наиболее оправданно употребление термина ишемия, с учетом бесспорной важности состояния сосудов МЦР в развитии гипоксии миокарда [12].

Описанные процессы могут объяснить и двоякое воздействие симпатической иннервации на процессы репаративной регенерации миокарда, в частности на активацию склеротических процессов при выключении симпатических влияний, что ведет к ускорению процессов репарации, и снижение адаптационных способностей десимпатизированного сердца из-за дистрофических изменений, связанных с самой десимпатизацией [1].

Результатом снижения как адрено-, так и холинореактивных свойств сердца и сосудов является снижение участия сердца в рефлекторных системных гемодинамических реакциях [13]. При этом наблюдается изменение реагирования на афферентную импульсацию от барорецепторов, одним из следствий чего является снижение интенсивности сократительной функции миокарда.



Согласно классическим представлениям о нервной регуляции сердечной деятельности, в связи с вазодилатирующим влиянием парасимпатической иннервации на тонус сосудов ведущая роль отводится эфферентным парасимпатическим волокнам [1]. Кроме прямого снижения активности парасимпатической иннервации, выявленного в данном исследовании, можно предположить и снижение синтеза оксида азота, который считается наиболее мощным эндогенным вазодилатором [14]. Продукция оксида азота, как известно, зависит от ацетилхолина (являющегося одновременно медиатором парасимпатической нервной системы). При этом недостаток оксида азота может быть также одним из важных пусковых факторов в развитии атеросклероза [15].

Таким образом, исследование морфофункциональных особенностей иннервации миокарда выявило нарушения регуляторных механизмов сердечного гомеостаза, которые могут привести к нарушению адаптационно-трофического воздействия на ткани вегетативной иннервации сердца с развитием склеротических процессов миокарда и лежать в основе ИБС.

#### Список литературы

1. Armour J.A. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res.* 1999 Jan; 41 (1): 41–54.
2. Muller J., Kaufmann P.G., Luepker R.V. et al. Mechanism precipitating acute cardiac events. Review and recommendations of an NHL workshop. *Circ.* 1997; 96: 3233–3239.
3. Vanoli E. Acute ischaemia, autonomic reflexes, and ventricular fibrillation. *Cardiologia* 1994; 39 (Suppl. 1): 215–220.
4. Miwa K., Igawa A., Miyagi Y., Nakagawa K., Inoue H. Alteration of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: sympathetic augmentation with parasympathetic impairment. *Am. Heart J.* 1998; 135: 762–771.
5. Zamotrinsky A.V., Kondratiev B., de Jong J.W. Vagal neurostimulation in patient with coronary artery disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2001; 88: 109–116.
6. Малая Л.Т., Ермакович И.И., Герасименко Ж.М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Украине. Современное состояние проблемы. *Укр. терапевт. журн.* 2002; 3: 5–8.
7. Швалев В.Н. Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология. *Архив пат.* 1999; 3: 50–52.
8. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М.: Медицина, 1992. 368 с.
9. Швалев В.Н. Иннервация сердца в онтогенезе и ее изменения при некоторых кардиологических заболеваниях. *Весті Національної академії наук України* 2002; 2: 79–87.
10. Пархоменко А.Н. Современные представления о «Синдроме Х» (микрососудистой стенокардии) в кардиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2000; 4: 93–96.
11. Кошелев В.В., Кондашевская М.В., Родионов И.М. Симпатические нервы контролируют процесс новообразования сосудов, индуцированный адаптацией к гипоксии. *Доклады АН СССР* 1990; 3: 756–758.
12. Іркін І.В. Кореляційний аналіз морфометричних показників серця практично здорової людини, хворої на ішемічну хворобу серця, та з артеріальною гіпертензією в різні вікові періоди. *Лікарська справа* 1994; 5–6: 11–114.
13. Литвицкий П.Ф. Закономерности и роль изменений симпатической и парасимпатической регуляции сердца при его локальной ишемии и реперфузии. *Пат. физиология и эксперим. терапия* 1997; 2: 13–18.
14. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
15. Белоус А.М., Малахов В.А. Клеточные механизмы сосудистой патологии. *Журн. АМН України* 1998; 4, 4: 581–596.

#### Выводы

1. Угнетение морфофункционального состояния как холинергической, так и адренергической иннервации сердца при ИБС характеризуется снижением плотности нервных сплетений, увеличением количества атрофичных нейроцитов, уменьшением количества активно функционирующих нейроцитов, снижением интенсивности гистохимических реакций.

2. Снижение адаптационно-трофического воздействия на миокард симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы может лежать в основе склеротических изменений миокарда, даже в случае отсутствия выраженного стеноза коронарных сосудов, и являться пусковым механизмом для ишемии миокарда.

3. Дальнейшие исследования состоят в определении наличия механизмов взаимодействия ПСИ и СИ, поиске факторов-посредников, обеспечивающих взаимосвязь компонентов единой вегетативной иннервации, их связи с другими регуляторными системами тканевого гомеостаза.

**ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ ІННЕРВАЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ ІШЕМІЇ****V.V. Gargin**

Вивчено морфофункціональний стан симпатичної та парасимпатичної іннервації серця при ІХС. Виявлено пригнічення морфофункціонального стану як холінергічної, так і адренергічної іннервації серця, що характеризується зниженням щільності нервових сплеть, збільшенням кількості атрофічних нейроцитів, зменшенням кількості активно функціонуючих нейроцитів, зниженням інтенсивності гістохімічних реакцій. Зниження адаптаційно-трофічного впливу на міокард симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи може лежати в основі склеротичних змін міокарда, навіть у випадку відсутності вираженого стенозу коронарних судин і бути пусковим механізмом для ішемії міокарда.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, холінергічна іннервація, адренергічна іннервація, гістологія.

**PECULIARITIES OF THE VEGETATIVE INNERVATION OF THE HEART IN ITS ISCHEMIA****V.V. Gargin**

The morphofunctional state of sympathetic and parasympathetic innervation of the heart has been studied in IHD. Oppression of morphofunctional state both cholinergic, and adrenergic innervation of heart was dedicated, that is characterized by downstroke of density of nervous plexuses, augmentation of amount of atrophic neurocytes, decrease of amount of active functioning neurocytes, depression of intensity of histochemical reactions. Adaptive-trophic influence on myocardium of sympathetic and parasympathetic parts of vegetative nervous system are reduced, that it is necessary to take into account in the patients with IHD.

**Key words:** ischemic heart disease, cholinergic innervation, adrenergic innervation, histology.

Поступила 20.03.2003

## ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ СИНТЕЗА БЕЛКОВ НА РЕАЛИЗАЦИЮ АНДРОГЕННОГО ЭФФЕКТА

*Н.М. Бречка*

*Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского  
АМН Украины, г. Харьков*

Изучено влияние экзогенного тестостерона после гонадэктомии у интактных животных и у животных, которых неонатально обрабатывали препаратами, усиливающими анаболический синтез (рибоксин, ретаболил и метилурацил). Введение метилурацила и рибоксина существенно не изменяет чувствительности вентральной доли предстательной железы и семенных пузырьков к действию тестостерона пропионата (ТСП), тогда как ретаболил практически нивелирует эффект ТСП на эти органы-мишени.

**Ключевые слова:** неонатальная активация белкового синтеза, экзогенный тестостерон, чувствительность органов-мишеней.

Мужской половой гормон тестостерон обладает политропным действием: центральным, тормозя функцию гипофиза по принципу механизма отрицательной обратной связи; периферическим, обеспечивая развитие и функцию половых органов и вторичных признаков мужского пола; анаболическим, активируя процесс синтеза белков [1–2].

При этом биологическое значение тестостерона в процессе восходящего онтогенеза трансформируется: в эмбриональном периоде жизни он осуществляет дифференцировку внутренних и, через превращение в дигидротестостерон, наружных гениталий по мужскому типу, в перинатальном — программирование маскулинизации полового поведения, тотального и печеночного метаболизма половых стероидов, а также адекватное, андрогензависимое реагирование клеточных структур органов-мишеней [3–4]. В пубертатном периоде тестостерон, являясь основным рабочим гормоном в системе гипоталамус — гипофиз — гонады, реализует свою же, заложенную перинатально, по принципу импринтинг-механизма, программу развития первичных и вторичных признаков мужского пола, а в период половой зрелости регулирует состояние половой и репродуктивной функции [5]. Наименее объяснимым из биологических эффектов тестостерона и потому интригующим считается процесс перинатального программирования, позволяющий думать о наличии нового типа эпигенетической дифференцировки реагирования клеток путем краткой перинатальной экспозиции, «отпечаток» которой проявляется в пубертатном периоде [6].

В настоящее время найдены многочисленные «эндокринные деструкторы» не только

гормональной, но и негормональной природы, вплоть до витаминов, перинатальное введение которых вызывает эндокринную патологию у взрослых [7–8]. При этом получены убедительные данные о значении «гиперпривации» и «депривации» специфического действия тестостерона во время неонатального пика на реализацию программы полового созревания, тогда как влияние модуляции одного из основных свойств тестостерона (анаболического) в перинатальном периоде на процессы становления репродуктивной системы в пубертатном периоде практически не изучено [9–11].

Целью настоящего исследования было выяснение некоторых механизмов специфического действия тестостерона посредством изучения влияния ряда препаратов на чувствительность к действию эндогенного и экзогенного тестостерона у самцов крыс.

При этом устанавливали, обладают ли такие препараты, как ретаболил, метилурацил и рибоксин, свойством андрогенов стимулировать рост андрогенреагирующих органов; модулируют ли они эффект тестостерона пропионата на эти органы и имеются ли различия в чувствительности органов-мишеней к эффекту тестостерона у интактных животных и животных с неонатальной активацией белкового синтеза.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 170 крысах-самцах линии Вистар. В первой серии эксперимента животных в возрасте 65 дней гонадэктомировали (ГЭК), а в возрасте 73–79 дней им вводили ежедневно в течение 7 дней подкожно изучаемые препараты в дозах, эквивалентных суточной дозе тестостерона пропионата (ТСП), применяемой при биологическом тестировании андрогенно-

го эффекта — 1 мг/кг массы тела [12]. Животных в эксперименте разбивали на следующие группы: 1) ГЭК+ретаболил, 1 мг/кг; 2) ГЭК+метилурацил, 90 мг/кг; 3) ГЭК+рибоксин, 36 мг/кг; 4) ГЭК+тестостерона пропионат, 1 мг/кг; 5) сравнения — ГЭК+масло, 0,5 мл; 6) контрольная — интактные животные в возрасте 80 дней. Животных всех групп в возрасте 80 дней декапитировали. У них извлекали вентральную долю предстательной железы (ВПЖ) и семенные пузырьки (СП) и определяли их массу.

Во второй серии эксперимента проводилось тестирование андрогенного эффекта ТСП по той же схеме (ГЭК, недельная пауза с последующим введением препарата), но с использованием неонатально обработанных животных, которым подкожно один раз в сутки с 3-го по 7-й день жизни вводили: 1) воду для инъекций, 0,1 мл; 2) ретаболил, 1 мг, однократно на 3-й день жизни; 3) метилурацил, 6 мг; 4) рибоксин, 2,4 мг; 5) группой сравнения были крысы, получавшие масло по 0,5 мл, в возрасте 73–79 дней; 6) контрольную группу составили интактные животные в возрасте 80 дней. В возрасте 80 дней животных всех групп декапитировали и проводили сравнительную оценку массы ВПЖ и СП.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют, что у самцов крыс через неделю после ГЭК наблюдается выраженная регрессия ВПЖ и СП, масса которых, по сравнению с контрольными животными того же возраста, понижается в среднем в 2,6 и 2,5 раза соответственно. При введении ТСП регрессия ВПЖ и СП не наблюдалась и масса их превышала средние контрольные величины в 1,7 и 2,1 раза, что, по-видимому, связано с тем, что рекомендуемые дозы веществ для тестирования андрогенных свойств всегда выше терапевтических.

Введение ретаболила достоверно повышало средние значения массы ВПЖ и СП в сравнении с таковыми у ГЭК животных, которым вводили масло, но они не достигали величин, характерных для контрольной группы. Эти данные подтверждают известный факт о том, что ретаболил является слабым андрогеном, эффект которого в наших опытах приблизительно в 8 раз меньше, чем у ТСП.

Введение метилурацила достоверно не меняло средние значения массы ВПЖ и СП, что позволяет сделать вывод о том, что он не обладает андрогенными свойствами — стимулировать рост андрогенреагирующих органов — в условиях отсутствия эндогенных половых гормонов.

Парадоксально, но после введения рибоксина наступала почти полная атрофия ВПЖ и СП, масса которых достигала «инфантильных величин» и была в 3 и 7 раз ниже, чем у ГЭК-животных. Рибоксин как бы «потенцировал» посткастрационные атрофические процессы в этих органах. Можно предположить, что рибоксин, будучи предшественником АТФ и воздействуя на цикл АТФ — цАМФ, ингибирует центральные механизмы роста ВПЖ и СП.

В связи со сказанным представляло интерес изучение совместного с ТСП действия активаторов белкового синтеза. Введение ТСП совместно с ретаболилом не усиливало, а нормализовало его эффект на рост ВПЖ и СП, масса которых достигала уровня контрольных величин, но была существенно ниже, чем при введении одного ТСП. Это вполне объяснимый факт, так как известно, что смесь слабого и сильного андрогенов в равных дозах не суммирует их андрогенный эффект.

Метилурацил, не обладающий андрогенными свойствами, также не тормозил, а сдерживал действие ТСП на ВПЖ и СП, масса которых достигала контрольных величин. При этом «сверхреакции», которая наблюдалась при введении одного ТСП, не отмечалось.

Рибоксин, введенный совместно с ТСП, не проявлял своего гиператрофирующего действия на массу ВПЖ и СП, а ТСП при этом не вызывал гиперстимулирующего эффекта на рост этих желез.

Таким образом, результаты первой серии экспериментов свидетельствуют, что ретаболил обладает слабыми андрогенными свойствами, а метилурацил и рибоксин ими не обладают. Рибоксин усиливает посткастрационную атрофию ВПЖ и СП. Все три препарата, влияющие на белковый синтез, «отменяют» гиперстимулирующий эффект на ВПЖ и СП сверхтерапевтических доз ТСП, применяемых при биологическом тестировании андрогенов.

Результаты второй серии эксперимента показали, что даже введение воды для инъекций в период неонатального пика тестостерона изменяет уровень реагирования андрогензависимых органов (табл. 2). У этой группы животных под воздействием ТСП масса ВПЖ увеличивалась в сравнении с группой гонадэктомированных крыс в 2,6 раза, а СП — в 3,3 раза, тогда как у интактных животных эти показатели равнялись 4,4 и 6,6 соответственно. ВПЖ и СП у неонатально обработанных ретаболилом животных практически не реагировали на введение ТСП, и средние значения массы этих желез были достоверно ниже «посткастрационных» величин.

Неонатальное введение метилурацила практически не изменяло реакцию ВПЖ и СП

Таблиця 1. Андрогенні та антиандрогенні властивості досліджуваних препаратів з анаболічним дією (M±m)

Група тварин	Маса тіла, г	Маса ВПЖ, мг	Маса СП, мг
1. Контроль	112,14±3,03	81,86±3,93	204,43±5,14
2. ГЭК+масло	128,57±3,78	31,86±2,27	83,43±3,33
Р <sub>1,2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
3. ГЭК+ТСП	137,67±9,75	142,50±15,77	417,33±48,05
Р <sub>1,3</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>2,3</sub>	>0,1	<0,001	<0,001
4. ГЭК+ретаболіл	108,33±2,66	55,83±4,61	124,00±8,51
Р <sub>1,4</sub>	>0,1	<0,001	<0,001
Р <sub>2,4</sub>	<0,02	>0,1	<0,001
Р <sub>3,4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
5. ГЭК+метилурацил	118,60±5,15	43,40±2,57	91,40±3,65
Р <sub>1,5</sub>	>0,1	<0,001	<0,001
Р <sub>2,5</sub>	<0,02	<0,001	<0,05
Р <sub>3,5</sub>	<0,02	<0,001	<0,001
6. ГЭК+рибоксин	86,43±2,27	10,14±0,91	12,43±0,91
Р <sub>1,6</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>2,6</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>3,6</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
7. ГЭК+ретаболіл+ТСП	103,57±3,03	93,57±4,84	197,71±4,39
Р <sub>1,7</sub>	>0,1	<0,05	<0,001
Р <sub>2,7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>3,7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
8. ГЭК+метилурацил+ТСП	111,00±3,78	99,00±4,99	206,14±8,17
Р <sub>1,8</sub>	>0,1	<0,001	>0,1
Р <sub>2,8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>3,8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
9. ГЭК+рибоксин+ТСП	107,85±2,27	87,57±3,18	278,85±10,14
Р <sub>1,9</sub>	>0,1	>0,1	<0,001
Р <sub>2,9</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>3,9</sub>	<0,02	<0,001	<0,02

Примечание. Здесь и в табл. 2 ГЭК — в возрасте 65 дней, введение препаратов — 73–79 дней.

на ТСП, середні значення яких достовірно не відрізнялися від величин, отриманих при тестуванні ТСП на необроблених неонатально гонадэктомированих мишах.

В групі, що отримувала неонатально рибоксин, приріст маси ВПЖ і СП під впливом ТСП був в середньому на 13 і 5 % більше, ніж у неонатально інтактних тварин. Однак статистично достовірного відміння між середніми значеннями не встановлено.

Таким чином, неонатальне введення метилурацила і рибоксину суттєво не змінює чутливість ВПЖ і СП до дії ТСП, тоді як ретаболіл практично не впливає на ефект ТСП на ці органи-мішені.

#### Висновки

1. Ретаболіл, як стероїдний анаболік, в класическій методиці тестування на кастрированих тварин проявляє слабку андрогенну активність, але спільне введення



Таблиця 2. Чувствительность органов-мишеней к действию тестостерона пропеоната (ТСП) у самцов крыс, неонатально обработанных препаратами с анаболическим действием ( $M \pm t$ )

Группа животных	Масса тела, г	Масса ВПЖ, мг	Масса СП, мг
1. Контроль	112,14±3,03	81,86±3,93	204,43±5,14
2. ГЭК+масло	128,57±3,78	31,86±2,27	83,43±3,33
Р <sub>1,2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
3. ГЭК+ТСП	137,67±9,75	142,50±15,77	417,33±48,05
Р <sub>1,3</sub>	<0,05	<0,001	<0,001
Р <sub>2,3</sub>	>0,1	<0,001	<0,001
4. Неонатально вода для инъекций, ГЭК+ТСП	86,43±2,27	84,00±3,78	280,14±13,77
Р <sub>1,4</sub>	<0,001	>0,1	<0,001
Р <sub>2,4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>3,4</sub>	<0,001	<0,001	<0,02
5. Неонатально ретаболил, ГЭК+ТСП	72,14±3,55	13,14±1,06	31,67±4,08
Р <sub>1,5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>2,5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>3,5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>4,5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
6. Неонатально метилурацил, ГЭК+ТСП	116,00±1,08	122,40±8,77	328,90±36,87
Р <sub>1,6</sub>	>0,1	<0,001	<0,001
Р <sub>2,6</sub>	<0,05	<0,001	<0,001
Р <sub>3,6</sub>	<0,001	>0,1	<0,001
Р <sub>4,6</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
7. Неонатально рибоксин, ГЭК+ТСП	155,50±5,47	161,30±11,36	438,60±37,77
Р <sub>1,7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Р <sub>2,7</sub>	<0,02	<0,001	<0,001
Р <sub>3,7</sub>	>0,1	<0,001	>0,1

ние его с ТСП не усиливает реализацию специфического действия последнего. У интактных крыс-самцов он также не потенцирует эффект эндогенных андрогенов.

2. Метилурацил не обладает андрогенными свойствами, не усиливает специфическое действие ТСП, не влияет существенно на реализацию эндогенных андрогенов у интактных животных. А введение его неона-

тально повышает уровень реагирования андрогензависимых органов в пубертатном периоде.

3. Рибоксин не проявляет андрогенные свойства и не усиливает действие ТСП в тесте на гонадэктомированных крысах-самцах. У интактных животных усиливает чувствительность андрогенреагирующих органов к действию эндогенных половых гормонов.

#### Список литературы

1. *Dorner G.* Hormone-dependent brain development and preventive medicine. Syst. Horm., Neurotransmitt. and Brain Dev. Basel, 1986: 17–27.
2. *Резников А.Г.* Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наук. думка, 1982. 252 с.
3. *Mirzahuseini S., Kesabelyos Cs., Dobozy O., Csaba G.* Changes in sexual behavior of adult male and female rats neonatally treated with vitamin D. Hum. And Exp. Toxicol. 1996; 15, 7: 573–576.
4. *Kent S., Kernahan S.D., Levine S.* Effects of excitatory amino acids on the hypothalamic — pituitary-adrenal axis of the neonatal rat. Dev. Brain Res. 1996; 94, 1: 1–13.

5. Резников А.Г. Гормональный импринтинг полового диморфизма мозга: Гипотезы и факты. Проблемы эндокринологии 1985; 31, 5: 86–91.

6. Бречка Н.М., Сиротенко Л.А. Вплив активації аденілатциклази на дію тестостерону. Медицина третього тисячоліття: Зб. тез. конф. молодих вчених ХДМУ. Харків, 17–18 січня 2001 р. Харків, 2001; 1: 57–58.

7. Коренева Е.М., Сиротенко Л.А., Бречка Н.М. Отдаленные последствия медикаментозного воздействия в перинатальный период на становление мужской половой функции. Сучасні проблеми науки та освіти: Мат. наук.-практ. конф. Ужгород, 2002: 175.

8. Демченко О.М., Коренева Є.М., Бурма Т.Ю. Значення неонатальної дизгонадотропізації в механізмі розвитку чоловічого гіпогонадізму. Ендокринологія: Респ. межвед. сб. К.: Здоров'я, 1992; 21: 21–28.

9. Демченко А.Н., Коренева Е.М., Сиротенко Л.А., Бречка Н.М. Состояние органов репродуктивной системы крыс-самцов в условиях гонадэктомии и последующего назначения заместительной терапии. Лекарства человеку 2002; 17, 2: 64–72.

10. Сиротенко Л.А., Бречка Н.М. Модуляція дії андрогенного сигналу. Ендокринологія 2002; 7, 1: 145.

11. Коренева Є.М., Демченко О.М., Бречка Н.М. Нові експериментальні підходи до модуляції дії андрогенів. Ендокринологія 2001; 6, додаток: 144.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001; 1: 528 с.

#### **ВПЛИВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВАЦІЇ СИНТЕЗУ БІЛКІВ НА РЕАЛІЗАЦІЮ АНДРОГЕННОГО ЕФЕКТУ Н.М. Бречка**

Вивчено вплив екзогенного тестостерону після гонадектомії у інтактних тварин і тварин, яких неонатально обробляли препаратами, що посилюють анаболічний синтез (рибоксин, ретаболіл і метилурацил). Введення метилурацилу та рибоксину суттєво не змінює чутливість вентральної частки передміхурової залози та сім'яних пухирців до дії тестостерону пропіонату (ТСП), тоді як ретаболіл практично скасовує ефект ТСП на ці органи-мішені.

**Ключові слова:** неонатальна активація білкового синтезу, екзогенний тестостерон, чутливість органів-мішеней.

#### **INFLUENCE OF PHARMACOLOGICAL ACTIVATION OF PROTEIN SYNTHESIS ON ANDROGEN EFFECT REALIZATION**

**N.M. Brechka**

Exogenous testosterone effect in gonadectomized male rats and animals those neonatally treated by drugs enhancing the protein synthesis (Methyluracilum, Retabolilum and Riboxinum) has been studied. Neonatal administration of Methyluracilum and Riboxinum does not change the sensibility of ventral prostate and seminal vesicles to testosterone propionate, while Retabolilum practically annuls the effect of testosterone on target organs.

**Key words:** neonatal activation of peptide biosynthesis, exogenous testosterone, sensibility of androgen-dependent organs.

Поступила 17.10.2003

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАБАЧНОГО ДЫМА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*В.И. Пономарев*

*Харьковский государственный медицинский университет*

С целью изучения роли узловых структур лимбико-неокортикальной системы мозга в формировании зависимости от курения, выявления особенностей электрической активности лимбико-неокортикальных структур мозга при хронической интоксикации табачным дымом и в состоянии его лишения проведены экспериментальные исследования на 12 нелинейных половозрелых белых крысах в условиях хронического эксперимента. Результаты исследований способствуют пониманию патогенеза табакомании, ее последствий и разработке новых подходов к купированию синдрома табачной зависимости. **Ключевые слова:** *табакокурение, синдром табачной зависимости, электрическая активность мозга, лимбико-неокортикальные структуры мозга.*

Одной из актуальных медико-биологических проблем является изучение механизмов табакомании, поскольку курение по своей распространенности и многофакторному воздействию на организм человека занимает одно из первых мест среди наркотических и вызывающих пристрастие средств. В настоящее время общепризнано, что курение является причиной ряда серьезных заболеваний центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, а также нарушений сенсорных процессов, памяти и эмоциональной деятельности [1–3].

Работ, посвященных изучению механизмов действия курения на центральную нервную систему немного, а их результаты противоречивы. Экспериментальными работами показано, что действие никотина ориентировано на узловые структуры лимбической системы — гиппокамп, гипоталамус, ретикулярную формацию, и зависит от многих факторов — дозы, выраженности мотивации к курению и др. [4–6].

Целью настоящей работы было экспериментальное изучение роли узловых структур лимбико-неокортикальной системы мозга в формировании зависимости от курения, исследование особенностей электрической активности лимбико-неокортикальных структур мозга крыс при хронической интоксикации табачным дымом и в состоянии его лишения.

**Материал и методы.** Исследования выполнены на 12 нелинейных половозрелых белых крысах массой 180–220 г в условиях хронического эксперимента. Использованы экспериментальный, электроэнцефалографический, стереотаксический методы. Стереотаксические координаты исследуемых структур

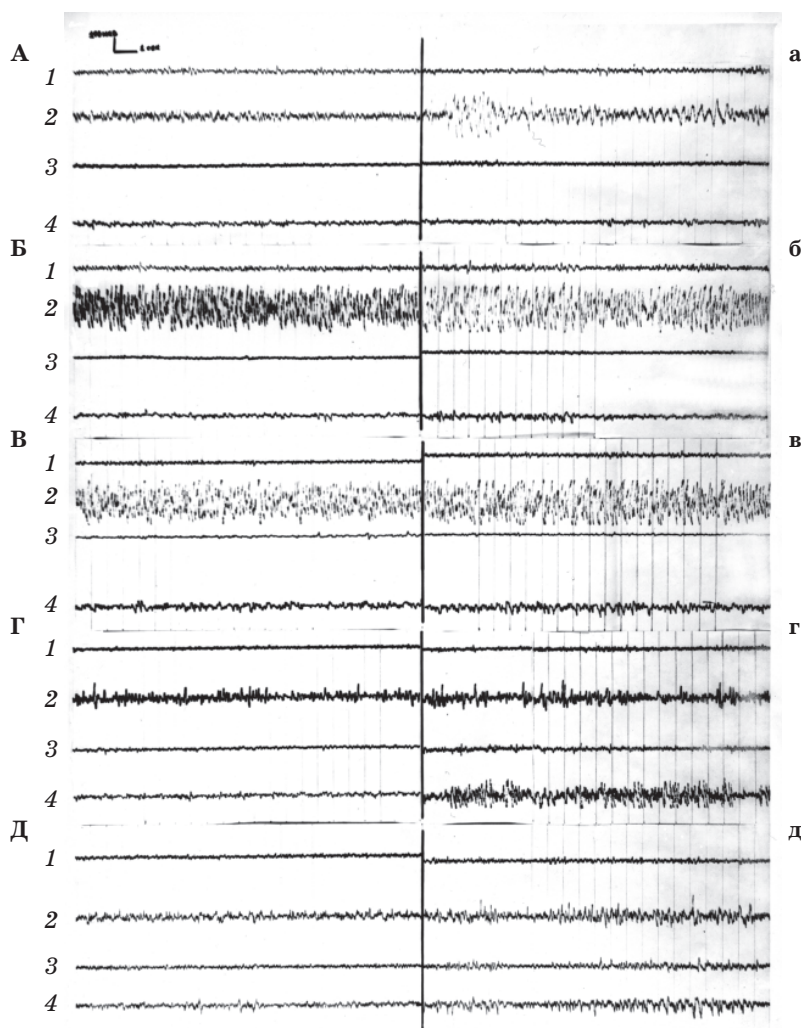
определяли по координатам атласа мозга крысы Сентаготай (1965) и картам Е. Фифковой, Д. Маршала (по Я. Бурешу и др., 1962). Электрическую активность мозга регистрировали биполярным способом на 8-канальном электроэнцефалографе фирмы «Медикор» до и после принятия очередной дозы табачного дыма. Модель зависимости от табачного дыма создавали с помощью оригинальной установки, позволяющей дозированно обкуривать животное в свободном поведении. Изучение хронического воздействия табачного дыма проводилось в течение 50–55 дней.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Динамика электрической активности мозга крыс показана на рисунке, А–Д.

В первые 5 дней окуривания наблюдалась повышенная двигательная активность с ярко выраженной ориентировочно-исследовательской реакцией. Количество побегов в дымовой отсек устройства составляло в среднем  $2,6 \pm 0,4$ . Электрическая активность мозга значительно отличалась от исходной (рисунок, А и а). До окуривания табачным дымом на 5-й день эксперимента на ЭЭГ лобно-теменных отделов коры наблюдалась смешанная активность амплитудой до 30 мкВ, преимущественно в тета- и альфа-диапазоне (рисунок, Б). Регистрировались одиночные острые высокоамплитудные разряды до 100–120 мкВ. В гиппокампе наблюдалась синхронизированная тета-активность, частотой 6–7 кол/с и амплитудой до 300–400 мкВ. Тета-волны, в основном, имели острые вершины. В гипоталамусе регистрировалась низкоамплитудная (до 20 мкВ) тета- и альфа-активность. Для ЭЭГ миндалевидного комплекса была характерна полиморфная дельта- и тета-активность, амплитудой 80–100 мкВ.

После окуривания табачным дымом животные несколько успокаивались, но при этом у них часто возникал оральный автоматизм и экзофтальм, а уже через 5 мин после ингалярования табачным дымом на ЭЭГ возникала генерализованная пароксизмальная активность эпохой 1–5 с, в состав которой входили преимущественно медленные тета-колебания. Амплитуда пароксизмов достигала в неокортексе 100 мкВ, в гиппокампе 400 мкВ, в гипоталамусе 80 мкВ и в миндалевидном комплексе 120–150 мкВ (рисунок, б).

Электрическая активность мозга на этом этапе воздействия табачного дыма до его принятия существенно не отличалась от таковой на 5-й день окуривания (рисунок, в). На ЭЭГ неокортекса наблюдалось чередование участков медленной дельта- и тета-активности и участков десинхронизации, амплитудой до 50 мкВ. Для ЭЭГ гиппокампа по-прежнему была характерна синхронизированная тета-активность, амплитудой 250–300 мкВ. Электрическая активность гипоталамуса была представлена низкоамплитудными медленными колебаниями (до



Динамика электрической активности мозга половозрелых крыс при хроническом воздействии табачным дымом (крыса № 4):

А — фоновая запись; а — после 1-го дня окуривания; Б, В, Г, Д — до воздействия на 5, 20, 30, 55-й день окуривания; б, в, г, д — после воздействия на 5, 20, 35, 55-й день окуривания; 1 — ЭЭГ неокортекса, 2 — гиппокампа, 3 — гипоталамуса, 4 — миндалины

Дальнейшее окуривание (10–20-й день) приводило к уменьшению числа побегов в дымовой отсек устройства с  $2,6 \pm 0,4$  до  $1,00 \pm 0,57$ . Животные часто убегали в контрольную камеру, где настороженно сидели до конца опыта, потребляя пищу, находящуюся в ней.

20 мкВ) в тета- (6–7 кол/с) и альфа-диапазонах (до 10 кол/с). На ЭЭГ миндалевидного комплекса регистрировалась монотонная дельта- и тета-активность, амплитудой до 100 мкВ.

Для электрической активности мозга на 10-й день окуривания было характерно увели-

чение эпохи пароксизмальной активности до 8 с. К 15–20-му дню окуривания амплитуда электрических колебаний в гиппокампе достигала 400 мкВ, принимая гиперсинхронизированный характер. В миндалевидном комплексе увеличивалась представленность медленных колебаний: дельта (2–3 кол/с) и тета-волн (5–7 кол/с), рисунок, в. У двух животных на ЭЭГ наблюдалась парадоксальная фаза сна на 10–15-й мин после окуривания и к 30-й мин развивался поверхностный медленный сон.

Более длительное окуривание животных (25–35-й дни) приводило к двигательным беспокойствам крыс, сочетающимся с определенными изменениями в электрической активности мозга (рисунок, Г). До воздействия табачного дыма на ЭЭГ лобно-теменных отделов коры наблюдалась десинхронизированная активность, амплитудой до 30 мкВ, представленная бета-колебаниями. В гиппокампе уменьшалась амплитуда доминирующей тета-активности и к 35-му дню составляла 100–130 мкВ; наряду с этим регистрировались одиночные или групповые высокоамплитудные острые альфа-волны до 200–250 мкВ.

Для гипоталамуса была характерна смешанная низкоамплитудная активность, до 40 мкВ, в том числе и быстрые волны. Для миндалины была характерна десинхронизированная активность, амплитудой до 80 мкВ.

Каждый раз после принятия очередной дозы табачного дыма у животных отмечалось понижение двигательной активности.

Часто на ЭЭГ регистрировалась ярко выраженная пароксизмальная активность эпохой 1–3 с. Для этого этапа окуривания характерно вовлечение миндалевидного комплекса в реакцию на табачный дым, о чем свидетельствовали регистрируемые пароксизмы высокоамплитудных острых колебаний, частотой до 13–17 кол/с и амплитудой до 300 мкВ (рисунок, г). У некоторых животных табачный дым вызывал развитие медленной фазы сна на 15–20-й мин после окуривания.

Хроническое окуривание (40–55-й день) вызвало значительное изменение в поведении животных. До 50-го дня наблюдалось уменьшение количества побегов крыс в дымовой отсек до  $1,0 \pm 0,1$ , после чего их число резко возросло до  $2,5 \pm 0,5$ , а к 55-му дню вновь равнялось  $1,0 \pm 0,1$ . Животные становились агрессивными, увеличивались драки между ними. При помещении в нейтральную камеру крысы сразу же убегали в контрольный отсек устройства, при этом к пище даже не подходили.

В этот период воздействия табачного дыма отмечена тенденция к депрессии доминирующей активности, амплитуда которой составляла в миндалине до 80 мкВ, неокортексе до 40 мкВ, гиппокампе до 80 мкВ, гипоталамусе

до 20 мкВ. На ЭЭГ часто наблюдались вспышки судорожной активности: высокоамплитудные острые альфа-волны, колебания «амигдаллярного» типа частотой 14–26 кол/с (рисунок, Д)

После ингалирования табачного дыма, которое животные активно избегали, регистрировались навязанные движения: подергивание головой и конечностями, фырканье, а также оральные автоматизмы и экзофтальмы.

На ЭЭГ отмечено частое возникновение генерализованной пароксизмальной активности эпохой 2–6 с, преимущественно в медленно-волновом диапазоне. Амплитуда колебаний, составивших пароксизмы, была в неокортексе 100–120 мкВ, гиппокампе до 250 мкВ, гипоталамусе до 100 мкВ, миндалевидном комплексе до 200 мкВ (рисунок, д).

Таким образом, хроническое ингалирование животных табачным дымом вызывало определенные изменения в их поведении, электрической активности мозга, эмоциональных реакциях.

Так, на начальных этапах окуривания (5-й день) после воздействия табачного дыма на ЭЭГ возникала генерализованная пароксизмальная активность, тогда как до окуривания регистрировалась десинхронизация в лобно-теменных отделах коры, в гипоталамусе и миндалевидном комплексе. Электрическая активность гиппокампа до и после окуривания значительно перестраивалась, принимая синхронизированный характер.

В поведении животных отмечалась повышенная двигательная активность с ярко выраженным поисковым компонентом, что приводило к большому количеству побегов в дымовой отсек устройства, которые на последующем этапе окуривания (10–20-й день) значительно уменьшались.

Электрическая активность мозга на этом этапе окуривания (10–20-й день) до принятия табачного дыма существенно не отличалась от активности на 5-й день. Однако после воздействия очередной дозы табачного дыма на ЭЭГ увеличивалась длительность пароксизмальной активности и представленность медленных колебаний, а также у некоторых животных развивался поверхностный медленный сон. Более длительное воздействие табачным дымом (25–35-й день) приводило к повышенному двигательному беспокойству крыс, направленному на избегание его получения.

На фоне доминирующей десинхронизированной активности мозга до принятия табачного дыма наблюдались судорожные колебания, особенно в гиппокампе, которые после окуривания сменялись частыми вспышками пароксизмальной активности. Хроническое окуривание животных (40–55-й день) вызывало дальнейшее уменьшение количества побегов



в дымовой отсек устройства. На ЭЭГ до воздействия табачного дыма наблюдалась тенденция к депрессии доминирующей активности. Это состояние животных часто сопровождалось оральным автоматизмом и другими элементами судорожной активности, которые после окуривания были еще более выраженными.

Таким образом, изменения поведения и электрической активности мозга у крыс имели градуальный характер зависимости от нарастания длительности воздействия табачно-

го дыма. Хроническое воздействие табачным дымом вызывало повышенное беспокойство крыс и стремление избегать его получение, что сопровождалось определенными изменениями электрической активности мозга.

Полученные результаты показывают значение узловых эмоциогенных механизмов мозга в формировании патологического влечения к табаку и способствуют пониманию патогенеза табакомании, ее последствий и разработке новых подходов к купированию синдрома табачной зависимости.

### Список литературы

1. Воробьева Т.М., Пайкова Л.П., Бакуленко Л.П. Новые подходы к исследованию алкоголизма и табакоманий. *Неврология и психиатрия* 1983; 12: 118–122.
2. Гарбузова С.Н. Нейрофизиологические механизмы формирования табакомании. *Нейробиология патологических влечений: алкоголизма, токсико- и наркоманий*. Харьков, 1993: 103–110.
3. Showdhury P., Neldon L., Fogle M., Rayford P.L. Physiologic studies in rats exposed to snuff. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1984; 175, 2: 258
4. Conrin I. The EEG effects of tobacco smoking a review. *Clin. EEG* 1980; 11, 4: 180–187.
5. Sopori M.L., Kozak W. Mechanisms and effects of immunomodulation by cigarette smoke. *J. Neuroimmunol.* 1998; 81: 138–146.
6. Valentine J.D., Hokanson J.S., Matta S.G., Sharp B.M. Self-administration in rats allowed unlimited access to nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 133: 300–304.

### ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ТЮТЮНОВОГО ДИМУ НА ЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ МОЗКУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

**В.І. Пономарьов**

З метою вивчення ролі вузлових структур лімбіко-неокортикальної системи мозку в формуванні залежності від паління, виявлення особливостей електричної активності лімбіко-неокортикальних структур мозку при хронічній інтоксикації тютюновим димом та в стані його позбавлення були проведені експериментальні дослідження на 12 нелінійних статевозрілих білих щурах в умовах хронічного експерименту. Отримані результати сприяють розумінню патогенезу тютюноманії, її наслідків і розробці нових підходів до купірування синдрому тютюнової залежності.

**Ключові слова:** тютюнопаління, синдром тютюнової залежності, електрична активність мозку, лімбіко-неокортикальні структури мозку.

### EFFECT THE LONG-TERM TABACCO SMOKE INFLUENCE UPON THE BRAIN ELECTRIC ACTIVITY (EXPERIMENTAL RESEARCH)

**V.I. Ponomaryov**

The experimental investigations of 12 unlinear mature white rats in the conditions of chronic experiment for study the role of nodal structures of limbic-neocortical brain system in the forming the tobacco dependence and features of their electric activity in chronic nicotine intoxication and in its deprivation were carried out. The obtained results improve the comprehension of pathogenesis of nicotine dependence, their consequences and working the new approaches to nicotine dependence treatment.

**Key words:** smoking, nicotine dependence syndrome, electric activity of brain, limbic-neocortical brain structures.

Поступила 08.10.2003

## АНАТОМІЯ ШЛУНКА ЛЮДИНИ: СОМАТОВІСЦЕРАЛЬНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ

*В.О. Ольховський*

*Харківський державний медичний університет*

Досліджено систему соматовісцеральних взаємозв'язків шлунка 381 особи. Виконано ранжування системоутворюючих факторів й системно обґрунтовано концептуальну модель соматовісцеральних взаємозв'язків варіантної анатомії шлунка людини. Аналіз взаємозв'язків між сомато- та органометричними показниками дозволив визначити системоутворюючі фактори типології шлунка. Показано, що із соматометричних факторів найбільш впливовим є соматотип обстежених ( $R_{\text{КС}}=0,523$ ), тоді як серед органометричних факторів визначальним є положення шлунка ( $R_{\text{КС}}=0,483$ ).

**Ключові слова:** шлунок, системоутворення, соматометричні та органометричні показники.

Актуальною проблемою сучасної морфології є дослідження основних форм просторової організації внутрішніх органів і факторів, які визначають варіанти їх анатомічної мінливості [1]. Клінічне та морфометричне значення цієї проблематики пов'язується з перспективним інтегративним розвитком медичних знань і технологій прогнозування, діагностики та скринінгу [2–4]. Класичними дослідженнями [5, 6] показана необхідність багатофакторного аналізу морфогенетичних процесів, у тому числі і системи формування анатомічних особливостей шлунка. Однак до останнього часу анатомічні дослідження багатофакторної морфологічної системи шлунка не проводилися, що і стало передумовою для формування мети дослідження — вивчити системні взаємозв'язки між соматометричними та органометричними показниками шлунка людини та визначити системоутворюючі фактори його анатомічної мінливості з обґрунтуванням концептуальної моделі їх системогенезу.

**Матеріал і методи.** На базі п'яти лікувально-профілактичних закладів м. Харкова за допомогою традиційних морфометричних методів [7] обстежена 381 особа, з них 189 чоловіків [(49,6±2,6) %] та 192 жінки [(50,4±2,6) %]. Вказані статеві групи не різнилися за віком ( $p>0,05$ ). Для виконання органометричних вимірів застосовано клініко-анатомічну технологію променевого обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з його попереднім контрастуванням. Виходячи із концептуальних завдань, проведено дослідження морфометричних факторів шлунка, зокрема органометричних: форми шлунка, положення, величини кута Гіса. Соматотип визначали на основі оцінки форми грудної клітки та співвідношень ростових показників (індекси відносної довжини тулуба та відносної ширини плечового пояса). Для морфометричної стан-

дартизації результатів дослідження додатково був використаний спеціальний морфометричний протокол. Для статистичного узагальнення результатів застосовано стандартні методи біометрії [7].

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати показали, що у осіб доліхоморфного та мезоморфного соматотипу шлунок розташовується вертикально чи косо по відношенню до вісі тіла. Серед обстежених із брахіморфним соматотипом зустрілися три положення шлунка: вертикальне, косо та горизонтальне. Так, із 84 осіб з доліхоморфним соматотипом вертикальне положення шлунка було у 81 [(96,4±1,3) %], тоді як косо — лише у 3 осіб [(3,6±1,3) %]. Це достовірно свідчить про типовість вертикальної позиції шлунка серед осіб з доліхоморфним соматотипом ( $p<0,05$ ). При мезоморфному соматотипі спостерігалась аналогічна тенденція: достовірно ( $p<0,05$ ) домінувала вертикальна позиція шлунка [(94,1±2,4) %] над косою [(5,9±2,4) %]. Отже, у осіб з брахіморфним соматотипом вертикальна позиція шлунка та його косо положення зустрічаються однаково часто [відповідно (16,5±1,9) та (14,2±1,8) %], а горизонтальне — у (4,7±1,1) %;  $p<0,05$ ].

Найбільш прийнятними анатомічними варіантами форми шлунка є гачкоподібна, рогоподібна, ретортоподібна, форма піщового годинника та конусоподібна [5]. За нашими даними, серед осіб доліхоморфного та мезоморфного соматотипів виявлено тільки дві форми шлунка — гачкоподібна [відповідно (21,3±2,1) та (41,7±2,5) %] та рогоподібна (з однаковою частотою — (0,8±0,5) %). У осіб з брахіморфним соматотипом, на фоні переважання гачкоподібної [(25,2±2,2) %] та рогоподібної [(7,3±1,3) %] форм, з однаковою низькою частотою представлені усі п'ять варіантів форми шлунка (у межах 0,8–1,6 %). Така більша

гетерогенність форми та положення шлунка при брахіморфному соматотипі свідчить про наявність більшої анатомічної мінливості шлунка у цьому випадку. Також слід підкреслити, що найбільш поширеним анатомічним варіантом положення шлунка було вертикальне, а найбільш поширеною його формою — гачкоподібна. Горизонтальне та косе положення шлунка, особливо у випадках ретортоподібної форми та форм піскового годинника і конусоподібної, зустрілися як виняткові варіанти анатомії шлунка.

Нами обчислено й величину кута між стравоходом та шлунком (кута Гіса). Отримані результати показали, що найбільш часто зустрівся гострий кут Гіса при мезоморфному соматотипі —  $(39,4 \pm 2,5) \%$ . Деяко рідше гострий кут Гіса зареєстровано серед осіб з доліхоморфним соматотипом —  $(20,5 \pm 2,1) \%$ . При вказаних соматотипах анатомічні варіанти шлунка з прямим і тупим кутом зустрічалися в межах  $(0,8 \pm 0,5) - (2,4 \pm 0,8) \%$ , що свідчить про їх виключно низьку поширеність. При брахіморфному соматотипі частота осіб з гострим і тупим кутом Гіса практично ( $p < 0,05$ ) однакова —  $(16,5 \pm 1,9)$  та  $(11,9 \pm 1,7) \%$  відповідно, а частота осіб з прямим кутом найбільша у порівнянні з особами усіх соматотипів:  $(0,8 \pm 0,5) \%$  — доліхо-;  $(2,4 \pm 0,8) \%$  — мезо- та  $(7,1 \pm 1,3) \%$  — брахіморфний. Тобто при брахіморфному соматотипі зареєстрована більша гетерогенність кута переходу стравоходу в шлунок порівняно з попередньо розглянутими органометричними показниками (формою і положенням) шлунка у осіб вказаного соматотипу.

Стосовно статевих особливостей форми шлунка слід зазначити, що на фоні однакової частоти наявності гачкоподібної форми як у чоловіків  $[(82,5 \pm 2,8) \%]$ , так і у жінок  $[(93,8 \pm$

$1,7) \%]$  зареєстровано достовірно більшу ( $p < 0,05$ ) частоту рогоподібної форми шлунка серед чоловіків —  $(15,9 \pm 2,7) \%$  проти  $(1,6 \pm 0,9) \%$  серед жінок та більшу гетерогенність форм шлунка серед жінок. Слід також зазначити, що конусоподібна форма шлунка зареєстрована лише серед чоловіків —  $(1,6 \pm 0,9) \%$ , тоді як шлунок у формі реторти та піскового годинника виявлено лише серед осіб жіночої статі —  $(3,1 \pm 1,3)$  та  $(1,6 \pm 0,9) \%$  відповідно. Зважаючи на низьку частоту вказаних форм, їх можна віднести до нетипових.

Таким чином, досліджені закономірності частоти та розподілу структури органометричних характеристик шлунка людини дозволяють зробити висновок про взаємозв'язок цих критеріїв і наявності їх морфометричної гетерогенності, яка визначає у кожному конкретному випадку анатомічний варіант положення та форми шлунка. У контексті подальшого розвитку та практичної реалізації новітньої концепції соматовісцеральних взаємовідносин проведено вивчення можливих взаємозв'язків між соматометричними та органометричними показниками шлунка з метою визначення системоутворюючих факторів і критеріїв оцінки його типових анатомічних варіантів. Розглядаючи анатомічні варіанти шлунка в якості об'єкта багатофакторної морфометричної системи і застосовуючи апарат кореляційно-регресійного аналізу, розраховували силу та напрямки кореляційних взаємозв'язків між органометричними (положення, форма, величина кута Гіса) та соматометричними (соматотип, зріст, маса тіла) показниками, а також окремо індексом Кетле. Результати розрахунків вказаних кореляційних показників структурно представлені у вигляді кореляційної симетричної решітки (таблиця). Таблиця також містить

*Кореляційні взаємозв'язки між факторами морфометричної системи формування варіантів анатомії шлунка людини*

Фактор	Положення шлунка	Форма шлунка	Кут Гіса	Соматотип	Зріст	Маса тіла	Індекс Кетле
Положення шлунка	—	0,60	0,65	0,48	-0,04	0,47	0,43
Форма шлунка	0,60	—	0,41	0,30	-0,01	0,29	0,25
Кут Гіса	0,65	0,41	—	0,44	-0,07	0,69	0,54
Соматотип	0,48	0,30	0,44	—	-0,31	0,65	0,78
Зріст	-0,04	-0,01	-0,07	-0,27	—	0,15	0,81
Маса тіла	0,47	0,29	0,69	0,65	0,15	—	-0,45
Індекс Кетле	0,43	0,25	0,54	0,78	0,81	-0,45	—
$R_{\text{КС}}$	0,483	0,385	0,468	0,523	0,430	0,439	0,436
$\pm m_{\text{КС}}$	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02
$\rho$	2	7	3	1	6	4	5

*Примітка.*  $R_{\text{КС}}$  — коефіцієнт системоутворення;  $\pm m_{\text{КС}}$  — середня помилка;  $\rho$  — ранг ознаки по впливу на систему формування анатомічних варіантів.

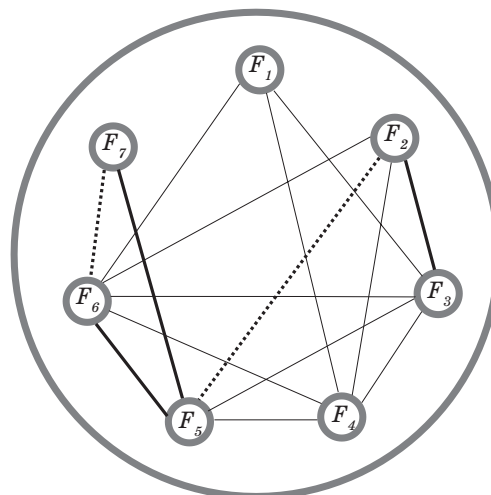
показники кореляції між вказаними по вертикалі та горизонталі органометричними та соматометричними факторами. Така систематизація показників кореляції дозволяє відобразити силу та напрямок взаємозв'язків у морфометричній системі.

Серед вказаних у кореляційній решітці показників найтісніший взаємозв'язок існує між соматометричними показниками, такими як соматотип та індекс Кетле ( $r_{XY} = F_5 : F_6 = +0,78$ ), а також між індексом Кетле та зростом ( $r_{XY} = F_6 : F_7 = +0,81$ ) і кутом Гіса та масою тіла ( $r_{XY} = F_3 : F_2 = +0,69$ ). Крім вказаних показників, виявлено більше десяти середньої сили взаємозв'язків між органометричними та соматометричними показниками. Для визначення найбільш впливових (системоутворюючих) факторів для кожного із них розраховано коефіцієнти системоутворення [7].

По результатах дослідження коефіцієнтів системоутворення можна констатувати, що із соматометричних факторів найбільш впливовим є соматотип обстежених ( $R_{KC} = 0,523$ ), тоді як серед органометричних факторів провідна роль належить положенню шлунка ( $R_{KC} = 0,483$ ). Вказані системоутворюючі фактори займають відповідно перше та друге рангові місця.

Узагальнюючи виявлені взаємозв'язки багатofакторної системи сомато- та органометричних ознак за допомогою апарату кореляційного аналізу та базуючись на властивостях кореляційних показників, для кожного із факторів розраховано коефіцієнт системоутворення ( $R_{KC}$ ). Вказаний коефіцієнт відображає середнє значення достовірних взаємозв'язків і служить критерієм для відбору системоутворюючих факторів.

Дослідження морфометричної системи типової анатомії шлунка як багатofакторної дозволило обґрунтувати концептуальну модель для вивчення і аналізу соматовісцеральних взаємозв'язків варіантної анатомії шлунка у вигляді оригінальної корелограми (рисунок). Вказана кількісно-якісна модель дозволяє ві-



Корелограма системи соматовісцеральних взаємозв'язків;  $F_1 - F_7$  — системоутворюючі фактори варіантної анатомії шлунка людини (див. таблицю),  $\pm r_{XY} > 0,70$ ;  $\pm r_{XY} \leq 0,70$ ;  $p \leq 0,05$

зуалізувати, більш наочно продемонструвати складність і взаємозв'язок між соматовісцеральними факторами, а також відкриває перспективи створення науково-експериментальної основи для подальшої розробки скринінгових тест-систем для активного масового обстеження населення [7, 8].

### Висновки

1. На основі попарних коефіцієнтів кореляції створена кількісна концептуальна модель соматовісцеральних взаємозв'язків шлунка людини. Серед вивчених показників найбільший зв'язок виявлено між соматометричними показниками, такими як соматотип та індекс Кетле, а також між індексом Кетле та зростом, кутом Гіса та масою тіла.

2. Із соматометричних факторів найбільш впливовим є соматотип обстежених ( $R_{KC} = 0,523$ ), тоді як серед органометричних факторів провідна роль належить положенню шлунка ( $R_{KC} = 0,483$ ).

### Список літератури

1. Костиленко Ю.П. Основные формы организации артериального русла. Вісник проблем біології і медицини 2003; 1, 3: 16–18.
2. Ковальчук Л.Я. Анатомія — основа медицини. Зб. статей Міжнар. конф. «Самміт нормальних анатомів України та Росії». Тернопіль: Укрмедкнига, 2003: 5–7.
3. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В. Кількісна оцінка структурної перебудови жовчного міхура при його ураженні. Там само: 33–38.
4. Александров А.А., Богословский В.А., Воронина Т.А., Краснополяская К.Д. Скрининг в медицине. БМЭ. 3-е изд. М., 1984; 23: 401–403.
5. Шевкуненко В.Н. Курс оперативной хирургии с анатомо-топографическими данными. М., 1983: 10–65.
6. Беков Д.Б., Вовк Ю.Н., Ткаченко Д.А. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека. К.: Здоровье, 1989. 240 с.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 383 с.
8. Маргорин Е.М. Индивидуальная анатомическая изменчивость человека: Метод. пособие. Л.: Медицина, 1975: 3–32.

**АНАТОМИЯ ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА: СОМАТОВИЩЕРАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ****В.А. Ольховский**

Исследована система соматовисцеральных взаимосвязей желудка у 381 лица. Выполнено ранжирование системообразующих факторов и системно обоснована концептуальная модель соматовисцеральных взаимосвязей вариантной анатомии желудка человека. Анализ взаимосвязи между сомато- и органометрическими показателями позволил определить системообразующие факторы типологии желудка. Показано, что из соматометрических факторов наиболее значимым является соматотип ( $R_{KC}=0,523$ ), тогда как среди органометрических показателей определяющая роль принадлежит положению желудка ( $R_{KC}=0,483$ ).

**Ключевые слова:** *желудок, системообразование, соматометрические и органометрические показатели.*

**ANATOMY OF HUMAN STOMACH: SOMATOVISCERAL CORRELATIONS****V.O. Olkhovsky**

The somatovisceral correlations of the stomach are represented in 381 persons. Systemo-formed factors were distributed on ranks and conceptual model of somatovisceral correlations was based systematically of variational anatomy of the human stomach. The analysis of the correlation between somatometric and organometric indexes was done. Thanks to this analysis systemformed factors of the typological stomach were determined. The most considerable factor is somatotype ( $R_{KC}=0,523$ ) while between organometrical indexes the main belongs to the location of the stomach ( $R_{KC}=0,483$ ).

**Key words:** *anatomy of the stomach, systemformation, somatometrical and organometrical indexes.*

*Поступила 20.08.2003*



## ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ И РЕАКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПОЗИТИВНЫХ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

*И.З. Каримов, А.А. Одинаев\*, А.А. Дегтярева\**

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского  
\*7-я городская больница, г. Симферополь*

Обследован 51 больной с острым вирусным гепатитом (ОВГ) средней степени тяжести. Отмечено повышение концентрации карбонильных групп белков и белков острой фазы — церулоплазмينا и  $\alpha_1$ -антитрипсина — в 2–3 раза в остром периоде и в разгар заболевания, более выраженное при гепатите В, чем при гепатите А. Изменения в крови показателей окислительной модификации белков (ОМБ) и белков острой фазы тесно коррелируют между собой и могут быть полезны для мониторинга течения и прогноза при ОВГ. Рекомендуется использование показателей ОМБ для оценки тяжести, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения у больных ОВГ.

**Ключевые слова:** концентрация белков, церулоплазмин,  $\alpha_1$ -антитрипсин.

Клинические проявления вирусных гепатитов от латентных до прогрессирующих форм обусловлены реализацией компенсаторно-приспособительных механизмов и резервных возможностей организма. В настоящее время значительно повысился интерес к взаимодействию активных форм кислорода (АФК) с белками, хотя традиционно модифицирующее действие АФК на биологические структуры оценивается по продуктам их взаимодействия с липидами.

Согласно [1–4] аккумуляция окислительных белков может быть ранним показателем тканевого повреждения, вызванного кислородными радикалами, и при некоторых патологических состояниях они могут составлять 50–70 % общих клеточных белков; отмечено также значительное увеличение карбонильных групп белка при старении, атеросклерозе, ревматоидном артрите, сепсисе. Исследования окислительной модификации белков (ОМБ) при инфекционных заболеваниях единичны [5].

Для выявления патогенетических особенностей острого вирусного гепатита, наряду с окислительно модифицированными белками, представляет интерес изучение реакции острофазных белков, поскольку они синтезируются, метаболизируются и депонируются в печеночных клетках. Считается, что определение содержания  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и церулоплазмينا (ЦП) целесообразно для диагностики хронических повреждений печени [6]. При этом подразумевается снижение содержания этих белков в сыворотке крови. Однако следует учесть, что данные белки относятся к позитивным белкам острой фазы и концентрация их возрастает при остром воспалении [7].

По данным некоторых авторов, ясно просматривается прогностическая роль  $\alpha_1$ -АТ при

гепатоцеллюлярной карциноме, когда уровень этого белка снижался в отличие от уровня его при остром вирусном гепатите В [8, 9]. В организме ЦП также выполняет ряд важных и взаимосвязанных физиологических функций, важнейшей из которых является оксидантная [10, 11], то есть ЦП может рассматриваться как активный участник и регулятор свободнорадикальных процессов. К тому же дефицит меди, депо и основным транспортным белком которого является ЦП, изменяет острофазный белковый ответ на вирусную инфекцию и может влиять на реактивность лимфоцитов [12]. Экспериментальные данные о роли ЦП как неспецифического фактора вирусного иммунитета свидетельствуют об ингибировании церулоплазмином вирусной репликации, активации синтеза вирусной популяции, богатой дефектными частицами, и о прямом модулирующем влиянии на иммунную реакцию организма [13].

Цель данной работы — исследование динамики ОМБ во взаимосвязи с некоторыми белками острой фазы —  $\alpha_1$ -АТ и ЦП — при острых вирусных гепатитах.

**Материал и методы.** Обследован 51 больной в возрасте 18–55 лет с острыми вирусными гепатитами А и В, желтушной формы, средней степени тяжести, находившийся на стационарном лечении в инфекционном отделении 7-й горбольницы (г. Симферополь), из них с гепатитом А — 28 чел., гепатитом В — 23 чел. Этиологическая идентификация проводилась серологическим методом — ИФА, РОПГА. Пробы крови брали у больных в динамике заболевания (острый период, разгар, реконвалесценция). Для сравнения использовали сыворотку крови здоровых людей со-

ответствующего возраста (18 чел.). ОМБ оценивали по содержанию карбонильных групп белков в сыворотке крови [14]. Оптическую плотность образовавшихся динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 370 нм. При измерении оптической плотности в опытной пробе использовали контрольную пробу того же индивидуума. Результаты статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента.

Содержание белков острой фазы в сыворотке крови определяли методом ракетного иммуноэлектрофореза по Лореллу [15]. Специфические антитела к электрофоретически чистым препаратам ЦП и  $\alpha_1$ -АТ предоставлены НИИ ИЭМ РАМН (Санкт-Петербург).

**Результаты и их обсуждение.** Сравнительный анализ содержания продуктов ОМБ в сыворотке крови больных и здоровых показал существенное повышение содержания карбонильных групп: в 2 раза при остром вирусном гепатите А и в 3 раза при остром вирусном гепатите В в 1-е сутки госпитализации и в разгар болезни (таблица). Содержание ЦП в крови, которое в остром периоде повышается в 2 раза, остается на этом же уровне в разгар заболевания. В периоде реконвалесценции уровень ЦП снижается, не достигая, однако, нормальных значений. Концентрация в крови  $\alpha_1$ -АТ, увеличиваясь в 2,0–2,5 раза в остром периоде, еще больше нарастает в разгар заболевания и остается достоверно выше нормы в периоде реконвалесценции при обоих типах гепатита. Следовательно, есть основание считать, что динамика концентрации в крови  $\alpha_1$ -АТ, с учетом клиничко-анамнестических и биохимических данных у больных вирусными гепатитами, может быть ценным маркером, позволяющим оценить степень воспалительной реакции в

период разгара болезни, а также отражающим вероятность развития затяжного течения и/или хронизации в период реконвалесценции.

Примечательно, что если больных разделить в зависимости от длительности пребывания в стационаре, а не по этиологическому признаку, то у больных острым вирусным гепатитом, где наблюдалась поздняя нормализация клиничко-биохимических показателей, отмечались достоверно более высокие значения ЦП и  $\alpha_1$ -АТ в периоды разгара и реконвалесценции. На наш взгляд, немаловажное значение может иметь исследование динамики ЦП и  $\alpha_1$ -АТ для выявления прогрессирующих форм гепатита, характеризующихся своеобразием адаптивных реакций, обусловленных мобилизацией и/или истощением резервных возможностей печени и организма в целом. В случаях угрозы развития декомпенсации при вирусном гепатите, вероятно, было бы полезно включить в комплекс лечебных средств препараты ЦП или  $\alpha_1$ -АТ, которые уже с успехом применяются при некоторых острых патологических процессах [6, 9].

Отмечена высокая положительная корреляционная зависимость между показателями ОМБ и ЦП в разгар заболевания и в период реконвалесценции: при гепатите А  $R=0,60$  и  $0,65$ , при гепатите В  $R=0,70$  и  $0,73$  соответственно; а также между величинами ОМБ и  $\alpha_1$ -АТ: при гепатите А  $R=0,64$  и  $R=0,67$ , при гепатите В  $R=0,68$  и  $R=0,71$  соответственно.

Показан значительный вклад окислительной модификации белков в свободнорадикальные процессы, характеризующие одно из звеньев патологических реакций организма на клеточно-тканевом уровне при вирусном гепатите, что дает основание рекомендовать использование показателей ОМБ для оценки тяжести заболевания, дифференциальной ди-

*Содержание карбонильных групп белка, церулоплазмينا и  $\alpha_1$ -АТ в сыворотке крови больных острым вирусным гепатитом А и В в динамике заболевания ( $M \pm t$ )*

Показатель	Здоровые (n=18)	Больные		
		период	гепатитом А (n=28)	гепатитом В (n=23)
Окислительная модификация белков, нмольм/мл	15,38±3,25	1-й <sup>#</sup>	29,73±6,34**	46,55±8,24**
		2-й <sup>#</sup>	26,25±4,34*	48,57±7,42**
		3-й	15,02±4,75	20,64±5,12*
Церулоплазмин, мг/100 мл	35,42±9,65	1-й	75,35±7,56**	84,12±10,67**
		2-й	74,54±9,86**	78,35±10,55**
		3-й	40,53±7,18	45,14±8,55
$\alpha_1$ -АТ, мг/100 мл	195,56±34,80	1-й <sup>#</sup>	385,35±37,85**	425,46±40,52**
		2-й	416,52±42,05**	444,38±42,62**
		3-й <sup>#</sup>	265,04±36,42*	347,54±35,16**

*Примечания:* 1. 1-й период — при поступлении; 2-й — в разгар болезни; 3-й — при реконвалесценции; 2. \* достоверность различий в сравнении с нормой на уровне  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; # между группами на уровне  $p < 0,05$ .

агностики и контроля эффективности лечения при этой патологии.

Таким образом, изменения показателей окислительной модификации белков и белков острой фазы — церулоплазмина и  $\alpha_1$ -АТ в крови — тесно коррелируют между собой, адекватно отражают динамику морфофункциональ-

ных проявлений вирусного гепатита и, следовательно, могут быть полезны в качестве показателя нарушения и восстановления функций печеночных клеток, для мониторинга течения и прогноза болезни, а также для решения вопроса о целесообразности и своевременности применения антиоксидантной терапии.

### Список литературы

1. *Bhattacharyya J., Chowdhury T.D., Datta A.G.* Effect of endotoxin on protein degradation and lipid peroxidation of erythrocytes. *J. Physiol Pharmacol.* 1999; 50: 321–326.
2. *Stadtman E.R., Oliver C.N.* Metal-catalyzed oxidation of proteins. *J. Biological Chemistry* 1991; 266, 4: 2005–2008.
3. *Uchida K., Sakai K., Itamura K., Osawa T., Toyokuni T.* Protein modification by lipid peroxidation products: formation of malondialdehyde-derived N-(2-propenal) lysine in proteins. *Arch. Biochemistry and Biophysics* 1997; 346, 1: 45–52.
4. *Winterbourn C.C., Buss I.H., Chain T.P., Plank L.D. et al.* Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 143–149.
5. *Мироник О.В.* Настоянка арніки гірської та альфа-токоферолу ацетат в комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити різної етіології: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1999. 18 с.
6. *Возианова Ж.И., Шкурба А.В., Печенка А.М.* Сравнительное диагностическое значение биохимических показателей для раннего распознавания фульминантной формы вирусных гепатитов. *Лаб. диагностика* 2002; 2: 3–8.
7. *Тщ Н.* Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Пер. под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабинформ, 1997. 960 с.
8. *Pirisi M., Bartoli E., Vitulli D.* Prognostic value of serum alpha-1-antitrypsin in hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 1996; 32, 2: 221–225.
9. *Propst A., Vogel W., Judmaier G. et al.* Prognosis and life expectancy on alpha-1-antitrypsin deficiency and chronic liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30, 11: 1108–1112.
10. *Нейфах С.А., Васильев В.Б., Шавловский М.М.* Строение, каталитические свойства и эволюция церулоплазмина и других голубых белков. *Успехи биол. химии* 1988; 23: 102–124.
11. *Barnes G., Frieden E.* Ceruloplasmin receptors of erythrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 125: 157–162.
12. *Arthington J.D., Corah L.R., Blecha F.* The effect of molybdenum-induced copper deficiency on acute-phase protein concentrations, superoxide dismutase activity, leukocyte numbers, and lymphocyte proliferation in beef heifers inoculated with bovine herpesvirus-1. *J. Anim. Sci.* 1996; 74, 1: 211–217.
13. *Samuel I., Tomas E.* Relationships between ceruloplasmin and viral immunity. *Virologie* 1982; 33, 1: 63–72.
14. *Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al.* Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymology* 1990; 186: 464–478.
15. *Аксельсен Н., Крель Й., Бееке Б.* Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу: Методы и применение. М.: Мир, 1977. 216 с.

### ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ І РЕАКЦІЯ ДЕЯКИХ ПОЗИТИВНИХ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ У ХВОРИХ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ

*I.Z. Karimov, O.A. Odinec, A.O. Degtyareva*

Обстежений 51 хворий з гострим вірусним гепатитом (ГВГ) середнього ступеня тяжкості. Відзначено підвищення концентрації карбонільних груп білків і білків гострої фази — церулоплазміну і  $\alpha_1$ -антитрипсину — у 2–3 рази в гострому періоді й у розпал захворювання, більш виражене при гепатиті В, ніж при гепатиті А. Зміни в крові показників окисної модифікації білків (ОМБ) і білків гострої фази тісно корелюють між собою і можуть бути корисні для моніторингу перебігу і прогнозування при ГВГ. Рекомендується використання показників ОМБ для оцінки ступеня, диференціальної діагностики і контролю ефективності лікування у хворих ГВГ.

**Ключові слова:** концентрація білків, церулоплазмін,  $\alpha_1$ -антитрипсин.

### OXIDATIVE MODIFICATION PROTEINS AND RESPONSE OF SOME POSITIVE ACUTE PHASE PROTEINS IN PATIENTS WITH ACUTE VIRUS HEPATITIS

*I.Z. Karimov, A.A. Odinec, A.A. Degtyareva*

It was examined 51 patients with acute virus hepatitis of middle degree of gravity. It is shown rising the content of carbonyl groups of proteins and positive acute phase proteins — ceruloplasmin and alpha-1-antitrypsin in blood serum, in 2–3 times in the acute period and in height disease, but more at the patients by virus hepatitis B. The changes of indexes of oxidative modification of proteins in blood and acute phase proteins correlate among themselves and can be useful to monitoring course and prognosis diseases by acute virus hepatitis. The use indexes of oxidative modification of proteins is recommend for estimation of gravity, differential diagnostics and efficiency treatment in patients by acute virus hepatitis.

**Key words:** concentration of proteins, ceruloplasmin, alpha-1-antitrypsin.

Поступила 01.04.2003

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЦИДИПИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Ю.А. Байбакова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены особенности клинических и гемодинамических эффектов лацидипина у 23 больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что лечение препаратом сопровождается достаточным антигипертензивным и антиангинальным эффектом. Лацидипин не оказывает отрицательного влияния на показатели кардиогемодинамики, удовлетворительно переносится больными.

**Ключевые слова:** лечение лацидипином, антигипертензивный эффект, антиангинальный эффект, кардиогемодинамика.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа могут быть обусловлены не только коронарным атеросклерозом, но и развитием артериальной гипертензии (АГ) [1–3]. С учетом того, что АГ встречается у 50–60 % больных СД, проведение патогенетически обоснованного лечения позволит существенно снизить риск сосудистых осложнений у этой категории больных. Как известно, патогенез АГ при СД 2-го типа является мультифакторным и чаще всего не связан с почечной патологией [4, 5]. Основные метаболические и гемодинамические нарушения, характерные для сочетания АГ и СД 2-го типа, сводятся к гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышению уровня липопротеидов низкой плотности, увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [2, 6]. По этой причине при лечении АГ у больных СД 2-го типа целесообразно использовать препараты, которые, с одной стороны, снижают периферическое сосудистое сопротивление, с другой — не оказывают отрицательного влияния на углеводный обмен. Такими препаратами могут быть антагонисты кальция [7–10]. В связи со сказанным целью данного исследования явилось определение особенностей антигипертензивного эффекта антагониста кальциевых каналов III поколения лацидипина у больных с АГ и сопутствующим СД 2-го типа.

Несмотря на сравнительно непродолжительный период полувыведения (около 7 ч), лацидипин дает стойкий антигипертензивный эффект, который сохраняется на протяжении суток. Это объясняется в первую очередь тем, что лацидипин обладает очень высокой липофильностью и накапливается в липидном слое клеточных оболочек [8, 10]. Постепенное вы-

свобождение препарата из депо обеспечивает плавное и длительное антигипертензивное действие, не сопровождающееся активацией нейрогуморальных систем.

Лацидипин обладает высокой вазоселективностью, то есть оказывает действие преимущественно на сосуды и обычно не вызывает подавления инотропной функции сердца и предсердно-желудочковой проводимости, и, что особенно важно, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен [3, 8].

**Материал и методы.** Обследовано 23 больных, из них 9 женщин и 14 мужчин в возрасте от 54 до 62 лет, с мягкой формой АГ и СД 2-го типа. Компенсация СД II типа была достигнута диетой у двух больных, у остальных 21 — приемом препаратов сульфаниламочевин. Среди обследованных лиц 19 страдали стенокардией напряжения II ФК, 4 — III ФК, 12 — ранее перенесли инфаркт миокарда. У больных отсутствовали клинические признаки сердечной недостаточности. Средняя длительность АГ составляла  $(8,2 \pm 3,5)$  года, СД —  $(3,4 \pm 0,5)$  года.

Лечение лацидипином проводили в виде монотерапии открытым способом, без назначения плацебо. Препарат назначали в начальной дозе 2–4 мг один раз в сутки, при необходимости, в случае отсутствия эффекта, дозу препарата увеличивали до 6 мг через 3 недели после начала приема. Продолжительность лечения составила 6 недель.

Клиническую эффективность лацидипина оценивали с учетом следующих показателей: частоты сердечных сокращений (ЧСС) и динамики артериального давления (как систолического — САД, так и диастолического — ДАД), интенсивности ангинозных болей в течение суток, потребности в приеме таблеток нитроглицерина; данных ЭКГ в состоянии по-



коя и при физической нагрузке, результатов эхокардиографии. Клинико-инструментальное обследование больных проводили до лечения и после его завершения.

**Результаты исследований.** Лечение лацидипином сопровождалось достоверным снижением как САД, так и ДАД к концу лечения препаратом (таблица).

По данным суточного мониторирования АД, антигипертензивный эффект лацидипина сохранялся в течение 24 часов после его прие-

в процессе лечения лацидипином значимо не изменилась.

В динамике эхокардиографического исследования было установлено, что препарат не оказывает значимого влияния на объемы полости левого желудочка в систолу (КСО) и диастолу (КДО), ударный объем (УО), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), фракцию выброса (ФВ). В процессе лечения лацидипином ОПСС достоверно снизилась (таблица).

*Влияние лацидипина на артериальное давление, течение стенокардии, толерантность к физической нагрузке и показатели кардиогемодинамики*

Показатель	Значения показателей ( $M \pm m$ )		p
	до лечения	после лечения	
САД, мм рт. ст., в покое	154,2±3,8	134,2±4,5	<0,05
ДАД, мм рт. ст., в покое	96,7±5,3	81,6±3,9	<0,05
ЧСС в покое, мин	72,2±7,3	71,4±8,9	>0,05
Число приступов стенокардии в сутки	3,32±0,28	1,74±0,21	<0,05
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки	4,31±0,32	1,95±0,27	<0,05
Величина пороговой нагрузки, Вт	41,8±3,1	59,7±2,3	<0,05
Общий объем выполненной работы, кГм	1183,4±82,3	1599,2±72,6	<0,05
КДО, см <sup>3</sup>	142,3±10,9	139,3±1,4	>0,05
КСО, см <sup>3</sup>	59,2±5,7	54,1±3,9	>0,05
УО, см <sup>3</sup>	83,1±6,9	85,3±7,8	>0,05
ФВ, %	58,5±3,8	61,2±4,3	>0,05
Vcf, с <sup>-1</sup>	1,08±0,09	1,12±0,07	>0,05
ОПСС, дин с·см <sup>-5</sup>	1636,6±92,1	1362,1±85,3	<0,05

ма. Следует отметить, что коэффициент «конечный/пиковый» (trough/peak — соотношение между наименьшим снижением САД или ДАД в конце междозового интервала и максимальным его снижением на высоте эффекта препарата) для САД был равен 86,2 %, для ДАД — 86,4 %. Это свидетельство эффективного контроля уровня АД в течение суток у больных с АГ и СД 2-го типа.

На фоне лечения лацидипином наблюдалось значимое урежение приступов стенокардии, существенно снизилась потребность в приеме нитроглицерина. По данным теста с физической нагрузкой на велоэргометре, у больных после 6-недельного лечения лацидипином отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке: достоверно возросла мощность пороговой нагрузки на велоэргометре, общий объем выполненной работы. ЧСС

В целом препарат удовлетворительно переносился больными. У одного больного он был отменен из-за развития отеков. Другие побочные эффекты, такие как головная боль, сердцебиение, не требовали отмены и проходили после корректировки дозы препарата. Не отмечено отрицательного влияния препарата на показатели углеводного обмена.

#### Выводы

1. Лацидипин оказывает достаточный антигипертензивный эффект у больных с мягкой АГ и СД 2-го типа.

2. Лечение лацидипином сопровождается антиангинальным эффектом у больных стенокардией.

3. Лацидипин не оказывает заметного влияния на показатели кардиогемодинамики, удовлетворительно переносится больными.

#### Список литературы

1. Белоусов Ю.Б. Лечение артериальной гипертензии: антагонисты кальция. Рос. мед. журн. 2000; 8, 4 (105): 25–27.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.



3. Маньковский Б.Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. К.: Морион, 2001. 71 с.
4. Клиническая эндокринология; Под ред. Н.Т. Старковой. М.: Медицина, 1991. 512 с.
5. Epstein M. Role of a third generation calcium antagonist in management of hypertension. *Drugs* 1999; 97, Suppl. 1: 1–10.
6. Верткин А.А., Тополенский А.В. Лацидипин — представитель третьего поколения антагонистов кальция. *Кардиология* 2002; 42, 2: 100–103.
7. Белоусов Ю.Б., Мусеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум, 1993. 398 с.
8. Bonora E., Targher G., Alberiche M. Effect of chronic treatment with lacidipine or lisinopril on intracellular partitioning of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1544–1550.
9. Camici P., Palombo C., Gistri R. Effect of lacidipine on coronary vasodilator reserve in hypertensive patients: a study with positron emission tomography. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 57A.
10. Herbette L.G., Gaviraghi G., Tulenko T. Molecular interaction between lacidipine and biological membranes. *J. Hypertens.* 1993; 11, Suppl. 1: S13–S19.

#### КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛАЦИДИПІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

**Ю.А. Байбакова**

Вивчені особливості клінічних і гемодинамічних ефектів лацидипіну у 23 хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Показано, що лікування препаратом супроводжується достатнім антигіпертензивним та антиангінальним ефектом. Лацидипін не пригнічує скорочувальну функцію міокарда, задовільно переноситься хворими.

**Ключові слова:** лікування лацидипіном, антигіпертензивний ефект, антиангінальний ефект, кардіогемодинаміка.

#### CLINICAL EFFICACY OF LACIDIPINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

**Yu.A. Bajbakova**

The efficacy of lacidipine in patients with mild arterial hypertension and diabetes mellitus type 2-th are studied. We have shown that the use of lacidipine was associated with significant decreased arterial blood pressure, increased exercise tolerance and decreased clinical signs of stable angina. There was no significant negative influences of lacidipine on hemodynamics.

**Key words:** lacidipine, antihypertensive efficacy, antianginal efficacy, cardiohemodynamics.

Поступила 28.03.2003

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СУДИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ

*О.І. Сергієнко*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

Наведені результати вивчення судин слизової оболонки товстої кишки у хворих на неспецифічний виразковий коліт. Характерними мікроскопічними та ультраструктурними ознаками загострення захворювання є розширення судин, потовщення інтими, феномен «сладжу» еритроцитів, дисфункція та дистрофія ендотеліальних клітин. Потовщення інтими, перивенулярний склероз, дисфункція ендотелію свідчать про хронізацію процесу.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, судини, ендотелій.

Етіологія і патогенез неспецифічного виразкового коліту (НВК) не уточнені і нині активно вивчаються. У патогенезі захворювання певне значення надається мікроциркуляторним розладам у стромі товстої кишки. Відкриття здатності ендотеліальних клітин до синтезу оксиду азоту, простагліцину, молекул адгезії, ендотелінів змусило передивитися функціональну значущість судинного ендотелію. Роботи, присвячені вивченню структурного та функціонального стану судин при НВК, носять поодинокий характер [1, 2].

У зв'язку зі сказаним метою даного дослідження було гістологічне та електронно-мікроскопічне вивчення стану судин у біоптатах слизової оболонки товстої кишки (СОТК) хворих на НВК у динаміці лікування.

**Матеріал і методи.** Гістоморфологічні дослідження біопсійних препаратів були проведені у 21 хворого на НВК. Діагноз НВК був верифікований. Біопсію слизової оболонки прямої та сигмоподібної кишок брали при ректоскопії (фіброколоноскопії) одночасно з різних ділянок слизової оболонки. Використано ректоскоп Re-BC-3, колонофіброскоп «Olimpus», електронний мікроскоп EM-125, ультрамікротом УМТП-4. Проводили гістологічний опис зрізів завтовшки 5 мкм. При електронно-мікроскопічному дослідженні (12 біоптатів) зрізи фіксували у 2,5% -вому розчині глутарового альдегіду з подальшою дофіксацією 1% -вим осмієм та заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит).

**Результати та їх обговорення.** Одночасно з розвитком інфільтрату у власній пластинці слизової оболонки при активному НВК спостерігалися зміни у мікроциркуляторному руслі. Відмічена повнокровність вен і артерій підслизового шару та капілярів СОТК. Діаметр судин у хворих в активній фазі був майже удвічі більший, ніж у контролі. Артерії та вени, розташовані у зоні запальної інфільтрації, місцями були оточені лімфоцитами та плазмоцитами.

При електронно-мікроскопічному дослідженні ендотеліального покриву судин визначена різна ультраструктура ендотеліальних клітин.

Найбільш диференційовані й активовані ендотеліоцити містили добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку, мітохондрії, багаточисельні зони комплексу Гольджі з великою кількістю «облямованих» везикул, лізосом. Переважання активованих клітин, набряк ендотеліального покриву визначалися у препаратах хворих з коротким анамнезом та вперше діагностованим НВК (рис. 1, а).

Спостерігалася значне розширення просвіту судин, дистрофічні зміни і часткова десквамація ендотеліоцитів. Витончення клітин може бути наслідком довгострокової активації цитоскелету і виснаження функціональних можливостей ендотеліальної клітини. У цитоплазмі таких ендотеліоцитів утворюються трансцелюлярні канали, які впливають на проникність ендотелію і вважаються однією з причин діapedезних кровотеч і набряку власної пластинки СОТК при НВК [3] (рис. 1, б).

У просвіті судин спостерігалися коагуляти, не зв'язані із стінкою судини (рис. 1, в). Тромби зустрічалися дуже рідко. Вважається, що частіше тромби зустрічаються у судинах, розташованих у дні виразок [1].

У фазі ремісії ступінь розширення судин зменшилася, спостерігалася атрезія деяких з них. Зустрічалися судини з потовщенням інтими і периваскулярним кільцеподібним склерозом. Відмічалася утворення капілярів і дрібних артерій підслизової оболонки з молодими ендотеліоцитами. Клітини відрізнялися світлим ядром, в них майже відсутні лізосоми і везикули. Зустрічалися перицити, які супроводжували активну проліферацію ендотелію (рис. 2). Вважається, що вони можуть бути джерелом фібробластів [3].

Таким чином, в активній фазі НВК виявлені зміни ультраструктурної організації

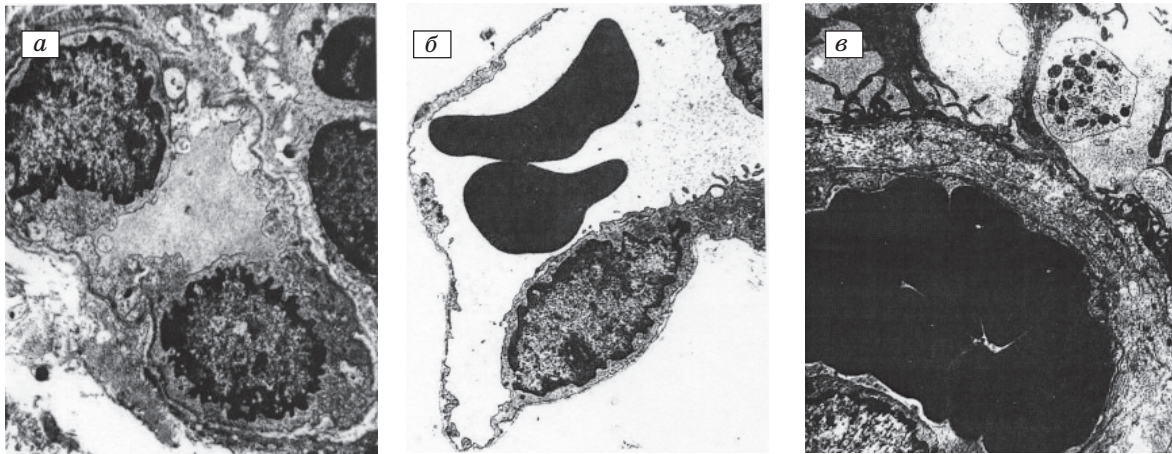


Рис. 1. Електронограма неспецифічного виразкового коліту в активній фазі. Судина, х8000: *a* — активовані ендотеліоцити: маргінальний гіперхроматоз ядра, набряк цитоплазми, збільшена кількість везикул, трансендотеліальні канали; *б* — значне розширення просвіту, витончення і десквамація ендотеліальних клітин, трансендотеліальні канали; *в* — набряк і гіперплазія інтими, синдром «сладжу» еритроцитів, дисплазія сполучної тканини

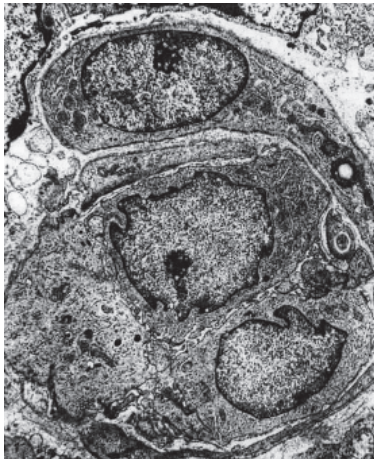


Рис. 2. Електронограма неспецифічного виразкового коліту у фазі ремісії. Відтворення судини, х8000: молоді ендотеліоцити, періцит

ендотеліальних клітин, що свідчать про їх функціональну активність: розширення гранулярної ендоплазматичної сітки, поява двох або більше комплексів Гольджі; збільшення кількості везикул і лізосом. Набряк, дистрофія і десквамація ендотеліальних клітин можуть бути наслідком метаболічних порушень і виснаження їх функціональних можливостей. До повнокровності, розширення судин, феномену «сладжу» еритроцитів, дистрофії ендотеліоцитів можуть приводити різні фактори. У механізмі повнокровності судин певну роль відіграють порушення метаболізму і ацидоз слизової оболонки. Розвитку судинних змін і агрегації еритроцитів сприяє поява вазоактивних речовин, які поглиблюють розлад тканинного метаболізму, викликають ферментативні порушення [1, 2, 4].

Сучасними дослідженнями встановлено, що ендотеліальні клітини мають унікальні функціональні властивості щодо утворення вазоактивних субстанцій, синтез яких спрямований на підтримання цілісності судинної системи. Агоністами підвищеного синтезу речовин ендотелієм при НВК є гістамін, активні форми кисню, ендотоксини, пептидолейкотрієни, цитокіни; продуктами синтезу — адгезивні молекули, вазоконстриктори, вазодилататори та інші фактори. Показано, що основним медіатором, який викликає дилатацію судин, є оксид азоту [1, 2]. У фізіологічних умовах експресія ендотеліоцитами субстанцій з вазорелаксаційною дією супроводжується відновленням рівноваги між судинною стінкою і кровотоком. Зважаючи на відомості про підвищений вміст у активну фазу НВК прозапальних цитокінів, можна припустити, що розширення судин пов'язане з тривалим синтезом оксиду азоту [2]. Така точка зору співпадає з даними про порушення синтезу оксиду азоту при НВК [4].

Аналіз стану судин при неактивному НВК підтверджує їх високу регенераційну здатність. Потовщення інтими дрібних вен, розвиток периваскулярного склерозу є факторами, що уповільнюють регенерацію СОТК, роблять її неповною.

#### Висновки

В активній фазі неспецифічного виразкового коліту мікроскопічні та ультраструктурні зміни стану судин слизової оболонки товстої кишки вбирають розширення судин, потовщення інтими, повнокровність, феномен «сладжу» еритроцитів, дисфункцію і дистрофію ендотеліальних клітин. Потовщення інтими, розвиток перивенулярного склерозу,

дисфункція ендотелію — фактори, що сприяють метаболічним порушенням і хронізації патологічного процесу. Встановлені морфоло-

гічні, мікроциркуляторні та функціональні розлади потребують розробки медикаментозних засобів їх корекції.

#### Список літератури

1. Белоус А.М., Малахов В.А. Клеточные механизмы сосудистой патологии. Журн. Акад. мед. наук Украины 1998; 4, 4: 581–595.
2. Helper D.J., Rex D.K. Role of thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. Digestive Diseases 2000; 18, 3: 161–167.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.С., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
4. Alexander J.S. Nitric oxide exacerbates hydrogen peroxide-mediated endothelial permeability through formation of oxidants. Gastroenterology 1997; 4: 1055.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

*Е.И. Сергиенко*

Представлены результаты изучения сосудов слизистой оболочки толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом. Характерными микроскопическими и ультраструктурными признаками обострения заболевания являются расширение сосудов, утолщение интимы, феномен «сладжа» эритроцитов, дисфункция и дистрофия эндотелиальных клеток. Утолщение интимы, перивенулярный склероз, дисфункция эндотелия свидетельствуют о хронизации процесса.

*Ключевые слова:* неспецифический язвенный колит, сосуды, эндотелий.

#### ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN VESSELS OF COLONIC MUCOUS MEMBRANE IN NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

*E.I. Sergienko*

We presented the results of study the blood vessels of the mucous membrane of the large intestine in patients with nonspecific ulcerative colitis. The characteristic microscopic and ultrastructural sings of acuteness of the disease are expansion of the blood vessels thickening of the intima, erythrocytes sludge phenomenon, dysfunction and dystrophy of the endothelial cells. Thickening of the intima, perivendes sclerosis, dysfunction of the endothelium are evidence of the chronisation of the process.

*Key words:* nonspecific ulcerative colitis, vascular, endothelium.

Поступила 13.03.2003



## ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ДЕТЕЙ ИЗ ЧУКОТКИ, ПРИЕЗЖАЮЩИХ НА ОТДЫХ И ЛЕЧЕНИЕ В КРЫМ

*А.К. Мотрич*

*Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского  
Санаторий «Бригантина» МЗ АР Крым, г. Евпатория*

Показано, что перелет здоровых детей из Чукотки в Крым и их адаптация в условиях санатория «Бригантина» не приводили к изменениям в перекисном окислении липидов и антиоксидантном потенциале. У детей с рецидивирующим бронхитом данные показатели нормализовались в течение адаптационного периода. Степень нормализации существенно увеличивалась под действием пикногена — антиоксиданта с широким спектром действия.

**Ключевые слова:** рецидивирующий бронхит, пикноген, психоэмоциональный стресс.

В последние десятилетия усилиями многих исследователей убедительно доказана роль активации системы свободнорадикального окисления (СРО) и, как следствие, проявления этого процесса — активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в качестве неспецифического патогенетического звена формирования многих патологических процессов в организме. Реакции СРО и ПОЛ, имея универсальный характер, являются показателем устойчивости стационарного состояния структурно-метаболических процессов в организме, влияют на адаптивные процессы и определяют при их нарушении возможность развития патологии. Это свойство обусловлено высокой биологической активностью соединений, образующихся в реакциях СРО и ПОЛ, а также комплексом системных перестроек метаболизма, изменениями характера межклеточных и межсистемных взаимоотношений, потенцируемых ими [1–3]. Стационарный уровень перекисей липидов к нормально метаболизирующих тканях обусловлен взаимосвязанным функционированием систем ферментативного СРО, ПОЛ и эндогенных антиоксидантов. Образующиеся при нормально протекающих метаболических процессах в качестве побочных продуктов активные формы кислорода и жирнокислотные радикалы инактивируются многозвеньевой антиоксидантной системой (АОС). Последняя включает в себя антиоксиданты, локализованные как в гидрофобной мембранной (токоферол), так и в гидрофильной внутриклеточной и внеклеточной среде (тиоловые соединения, селеновые производные, система глутатиона), а также главные группы ферментов — антирадикальный фермент супероксиддисмутаза (СОД), антиперекисный фермент каталаза и главный

сывороточный антиоксидант — фермент церулоплазмин (ЦП). Характерными особенностями функционирования АОС являются однонаправленность ее регулирующего влияния (угнетение СРО и ПОЛ) и серьезность последствий даже кратковременной ее недостаточности, приводящей к повреждению биополимеров и мембран клеток продуктами СРО и ПОЛ.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния процессов ПОЛ и антиокислительного потенциала (АОП) у детей с рецидивирующим бронхитом из Чукотки, приезжающих на лечение в санаторий «Бригантина» (г. Евпатория). В качестве адаптогена изучали влияние пикногена (фирменное название — 6-й элемент) — антиоксиданта широкого спектра действия.

**Материал и методы.** У детей с рецидивирующим бронхитом имеет место нарушение ПОЛ и АОП [4, 5], на это накладывается психоэмоциональное воздействие, связанное с перелетом, пребывание в месте с резко отличающимися географическими координатами, природными условиями, характером питания и др. Для обследования отбирали детей коренных народов Чукотки, разделенных на три группы по 18 чел. в каждой: 1-я — здоровые, приехавшие на отдых; 2-я — дети с рецидивирующим бронхитом, проходящие стандартное лечение в условиях санатория «Бригантина»; 3-я — дети, которые в день вылета из г. Анадырь (Чукотка) начали получать 6-й элемент и продолжали его получать первые две недели по 2 таблетки в день утром и вечером наряду со стандартным лечением. Возраст детей — 7–9 лет, число мальчиков и девочек было одинаковым.

Пикноген (6-й элемент) — экстракт коры приморской сосны, является биологически



активной добавкой фирмы «Цептер» [6]. В одной таблетке содержится 25 мг пикногенола. Препарат относится к наиболее активным антиоксидантам, в его состав входит более 40 биофлавоноидов, молекулы которых имеют различные размеры и специфичность к разным тканям и органам. Кроме того, пикногенол обладает регенерирующей активностью по отношению к другим антиоксидантам, например витаминам С и Е. Кровь для исследования брали из локтевой вены. Первичные продукты — ПОЛ-диеновые конъюгаты и диенкетоны (ДК) определяли по стандартной методике [7]. Вторичные продукты ПОЛ оценивали по концентрации ТБК-активных продуктов и малонового диальдегида в его реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [8]. Ферментативный антиокислительный потенциал — пероксидазная и каталазная активность, активность церулоплазмينا и супероксиддисмутаза (СОД) определяли согласно методикам [8, 9].

Использованы высокоинформативные методы, отражающие реакцию организма на различные стрессовые воздействия.

Исследования проведены на базе Крымского медицинского университета им. С.И. Георгиевского.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что минимальные изменения в состоянии системы ПОЛ и АОП происходят у

здоровых детей (таблица). Показатели через 5 дней адаптации в санатории незначительно отличаются от таковых по окончании 50-дневного отдыха. При этом наблюдается некоторое уменьшение первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Уменьшаются ДК ( $p < 0,1$ ) и ТБК-активные продукты ( $p < 0,25$ ) при незначительном росте каталазной и пероксидазной активности. Адаптационные процессы, происходящие в организме здоровых детей, находящихся на отдыхе, через 5 дней адаптации не затрагивают столь чувствительные системы, как ПОЛ и АОП. Это противоречит имеющимся представлениям о длительном адаптационном периоде и существенных нарушениях в организме ребенка под влиянием психоэмоционального стресса и больших изменений в географической точке проживания.

Исученные показатели у детей с рецидивирующим бронхитом существенно отличаются от таковых у здоровых детей. Воспалительный процесс влияет на уровень состояния ПОЛ и АОП. В крови детей перед вылетом на лечение на фоне высоких концентраций первичных и вторичных продуктов ПОЛ наблюдается низкая активность супероксиддисмутаза, пероксидазы, церулоплазмينا. Через 5 дней адаптации наблюдается благоприятная динамика уменьшения ДК и ТБК-активных продуктов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,5$ ), рост активности

*Некоторые показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей из Чукотки, находящихся на отдыхе и лечении в г. Евпатория ( $M \pm m$ )*

Период времени	ДК, мг/мл	ТБК-активные продукты, мкМ/л эр	СОД, Ед/мг Нв	ПА, мкМ/г Нв с	КА, мМ/г Нв с	ЦП, мг/л
<i>Больные</i>						
Через 5 дней адаптации	1,37±0,12	9,80±0,56	4,37±0,21	3,07±0,31	3,24±0,45	165,0±14,8
По окончании лечения	1,21±0,11	8,99±0,37	4,44±0,22	3,37±0,31	3,87±0,38	158,0±16,3
<i>Здоровые</i>						
В день вылета из Анадыря	2,76±0,27	11,25±0,84	1,53±0,16	2,76±0,28	—	118,0±8,0
Через 5 дней адаптации	2,38±0,27	10,54±0,72	1,69±0,13	3,08±0,30	3,58±0,49	104,0±9,8
По окончании отдыха	1,18±0,21	6,82±0,45	3,9±0,36	3,72±0,34	4,12±0,26	165,0±12,6
<i>Больные, получавшие 6-й элемент со дня вылета</i>						
В день вылета из Анадыря	2,63±0,17	13,46±0,87	1,41±0,13	2,48±0,25	—	107,0±11,4
Через 5 дней адаптации	1,84±0,16	10,61±0,54	2,01±0,10	3,23±0,39	3,40±0,56	155,0±16,0
По окончании лечения	1,19±0,21	6,46±0,67	4,77±0,57	3,30±0,49	4,02±0,37	184,0±19,2

*Примечание:* ДК — диеновые конъюгаты; СОД — супероксиддисмутаза; ПА и КА — пероксидазная и каталазная активность; ЦП — церулоплазмин.

супероксиддисмутазы ( $p < 0,25$ ), пероксидазы ( $p < 0,01$ ). Лечение вызывает существенную нормализацию изученных показателей. Падают показатели ПОЛ ( $p < 0,01$ ) при росте СОД, каталазной и пероксидазной активности ( $p < 0,01$ ) и церулоплазмينا ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности лечения больных детей с рецидивирующим бронхитом в условиях санатория.

Особого внимания заслуживает группа детей, которые со дня вылета из Анадыря и первые две недели пребывания в санатории принимали антиоксидант. У этих детей в первые 5 дней отмечается быстрая положительная динамика изменения показателей ПОЛ и АОП ( $p < 0,01$ ). В процессе дальнейшего стандартного лечения у детей этой группы происходило снижение процессов ПОЛ и повышение АОП.

В группе здоровых детей по прибытии в санаторий и за период отдыха реальных изменений в системе ПОЛ и АОП не отмечено. У детей с рецидивирующим бронхитом за 6 дней с момента вылета из Анадыря и 5 дней адапта-

ции в санатории до начала лечения показатели улучшились, что противоречит имеющимся представлениям об отрицательном воздействии ряда факторов, связанных с перелетом детей из Чукотки в Крым. Возможно, активация психоэмоционального состояния детей оказывает положительное воздействие на организм. Это вызывает нормализацию ряда биохимических процессов, которые под влиянием 6-го элемента — антиоксиданта широкого спектра действия — снижают ПОЛ и активируют АОП.

Таким образом, перелет из Чукотки в Крым здоровых детей и их адаптация в условиях санатория «Бригантина» (г. Евпатория) не вызывают изменений в перекисном окислении липидов и антиокислительном потенциале. У детей с рецидивирующим бронхитом в период адаптации указанные показатели изменяются в сторону нормализации. Степень нормализации существенно возрастает под влиянием 6-го элемента — антиоксиданта широкого спектра действия.

#### Список литературы

1. McCord J.M. Superoxyde production and human disease. *J. Cell Biochem.* 1991; 1: 108–115.
2. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. К.: Здоров'я, 2000. Т. 1. 904 с.
3. Дитячі хвороби. За ред. В.М. Сідельникова, В.В. Бережного. К.: Здоров'я, 1999. 734 с.
4. Вытрищак В.В., Гавриленко И.С., Харитонов М.А., Федоришкин А.А. К вопросу о роли перекисного окисления липидов и состоянии антиоксидантной системы в патогенезе острой пневмонии. *Клин. лаб. диагностика* 1997; 6: 26–27.
5. Варшавский Б.Я., Ельчанинова С.А., Галактионова Л.П. и др. Использование показателей оксидантного и антиоксидантного статуса для лабораторного мониторинга сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. *Клин. лаб. диагностика* 1999; 9: 17.
6. Blazso G., Gaspar R., Gabor M., Ruve H-J. AGE inhibition and hypotensive effect of procyanidin extract from the bark of Pinus pinaster Sol. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 1996; 6: 8–11.
7. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгат в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропановых экстрактов. *Лаб. дело* 1988; 2: 60–64.
8. Сулотов С.Н., Баркова Э.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт Крайнего севера. *Лаб. дело* 1986; 8: 459–463.
9. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16–19.

#### ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНИЙ ПОТЕНЦІАЛ У ДІТЕЙ, ЩО ПРИЇЗДЖАЮТЬ НА ВІДПОЧИНОК І ЛІКУВАННЯ З ЧУКОТКИ ДО КРИМУ

**А.К. Мотрич**

Показано, що переліт здорових дітей з Чукотки до Криму та їх адаптація за умов санаторію не приводив до змін в перекисному окисненні ліпідів і антиоксидантному потенціалі. У дітей з рецидивуючим бронхітом дані показники нормалізувались протягом адаптаційного періоду. Ступінь нормалізації істотно підвищувалась під дією пікногену — антиоксиданта з широким спектром дії.

**Ключові слова:** рецидивуючий бронхіт, пікногенол, психоемоційний стрес.

#### LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF CHILDREN FROM CHUKOTKA COMING FOR REST AND TREATMENT TO CRIMEA

**А.К. Motrich**

The flight of healthy children from Chukotka to Crimea and their adaptation in resort doesn't cause changes in lipid peroxidation and antioxidant potential. In children with recurrent bronchitis the marked indexes change to normal during the adaptation period. The normalization degree increases substantially under the influence of pycnogenol — antioxidant with a wide range of action.

**Key words:** recurrent bronchitis, pycnogenol, psychoemotional stress.

Поступила 26.03.2003

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ «ТРОФЕПАРИН»

*В.А. Рыбак, В.М. Кузнецова*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Изучено антибактериальное и ранозаживляющее действие новой комбинированной мази «Трофепарин» на модели термического и механического повреждения кожи у животных с целью выбора её оптимальной основы. Выявлены выраженные антибактериальные свойства и ранозаживляющая активность комбинированной мази «Трофепарин» на полиэтиленоксидной основе (сплав полиэтиленоксидов 400 и 1500 в соотношении 8:2). **Ключевые слова:** тромбоз, флебит, полиэтиленоксидная основа, антибактериальные свойства, мазь, ожог, рана, лечение.

Проблема механизма развития варикозной болезни обусловлена расстройством кровообращения венозной системы, образованием тромбов, разрастанием соединительной ткани на фоне воспалительного процесса, который возникает по тем же причинам. Острый тромбоз поверхностных вен и язвенно-некротические процессы мягких тканей нижних конечностей составляют более 35–40 % всех тромботических поражений. Поэтому эффективность терапии больных определяется воздействием лекарственных средств на разные звенья патогенеза.

В лечении данной патологии широко используются лекарственные препараты местного применения. Однако, учитывая направленность фармакологического действия составляющих компонентов, целесообразным является создание комбинированных лекарственных форм, в состав которых входили бы вещества, оказывающие потенцированное или пролонгированное действие [1–3].

В последнее время наблюдается тенденция замены вазелина и ланолина водорастворимыми основами, которые обеспечивают достаточное освобождение и всасывание в кожу лекарственных веществ, что приводит к сокращению течения патологического процесса и улучшению трофических нарушений [4–6].

Полиэтиленоксидные основы (ПЭО) обеспечивают принципиально новые свойства мазям. Благодаря высоким гидратирующим способностям ПЭО мази приобретают способность абсорбировать экссудат, а вместе с ним и микробные токсины, продукты распада тканей, а также различные биологически активные вещества [7].

ПЭО-основы обезвоживают микробную клетку, резко снижают ее биологическую активность и патогенные вирулентные свойства микробного возбудителя, его сопротивляе-

мость к различным лекарственным средствам, хорошо наносятся на кожу и равномерно распределяются на поверхности, физиологически индифферентны, хорошо смываются водой и стабильны при хранении.

В НФаУ была разработана новая комбинированная мазь «Трофепарин», в состав которой входит гепарин (10 000 ЕД в 1 г) и метилурацил (0,1 г в 1 г).

Целью данного исследования явилось изучение антибактериального и ранозаживляющего действия комбинированной мази «Трофепарин» на разных мазевых основах и ранозаживляющих свойств при термическом и механическом повреждении.

**Материал и методы.** Исследования были проведены на 60 белых нелинейных крысах массой 140–160 г обоего пола.

*Модель термического ожога* воспроизводили у наркотизированных барбамилом животных на предварительно депилированном участке кожи путем прикосновения нагретой до 200 °С металлической пластинкой диаметром 15 мм на протяжении 15 с [8].

*Модель механического повреждения кожи.* Линейные резаные раны вызывали в асептических условиях при помощи скальпеля. На депилированном участке кожи паравентрально от позвоночника наносили разрез длиной 5 см [9].

После воспроизведения повреждений животные были разделены на 10 групп (по 6 животных в каждой).

Для лечения ожогов и линейных резаных ран у крыс использовали мазь «Трофепарин» на следующей основе:

Группа	Основа мази
1-я	Полиэтиленоксидная
2-я	Эмульсионная
3-я	Проксаноловая
4-я	Гелевая

5-я	Контроль (без лечения)
6-я	Полиэтиленоксидная
7-я	Эмульсионная
8-я	Проксаноловая
9-я	Гелевая
10-я	Контроль (без лечения)

Лечение начинали со 2-го дня эксперимента после образования повреждений кожи у животных. Клинические наблюдения проводили каждый день. Регистрировали состояние повреждений, измеряли размеры заживления и рассчитывали площадь заживления ран по формуле

$$V = \frac{S_{\max} - S_{on}}{S_{on}}$$

где  $V$  — скорость эпителизации;

$S_{\max}$  — максимальная площадь раны (на 2-й день);

$S_{on}$  — площадь раны в день измерения.

С целью установления других механизмов действия новой комбинированной мази «Трофепарин» определяли антимикробные свойства предложенных мазей с использованием различных мазевых основ. Показателем антимикробного действия образцов таких мазей был размер зоны задержки роста тест-микробов, которые образуются в агаровых средах на чашках Петри: в качестве тест-штаммов были золотистый стафилококк (*S. aureus* ATCC 25923); кишечная (*E. coli* ATCC 25922) и сенная (*B. Subtilis* ATCC 6633) палочки; дрожжеподобные грибы (*C. albicans* ATCC 885653).

Полученные результаты обработаны статистическим методом с использованием  $t$ -критерия Стьюдента [10, 11].

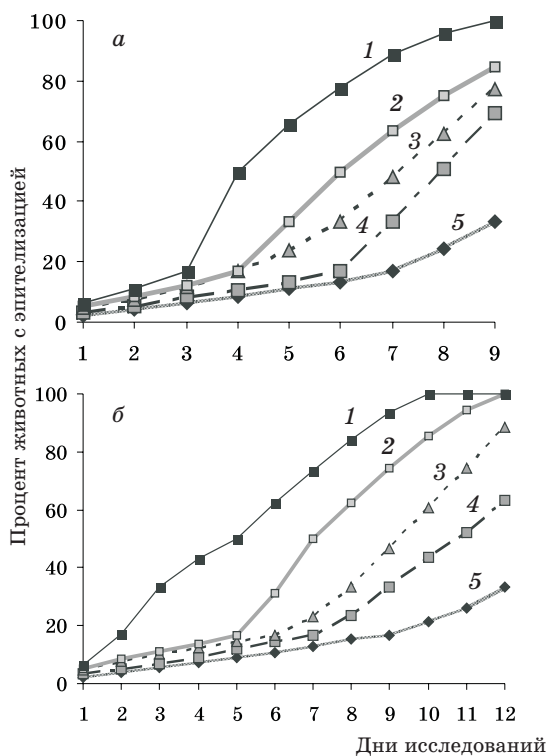
**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что наиболее выраженной антибактериальной активностью обладает исследуемый образец мази на полиэтиленоксидной основе, которая состоит из сплава полиэтиленоксидов 400 и 1500 в соотношении 8 : 2 (таблица). Ему несколько уступает по антибактериальным свойствам образец, представляющий собой комбинацию гепарина и метилурацила с использованием гелевой основы. Незначительные антибактериальные свойства проявила мазь из комбинации гепарина и метилурацила на проксаноловой основе. Мазь на эмуль-

сионной основе не дала антибактериального эффекта (таблица).

На протяжении всего эксперимента гибели животных как в опытных, так и в контрольных группах не отмечалось.

У всех животных опытных групп после нанесения травм образовался ожог с элементами струпа и резаные раны с паравертебрально воспалительными изменениями окружающих тканей.

Согласно полученным данным у животных с ожогом выраженное ранозаживляющее действие проявила мазь «Трофепарин» на полиэтиленоксидной основе (рисунок, а). Об этом свидетельствует ускорение скорости эпителизации и достоверное уменьшение площади



Ранозаживляющее действие мази «Трофепарин» с использованием мазевых основ на модели термического (а) и механического (б) ожога у крыс:

1 — контроль; 2 — проксаноловая основа; 3 — эмульсионная; 4 — гелевая; 5 — полиэтиленоксидная

#### Антимикробная активность мази «Трофепарин» на разных мазевых основах

Мазь на основе	Диаметр зоны задержки роста, мм			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. Subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
Эмульсионной	0	0	0	0
Полиэтиленоксидной	20,10±0,01	21,00±0,02	17,40±0,01	0
Гелевой	15,30±0,01	17,10±0,02	20,20±0,01	15,30±0,01
Проксаноловой	0	17,40±0,01	15,30±0,02	0

Примечание.  $n=6$ ,  $p<0,05$ .



ожога на 4-е сутки експеримента. Мазь «Трофепарин» на гелевой основе способствовала заживлению на 5-е сутки, на эмульсионной основе — на 6-е, на проксаноловой основе — на 7-е, в то время как в контроле — на 9-е сутки.

В лечении резаных ран мазь «Трофепарин» на полиэтиленоксидной основе проявила высокую скорость эпителизации и достоверное заживление ран к 5-му дню эксперимента. У животных, в лечении которых использовали мазь «Трофепарин» на гелевой основе, заживление наблюдалось на 7-й день; на эмульсионной основе — на 8-й день; при использовании мази на проксаноловой основе процессы заживления наступили на 9-й день, в то время как в контрольной группе животных — на 12-е сутки (рисунок, б).

Таким образом, выявленные антибактериальные свойства и ранозаживляющее дейст-

вие Трофепарина расширяют возможности дальнейшего фармакологического изучения новой комбинированной мази на модельной патологии.

#### Выводы

1. Выявленные антибактериальные свойства выявлены у мази «Трофепарин» на полиэтиленоксидной основе (сплав полиэтиленоксидов 400 и 1500 в соотношении 8 : 2); сохраняется антибактериальный эффект мази «Трофепарин» на гелевой и проксаноловой основах, а у мази на эмульсионной основе такой эффект отсутствует.

2. Комбинированная мазь «Трофепарин» на полиэтиленоксидной основе обладает выраженным ранозаживляющим действием на моделях термического и механического повреждения кожи у животных.

#### Список литературы

1. Савельев В.С. Флебология. М., 2001: 438–444.
2. Кириенко А.И., Золотухин И.А. Острый варикотромбофлебит: диагностика, основные принципы лечения и профилактики. Рос. мед. журн. 1999; 7, 13: 600–604.
3. Баяшко А.А., Сысов А.В., Ролевич А.И. Профилактика и лечение послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Вест. хирургии им. И.И. Грекова 1997; 156, 2: 132–136.
4. Ковальов В.М., Дикий І.Л., Чуешов В.І. Розробка складу та дослідження багатоконпонентної мазі антимікробної і протизапальної дії з гексаметилентетраміном. Вісник фармації 2000; 3: 29–32.
5. Загорій Г.В., Чуешова Г.Ю., Рубан О.А., Чуешов В.І. Фізико-хімічні дослідження мазі для лікування тромбофлебіту. Вісник фармації 2002; 2: 26–29.
6. Ляпунов Н.А., Безуглая О.П. Виробництво м'яких лікарських форм в Україні. Ліки України 1997; 2: 22–25.
7. Перцев И.М., Беркало Н.Н., Гуторов С.А., Постольник В.В. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике. Вісник фармації 2002; 2: 7–10.
8. Яковлева Л.В., Ткачова О.В. Дослідження ранозагоюючої дії мазі «Ліповіт» на моделі опікових ран. Вісник фармації 2002; 2: 117–121.
9. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. К., 2001: 289–290.
10. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000: 308–315.
11. Пасичный Д.А. Метод измерения площади и оценки эффективности лечения ран. Междунар. мед. журн. 2001; 7, 3: 117–120.

#### ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА РАНОЗАГОЮЮЧОЇ ДІЇ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН»

**В.А. Рибак, В.М. Кузнєцова**

Вивчена антибактеріальна і ранозагоююча дія нової комбінованої мазі «Трофепарин» на моделі термічного та механічного пошкодження шкіри у тварин з метою встановлення її оптимальної основи. Виявлено виражені антибактеріальні властивості та високу ранозагоюючу активність комбінованої мазі «Трофепарин» на поліетиленоксидній основі (сплав поліетиленоксидів 400 та 1500 у співвідношенні 8 : 2).

**Ключові слова:** тромбофлебіт, поліетиленоксидна основа, антибактеріальні властивості, мазь, опік, рана, лікування.

#### PHARMACOLOGICAL LEARNING ANTIBACTERIAL AND WOUND REPAIR OF OPERATION OF NEW COMBINED UNGUENTUM «TROFEPARIN»

**V.A. Rybak, V.M. Kuznetsova**

It was investigated antibacterial and wound repair of operation on model of thermal and mechanical damage of a skin for animal with the purpose of choice of an optimal bottom for new combined unguentum «Trofeparin». The expressed antibacterial properties and high activity of wound repair combined unguentum «Trofeparin» on polyethilenoxide (400 and 1500) to a bottom in the ratio 8 : 2 are detected.

**Key words:** thrombophlebitis, polyethilenoxide-bottom, antibacterial properties, unguentum, combustion, wound, treatment.

Поступила 02.06.2003



## ВЛИЯНИЕ ЭТОКСИЛАТОВ АЛКИЛФЕНОЛОВ И ЭПОКСИДСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛОВ НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ОПЫТА

*Л.Г. Шаповал, Н.А. Ващук, И.В. Завгородний, В.Н. Зовский*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Рассмотрены общие закономерности влияния этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов на состояние антиоксидантной системы и окислительно-восстановительные процессы в животном организме. Показано, что сложные смеси в определенных условиях могут повышать катаболические процессы и активировать анаэробный путь генерации АТФ как реакцию на тканевую гипоксию и энергетический голод.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, пероксидное окисление, свободные радикалы.

Интенсивная деятельность человека на современном этапе развития науки и техники привела к появлению в биосфере громадных масс химических, токсических веществ, обладающих разной биологической активностью. Возник значительный разрыв между химическим потенциалом планеты и возможностями человека и биосферы воспринимать действие этого потенциала с достаточной эффективностью и без серьезных последствий. По мнению многих авторов [1–3], большое количество химических соединений способны модулировать радиобиологические эффекты, обладают мембранотропным действием, вызывают в организме свободнорадикальную патологию, подавляют гуморальный и клеточный иммунитет, оказывают мутагенное, гонадотропное и эмбриотропное влияние. Это в полной степени относится и к ряду этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов марки «Лапроксида», которые широко используются в различных отраслях народного хозяйства как эмульгаторы, флотореагенты, антикоррозийные вещества, тормозные и гидравлические жидкости, моющие средства и др. Интерес к этим группам веществ обусловлен большим объемом производства и расширением контакта населения с ними в производстве и быту. В литературе нет сведений о потенциальной опасности и биологической активности данных соединений для теплокровных животных. В связи с этим актуальным является изучение влияния новых групп ксенобиотиков на метаболические и обменные процессы, обоснование прогноза их потенциальной опаснос-

ти для человека и окружающей среды, что и определило цель настоящего исследования. Изучали влияние этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов на состояние антиоксидантной системы (АОС) и окислительно-восстановительные процессы (ОВП) экспериментальных животных в условиях подострого опыта.

**Материал и методы.** Эксперименты выполнены на половозрелых белых крысах массой 200–220 г в количестве 12–15 шт., которым перорально с помощью металлического зонда вводили водные растворы веществ в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Продолжительность внутрижелудочного введения ксенобиотиков составляла 1,5 мес. Контрольную группу составили крысы такой же массы в таком же количестве.

Состояние АОС и ОВП в динамике наблюдения оценивали в соответствии с работами [4, 5]. Объектами исследований являлись этоксилаты алкилфенолов АФМ 9-10 (0,3), АФМ 9-12 и эпоксидсодержащий полиоксипропиленполиол «Лапроксид» 303 (Л-303).

Исследования проводили на отечественном приборе ХЛМЦ1-01. Объектами исследования служила нативная кровь, разведенная физиологическим раствором в 100 раз, а также гомогенаты внутренних органов (печень, почки, надпочечники, селезенка, головной мозг, сердце). Интенсивность биохемилюминесценции (БХЛ) индуцировали 0,5%-ным раствором перекиси водорода. Результаты оценивали по интенсивности и кинетике протекания реакции свечения после добавления индуктента.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали результаты экспериментов, интенсивность БХЛ цельной крови, сыворотки и гомогенатов органов животных, подвергавшихся воздействию этоксилами алкилфенолов и лапроксидами в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>, повышалась по сравнению с контролем (табл. 1).

Исследования показали, что этоксилаты алкилфенолов и лапроксидами в определенных дозах способны снижать в организме содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина. По мнению авторов [7], одним из ведущих патогенетических факторов снижения содержания элементов белой и красной крови в случае

Таблица 1. Влияние этоксилатов алкилфенолов и полиоксипропиленполиолов «Лапроксида» в дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> на интенсивность биофлуоресценции органов и тканей белых крыс в подостром опыте, (M±m) имп/с

Орган, ткань	Контроль	Л-303	АФМ 9-10 (0,3)	АФМ 9-12 СН
Печень	836,1±27,0	1243,4±32,6	1267,8±35,4	1193,4±120,0
Почки	660,3±29,0	1162,5±24,8	1056,3±42,1	985,2±37,4
Сердце	780,0±34,2	998,3±18,6	975,3±27,5	960,8±31,8
Надпочечники	480,4±33,1	845,7±36,5	810,6±23,2	830,5±18,9
Селезенка	390,3±41,2	610,7±21,8	630,5±30,7	643,5±21,6
Головной мозг	375,2±49,3	624,6±22,7	605,7±33,8	638,7±40,4
Кровь	434,0±36,2	836,7±26,3	815,9±21,6	830,5±36,4

Примечание. Здесь и в табл. 2  $p < 0,05$ ; достоверно в сравнении с контролем.

Хемилюминограммы опытных и контрольных животных отличались по интенсивности свечения и кинетике протекания реакции. Рассматривая хемилюминесценцию как отражение интенсивности процесса ПОЛ в организме, следует отметить, что под влиянием исследуемых соединений изменялось стабильное соотношение продуктов СРО липидов и АОС.

Сложные смеси детергентов и лапроксида стимулировали СРО и ПОЛ. Добавление в анализируемые объекты цистеина (в количестве 2 мг на пробу) приводило к снижению интенсивности свечения крови и гомогенатов внутренних органов. По мнению авторов [1–7], это указывает на прямую связь усиления интенсивности БХЛ с развитием свободно-радикальной патологии.

воздействия ксенобиотиков на организм следует считать накопление в организме экспериментальных животных перекисей, гидроперекисей и свободных радикалов, нарушающих стабильность плазматических мембран.

В работе [8] была показана большая роль серасодержащих соединений в разрушении липидных перекисей. Важная роль в этих превращениях принадлежит SH-группам, глутатиону, витамину С, гаптоглобину.

Установленные нами изменения в динамике содержания антиокислителей в органах и тканях показали, что под воздействием лапроксида и сложных смесей детергентов в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> в крови снижалось содержание SH-групп, глутатиона, гаптоглобина и активность глутатионпероксидазы (табл. 2).

Таблица 2. Влияние модифицированных этоксилатов алкилфенолов и лапроксида в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> на антиоксидантную систему и окислительно-восстановительные процессы белых крыс в подостром опыте (M±m)

Показатель	Контроль	АФМ 9-10 (0,3)	АФ 9-12 СН	Л-303
Гаптоглобин сыворотке крови, г/л	1,86±0,17	1,15±0,14	1,27±0,18	1,30±0,20
Глутатионпероксидаза, ммоль/мин в 1 л эр. массы	58,31±2,24	41,20±1,18	38,62±2,14	43,73±2,30
МДГ, мкмоль НАДН <sub>2</sub> /мин/л	46,71±3,15	59,34±2,60	62,52±3,50	57,41±1,85
СДГ, МЕ мл/мин	0,146±0,009	0,242±0,015	0,268±0,012	0,274±0,018
ИЗО-ЦДГ, ЕД/л	4,35±0,22	7,38±0,30	8,26±0,33	7,65±0,26
ЛДГ, моль ч/л	5,20±0,16	8,30±0,26	9,25±0,34	8,73±0,40
Альдолаза, моль/л	0,79±0,03	0,98±0,04	0,95±0,03	0,97±0,05
Аденилатциклаза, моль/л	3,50±0,19	5,86±0,25	6,10±0,32	4,98±0,20
Лейцинаминопептидаза, моль/л	60,50±2,73	78,60±1,85	82,30±2,16	81,40±3,45

Результаты исследований показали, что модифицированные этоксилаты алкилфенолов и лапроксиды оказывали сходное влияние на АОС и ОВП. Характерным для них являлась стимуляция свободнорадикального ПОЛ, накопление перекисей, гидроперекисей, свободных радикалов и снижение активности АОС, что подтверждалось исследованиями фосфолипидного состава мембран эритроцитов, лимфоцитов, спленоцитов, гепатоцитов, изучением микросомального окисления, процессов биоэнергетики, определением содержания биоантиокислителей, усилением БХЛ гомогенатов внутренних органов и тканей, усилением катаболических процессов над анаболическими, сопровождающихся тканевой гипоксией и энергетическим голодом, установленных нами ранее [3, 5, 7].

Содержание витамина С в надпочечниках к концу подострого опыта под воздействием соединений в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> достоверно повышалось и в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> снижалось (табл. 2). Повышение в организме содержания витамина С под влиянием веществ на первых этапах воздействия связано с усилением его синтеза и может трактоваться как защитно-компенсаторная реакция на вредное воздействие ксенобиотиков. В случае продолжения влияния вредного агента на организм биосинтез витамина С не может обеспечить повышенную потребность, что и вызывает уменьшение уровня аскорбиновой кислоты в органах и тканях [2, 3, 5].

Экспериментально доказано влияние биоантиокислителей на активность мембранных липидозависимых ферментов, накопление в мембранах гидроперекисей, свободных радикалов и перекисей [4, 8]. В этой связи нами дополнительно проведено исследование ряда биохимических показателей, отражающих со-

стояние АОС и ОВП: активность глутатионпероксидазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), альдолазы, изоцитратдегидрогеназы (изо-ЦДГ), аденилатциклазы, лейцинаминопептидазы (ЛАП) и содержание гаптоглобина в сыворотке крови.

Исследования показали, что модифицированные этоксилаты алкилфенолов и лапроксиды в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> снижали активность глутатионпероксидазы, содержание гаптоглобина в сыворотке крови и существенно повышали активность аденилатциклазы, альдолазы, ЛАП МДГ, СДГ, изо-ЦДГ и ЛДГ (табл. 2). Результаты свидетельствуют, что сложные смеси в указанных условиях могут повышать катаболические процессы и активировать анаэробный путь генерации АТФ как реакцию на тканевую гипоксию и энергетический голод, который возникает в условиях субтоксического воздействия на организм ксенобиотиков.

Таким образом, модифицированные этоксилаты алкилфенолов и лапроксиды оказывают сходное влияние на окислительно-восстановительные процессы и антиоксидантную систему. Характерным для них является стимуляция свободнорадикального перекисного окисления липидов, накопление перекисей, гидроперекисей, свободных радикалов, истощение антиоксидантной системы, что подтверждается исследованиями фосфолипидного состава мембран эритроцитов, лимфоцитов, спленоцитов, гепатоцитов, изучением микросомального окисления, процессов биоэнергетики, определением содержания биоантиокислителей, усилением биофлуоресценции гомогенатов внутренних органов и тканей, усилением катаболических процессов над анаболическими, сопровождающихся тканевой гипоксией и энергетическим голодом.

### Список литературы

1. Жуков В.И., Резуненко Ю.К., Зайцева О.В. Тормозные и гидравлические жидкости: гигиенические аспекты охраны окружающей и производственной среды. Харьков, 1999. 255 с.
2. Цыганенко А.Я., Щербань Н.Г., Пивень В.И. и др. Эпоксидсодержащие гликоли. Медико-экологические проблемы охраны здоровья населения и водных экосистем. Белгород, 2001. 145 с.
3. Цыганенко А.Я., Шаповал Л.Г., Зовский В.Н. Эколого-гигиеническая характеристика детергентов на основе алкилфенолов, изононилфенолов и вторичных спиртовых фракций С10–20 как загрязнителей водоемов. Белгород, 2001. 176 с.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.
5. Цыганенко А.Я., Щербань Н.Г., Бондаренко Л.А. и др. Методические основы регламентации сложных смесей: триэтаноламиновых солей алкилфосфатов и алкилполифосфатов в воде водоемов. Белгород, 2001. 178 с.
6. Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и др. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза. Харьков, РИП «Оригинал», 1997. 254 с.
7. Жуков В.И., Мясоедов В.В., Козин Ю.И. и др. Детергенты — модуляторы радиомиметических эффектов. Белгород, 2000. 374 с.
8. Бурлакова Е.Б. Роль антиокислителей в физико-химических процессах регулирования размножения клеток. Физико-химические основы авторегуляции в клетках. М., 1968: 213–221.

**ВПЛИВ ЕТОКСИЛАТІВ АЛКІЛФЕНОЛІВ І ЕПОКСИДВМІСНИХ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНПОЛІОЛІВ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ОКИСНО-ВІДНОВНІ ПРОЦЕСИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ПІДГОСТРОГО ДОСЛІДУ**

*Л.Г. Шаповал, М.А. Ващук, І.В. Завгородній, В.Н. Зовський*

Розглянуто загальні закономірності впливу етоксилатів алкілфенолів і епоксидвмісних поліоксипропіленполіолів на стан антиоксидантної системи і окисно-відновні процеси в організмі тварин. Показано, що складні суміші в зазначених умовах можуть підвищувати катаболічні процеси і активувати анаеробний хід генерації АТФ як реакцію на тканеву гіпоксію та енергетичний голод.

**Ключові слова:** *ксенобіотики, пероксидне окиснення, вільні радикали.*

**ALKYLPHENOLS ETOXYLATES AND EPOXIDES-CONTAINING POLYOXYPROPYLENEPOLYOLS INFLUENCE ON THE ANTIOXIDANT SYSTEM AND OXIDATION-REDUCTION PROCESSES IN THE ANIMAL ORGANISM UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS**

*L.G. Shapoval, N.A. Vashuk, I.V. Zavgordniy, V.N. Zovskiy*

Common regularities of alkylphenols etoxylates and epoxides-containing polyoxypropylenepolyols influence on the antioxidant system and oxidation-reduction processes in the animal organism are considered. It is shown that complex mixtures under certain conditions can increase catabolic processes and activate anaerobic ATP generation as the response on the tissue hypoxia and lack of energy.

**Key words:** *xenobiotics, peroxide oxidation, free radicals.*

*Поступила 02.11.2003*

## СОДЕРЖАНИЕ БИОЭЛЕМЕНТОВ В ТКАНЯХ ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

*А.Е. Кутиков*

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

Изучена динамика содержания макро- и микроэлементов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) в тканях белых крыс линии Вистар в возрасте 3 и 6 мес под влиянием стресса, сформированного путем электрокожного раздражения. Установлено, что в обеих возрастных группах стресс, вероятно, снижает содержание макро- и микроэлементов в сердце, повышает содержание микроэлементов в сыворотке крови и вызывает разнонаправленные изменения в печени и легких. Более выраженная, также разнонаправленная динамика биоэлементов наблюдалась в тканях мозга обеих групп животных.

**Ключевые слова:** эмоциональный стресс, биоэлементы, головной мозг.

Стресс, являясь неспецифической реакцией организма, влияет на самые различные его структуры и функции, перестраивая и изменяя их. Одной из наиболее распространенных форм стресса является эмоциональный стресс, приводящий к изменениям нейрофизиологической регуляции различных функций [1, 2]. Важная роль в этих процессах принадлежит биоэлементам, которые являются неотъемлемым фактором нервной регуляции метаболических процессов организма, размножения, роста, старения и т. д. [2–5]. Однако, несмотря на важность вопроса, исследования, посвященные этой теме, немногочисленны.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния эмоционального стресса на динамику содержания макро- и микроэлементов в различных тканях у животных 3- и 6-месячного возраста.

**Материал и методы.** Опыты проводили на белых крысах линии Вистар. Известно, что есть определённые различия в стрессовых реакциях, связанные с полом, согласно которым у самок более низкая и менее продолжитель-

ная реактивность на стресс [6]. В связи с этим в качестве объекта исследования были выбраны самцы массой 180–200 и 270–320 г, что соответствует 3- и 6-месячному возрасту животных. Животные в возрасте 3 мес находятся в периоде полового созревания (пубертатный возраст), а в возрасте 6 мес являются взрослыми (молодой половозрелый возраст). Такие возрастные группы были выбраны с целью сравнения степени влияния эмоционального стресса (ЭС) на взрослых, уже сформировавшихся животных и на животных пубертатного возраста, характеризующегося неустойчивостью и физиологической незрелостью ряда функциональных систем организма.

Исследовали группу интактных животных и группу животных после хронического ЭС, по 10–15 в каждой. ЭС создавали путём болевого электрокожного раздражения животного, помещённого в камеру, на пол которой при замыкании контактов подавался электрический ток надпороговой величины. Пороги чувствительности определяли индивидуально в зависимости от типа нервной системы живот-

*Таблица 1. Содержание биоэлементов в тканях (мг/кг сырого веса) и сыворотке крови в возрасте 3*

Ткань	К		Na		Ca
	3 мес	6 мес	3 мес	6 мес	3 мес
Кора	87,64±1,36	80,97±5,20 <sup>#</sup>	80,93±2,22	69,46±3,08 <sup>@</sup>	1,49±0,12
Гипоталамус	87,05±2,51	102,6±5,2 <sup>@</sup>	78,19±3,92	118,02±8,01 <sup>@</sup>	2,49±0,07
Сыворотка крови	4,19±0,16	4,34±0,19	134,50±2,97	136,40±1,82	2,23±0,11
Печень	136,00±2,66	141,60±3,68 <sup>@</sup>	77,31±2,87	85,99±4,46	0,154±0,003
Сердце	137,20±2,42	135,10±3,07	94,73±1,59	93,83±1,37	2,48±0,09
Почки	145,20±8,41	153,57±4,89 <sup>*</sup>	94,78±2,95	106,00±2,05 <sup>@</sup>	1,290±0,045
Селезёнка	161,70±2,86	146,60±2,86 <sup>@</sup>	101,40±5,10	100,50±2,61	2,70±0,06
Лёгкие	133,40±1,56	139,60±2,10 <sup>@</sup>	93,71±4,16	94,66±1,71	2,32±0,04

<sup>\*</sup>p<0,05; <sup>#</sup>p<0,01; <sup>@</sup>p<0,001.



ного. ЭС формировали в течение 15–17 дней через день по схеме: 10 мин по 30 с нанесения раздражения с интервалом 1–2 мин. Интервал между раздражениями выбирали по вероятностной схеме для предупреждения формирования реакции «стресс–ожидания». Опыты проводили в одно и то же время суток, с регистрацией степени выраженности эмоциональной реактивности по голосовым реакциям, судорожным реакциям и количеству дефекаций.

Содержание биоэлементов определяли в тканях головного мозга — новой коре и гипоталамусе, основных структурах, регулирующих эмоционально-вегетативную реактивность, а также в сыворотке крови, ткани печени, сердца, лёгких и почек с целью обнаружения изменений функционального состояния различных систем организма при ЭС. Содержание калия и натрия определяли методом пламенной фотометрии; кальция, магния, цинка, меди — методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии [7], ферментативную активность медьсодержащего фермента церулоплазмينا — методом Ревина в модификации С.В. Бестужева [8].

Полученные данные обработали методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** У интактных животных не выявлено достоверной разницы между возрастными группами по содержанию биоэлементов в сыворотке крови (табл. 1). Достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокое содержание всех биоэлементов (кроме магния) обнаружено в гипоталамусе половозрелых животных, кальция и меди — в неокортексе, кальция и магния — в сердце, почках, селезёнке и лёгких, натрия — в печени и почках. Содержание меди в сердце, селезёнке и лёгких у половозрелых животных было достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем у животных пубертатного возраста.

(ммоль/л — для К, Na, Ca, Mg; мкмоль/л — для Zn и Cu) интактных животных и 6 мес ( $M \pm m$ )

6 мес.	Mg		Zn		Cu	
	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.
1,82±0,09 <sup>#</sup>	1,27±0,04	1,29±0,059	1,39±0,091	1,19±0,15 <sup>#</sup>	1,90±0,04	1,99±0,14*
2,79±0,17 <sup>@</sup>	1,61±0,07	1,69±0,16	1,50±0,083	1,80±0,21 <sup>#</sup>	1,70±0,10	2,87±0,25 <sup>@</sup>
2,19±0,18	0,97±0,05	0,94±0,07	27,44±0,51	26,97±0,62	20,22±0,58	19,49±0,96*
0,146±0,003 <sup>@</sup>	1,71±0,06	1,77±0,05*	1,68±0,04	1,72±0,08	0,39±0,02	0,39±0,01
2,53±0,04 <sup>@</sup>	1,83±0,05	1,90±0,03 <sup>#</sup>	1,25±0,06	1,44±0,06 <sup>@</sup>	0,41±0,015	0,35±0,02 <sup>@</sup>
1,41±0,07 <sup>@</sup>	1,98±0,10	2,36±0,10 <sup>@</sup>	2,60±0,17	2,13±0,11 <sup>@</sup>	0,29±0,01	0,29±0,02
2,86±0,07 <sup>@</sup>	1,90±0,08	2,60±0,05 <sup>@</sup>	1,82±0,08	1,65±0,05 <sup>@</sup>	0,32±0,02	0,21±0,02 <sup>@</sup>
3,05±0,09 <sup>@</sup>	1,65±0,33	1,80±0,068 <sup>#</sup>	1,96±0,065	2,06±0,09*	0,42±0,02	0,30±0,01 <sup>@</sup>

В процессе формирования хронического ЭС у животных пубертатного возраста отмечалась более высокая степень эмоционально-вегетативной и особенно судорожной реактивности. При этом на динамику содержания биоэлементов в различных органах и тканях у животных обеих возрастных групп ЭС оказал неоднозначное влияние (табл. 2): в сыворотке крови животных обоих возрастов содержание микроэлементов повышалось ( $p < 0,001$ ), за исключением цинка в группе половозрелых животных. Что касается макроэлементов, то отмечался избыток калия у животных пубертатного возраста и снижение уровня натрия у половозрелых животных.

В тканях сердца в обеих возрастных группах наблюдали достоверное снижение ( $p < 0,01–0,001$ ) содержания почти всех биоэлементов. Неизменным остался только уровень меди у половозрелых животных, у них же было отмечено и повышение содержания калия. Аналогичные изменения происходили в тканях почек, где, однако, содержание меди было неизменным у животных пубертатного возраста.

Реакцией печени на ЭС у животных обеих групп было достоверное снижение содержания в её тканях магния и меди ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня калия и натрия отмечалось у 6-месячных животных и повышение уровня натрия — у 3-месячных животных. В лёгких наиболее значимым в обеих возрастных группах было снижение уровня магния и цинка, а в группе животных пубертатного возраста — повышение уровня калия и меди.

Разнонаправленные изменения содержания микро- и макроэлементов под воздействием ЭС наблюдали в тканях головного мозга. В коре больших полушарий 3-месячных животных отмечено снижение ( $p < 0,001$ ) уровня калия, натрия, кальция, магния, меди при неизменном уровне цинка; у 6-месячных животных — снижение уровня цинка и меди,

Таблиця 2. Содержание биоэлементов в тканях (мг/кг сырого веса) и сыворотке крови животных в возрасте

Ткань	К		Na		Ca
	инт.	стресс	инт.	стресс	инт.
	<i>3-месячные</i>				
Кора	87,64±1,36	78,07±5,62 <sup>@</sup>	80,93±2,20	61,52±4,27 <sup>@</sup>	1,49±0,12
Гипоталамус	87,05±2,51	93,87±3,50 <sup>@</sup>	78,19±3,92	83,85±4,09*	2,49±0,07
Сыворотка крови	4,19±0,16	4,34±0,13*	134,5±2,97	132,9±4,49	2,23±0,11
Печень	136,01±2,66	138,99±4,63	77,31±2,87	163,75±2,63 <sup>@</sup>	0,154±0,003
Сердце	137,2±2,42	126,58±3,20 <sup>@</sup>	94,73±1,59	70,76±1,39 <sup>@</sup>	2,48±0,085
Почки	145,2±8,41	113,39±4,08 <sup>@</sup>	94,78±2,95	86,75±3,87 <sup>@</sup>	1,29±0,045
Лёгкие	133,4±1,56	136,4±3,32 <sup>@</sup>	93,71±4,16	94,2±4,72	2,32±0,04
	<i>6-месячные</i>				
Кора	80,97±5,20	99,36±4,04 <sup>@</sup>	69,46±3,08	86,87±3,30	1,82±0,09
Гипоталамус	102,6±5,2	102,1±7,37	118,0±8,01	100,8±9,90 <sup>#</sup>	2,79±0,17
Сыворотка крови	4,34±0,19	4,20±0,22	136,4±1,82	132,6±4,24*	2,19±0,18
Печень	141,6±3,68	119,3±4,15 <sup>@</sup>	85,99±4,46	76,18±3,40 <sup>@</sup>	0,146±0,003
Сердце	135,1±3,07	142,2±3,13 <sup>@</sup>	93,83±1,37	89,8±1,32 <sup>@</sup>	2,53±0,03
Почки	153,4±4,89	134,2±4,56 <sup>@</sup>	106,0±2,05	92,72±5,69 <sup>@</sup>	1,41±0,07
Лёгкие	139,6±2,10	136,0±4,81	94,66±1,71	84,37±6,27 <sup>@</sup>	3,05±0,09

\*p&lt;0,05; #p&lt;0,01; @p&lt;0,001.

повышение содержания калия и натрия при неизменном уровне кальция. В гипоталамусе у животных пубертатного возраста отмечено увеличение содержания калия, натрия и цинка и уменьшение кальция и магния при неизменном уровне меди, в то время как у половозрелых животных содержание натрия, цинка, кальция и меди повышалось, а калия и магния — не изменялось ( $p < 0,01 - 0,001$ ).

Микроэлементы, как известно, являются важнейшим компонентом в регуляции функций организма, в процессах нервной возбудимости, проводимости, гормонального и нейромедиаторного обмена, регуляции внутриклеточного гомеостаза [9, 10]. Изменения содержания биоэлементов в тканях мозга играют важную роль и в активности медиаторных систем гипоталамуса, о чём свидетельствуют исследования калийстимулирующего высвобождения некоторых медиаторов при стрессе [11]. Поэтому более выраженное перераспределение микро- и макроэлементов в тканях мозга, в частности между корой и гипоталамусом, по сравнению с другими тканями при формировании ЭС свидетельствует о влиянии ЭС в первую очередь на нейрофизиологические механизмы регуляции многих систем организма, изменяя их функциональное состояние, общую активность и, следовательно, организацию целостных поведенческих реакций животных.

Таким образом, приведенные данные отражают сложные перераспределения макро- и микроэлементов под влиянием ЭС во всех исследуемых тканях животных как пубертатного, так и половозрелого возраста, что сопровождается перестройкой функционального состояния фактически всех систем организма. Особенно это касается центральной регуляции общей активности, в том числе и адаптивных процессов при повторяющемся воздействии стрессогенного фактора, что коррелирует с наиболее интенсивными изменениями содержания и перераспределением калия, натрия, кальция и магния в тканях головного мозга животных обеих возрастных групп, причём более выражены эти изменения у 3-месячных животных. Соответственно наблюдается также и широкий спектр изменений поведенческих реакций, степени выраженности эмоциональной и вегетативной реактивности, судорожных эквивалентов, различных в зависимости от возраста. Показано также, что двухвалентные катионы, в частности  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , защищают эритроциты от лизиса при действии гиперосмотического стресса [12]. Имеются данные о возрастных различиях в гипоталамической регуляции функций коры надпочечников при стрессе [13].

Исходя из полученных данных и сведений литературы, можно говорить о различной ди-

(ммоль/л — для К, Na, Ca, Mg; мкмоль/л — для Zn и Cu) интактных и стрессированных 3 мес и 6 мес ( $M \pm m$ )

стресс	Mg		Zn		Cu	
	инт.	стресс	инт.	стресс	инт.	стресс
1,28±0,01 <sup>®</sup>	1,27±0,04	0,98±0,05 <sup>®</sup>	1,39±0,091	1,22±0,21	1,90±0,04	1,65±0,01 <sup>®</sup>
1,37±0,09 <sup>®</sup>	1,61±0,07	1,10±0,11 <sup>®</sup>	1,50±0,083	1,77±0,22 <sup>#</sup>	1,70±0,10	1,75±0,18
2,66±0,14 <sup>®</sup>	0,97±0,05	1,15±0,10 <sup>®</sup>	27,44±0,51	30,01±1,21 <sup>®</sup>	20,22±0,58	26,59±1,23 <sup>®</sup>
0,12±0,003 <sup>®</sup>	1,71±0,06	1,28±0,02 <sup>®</sup>	1,68±0,04	1,68±0,085	0,39±0,02	0,30±0,04 <sup>®</sup>
1,70±0,04 <sup>®</sup>	1,83±0,05	1,48±0,09 <sup>®</sup>	1,25±0,06	1,14±0,08 <sup>#</sup>	0,41±0,015	0,38±0,02 <sup>#</sup>
0,92±0,05 <sup>®</sup>	1,98±0,10	1,66±0,09 <sup>®</sup>	2,60±0,17	1,01±0,08 <sup>®</sup>	0,29±0,01	0,28±0,02
2,35±0,13	1,65±0,03	1,35±0,02 <sup>®</sup>	1,96±0,065	1,85±0,07 <sup>#</sup>	0,42±0,022	0,48±0,02 <sup>®</sup>
2,38±0,19	1,29±0,059	1,35±0,05*	1,19±0,15	1,02±0,09*	1,99±0,14	1,74±0,14 <sup>#</sup>
2,10±0,11 <sup>®</sup>	1,69±0,16	1,47±0,09	1,80±0,21	1,14±0,66 <sup>®</sup>	2,87±0,25	1,89±0,32 <sup>®</sup>
2,67±0,17 <sup>®</sup>	0,94±0,07	1,125±0,08 <sup>®</sup>	26,97±0,62	27,41±0,70	19,49±0,96	27,99±1,26 <sup>®</sup>
0,149±0,012	1,77±0,05	1,43±0,11 <sup>®</sup>	1,72±0,08	1,44±0,92	0,39±0,01	0,24±0,01 <sup>®</sup>
2,41±0,07 <sup>®</sup>	1,90±0,03	1,78±0,04 <sup>®</sup>	1,44±0,06	1,04±0,16 <sup>®</sup>	0,35±0,02	0,37±0,02
1,13±0,068 <sup>®</sup>	2,36±0,10	2,16±0,12 <sup>#</sup>	2,13±0,11	1,81±0,27 <sup>#</sup>	0,29±0,02	0,26±0,02 <sup>#</sup>
3,41±0,29 <sup>#</sup>	1,80±0,07	1,70±0,14 <sup>#</sup>	2,06±0,09	1,58±0,21 <sup>®</sup>	0,30±0,01	0,30±0,01

намике содержания биоэлементов у животных разного возраста под действием стресса, что, в частности, может способствовать повышению судорожной готовности животных пубертатного возраста с проявлениями судорожной реактивности, которая рассматривается как приспособительная в условиях действия стрессовых и повреждающих факторов [14]. Наблюдаемые качественные и количественные различия в перераспределении биоэлементов у 3-месячных животных происходят интенсивнее и разнообразнее, чем у животных в возрасте 6 месяцев. Сопоставляя их с более выраженными полиморфными поведенческими реакциями у животных 3-месячного возраста, можно расценивать их, с одной стороны, как отражение большей уязвимости систем регуляции (в первую очередь церебральных) в пубертатном возрасте, а с другой — как свидетельство более широкого спектра их реактивности, большей пластичности механизмов нервной регуляции и, следовательно, больших адаптационных возможностей, по сравнению с половозрелыми животными.

#### Выводы

1. Эмоциональный стресс вызывает изменения содержания биоэлементов во всех исследуемых тканях как у животных пубертатного возраста, так и у половозрелых.

2. Наиболее выраженные изменения содержания биоэлементов под влиянием эмоционального стресса наблюдаются в тканях мозга животных обеих групп и характеризуются снижением уровня основной части микроэлементов в коре и повышением их уровня в гипоталамусе у животных пубертатного возраста и противоположной динамикой у половозрелых животных.

3. В сыворотке крови животных пубертатного возраста наблюдается повышение уровня почти всех биоэлементов, тогда как у половозрелых отмечается повышение уровня лишь некоторых микроэлементов и снижение уровня натрия.

4. У половозрелых животных под влиянием эмоционального стресса отмечено снижение содержания всех биоэлементов в печени, почках и сердце, тогда как у животных пубертатного возраста — только в почках и сердце, в печени же достоверно снижалось содержание только кальция, магния и меди.

5. Большая изменчивость содержания биоэлементов в тканях мозга и сердца животных пубертатного возраста свидетельствует о лабильности и большей пластичности их нейрогуморальной регуляции, что даёт им более широкие адаптационные возможности по сравнению с половозрелыми животными.

## Список літератури

1. *Ведяев Ф.П., Воробьёва Т.М.* Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 136 с.
2. *Кучеренко А.О.* Свободнорадикальные процессы в крови и слюне людей при эмоциональном напряжении. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 1998. 23 с.
3. *Судаков К.В., Юматов Е.А.* Эмоциональный стресс в современной жизни, М.: Медицина, 1991. 127 с.
4. *Machlin L.* Handbook of Vitamins. 2nd ed. N.Y. and Basel: Marcel Dekker Inc, 1991: 99–144.
5. Нейрохимия. Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1979. 271 с.
6. *Zukowska-Grojec Z., Schen G.H.* Cardiovascular neuropeptide G and adrenergic responses in stress are sexually differentiated. *Physiol. and Behav.* 1991; 49, 4: 771–777.
7. *Прайс В.* Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. М.: Мир, 1976. 355 с.
8. *Колб В.Г., Камышиников В.С.* Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. 365 с.
9. *Бондаренко В.А., Зовский В.Н., Никишкова И.Н., Кутиков А.Е.* Влияние охлаждения на содержание биоэлементов в тканях животных половозрелого и пубертатного возраста. *Проблемы криобиологии* 1999; 4: 42–47.
10. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1999. 350 с.
11. *Зарецкий Д.В., Каленикова Е.И., Ливанова Л.М. и др.* Активность моноэргических систем гипоталамуса крыс при остром стрессе после хронического стрессирования. *Журн. высш. нерв. деят.* 1999; 49, 2: 313–320.
12. *Орлова Н.В., Шпакова Н.М.* Действие двухвалентных катионов на чувствительность эритроцитов к гиперосмотическому стрессу и холодовому шоку. *Проблемы криобиологии* 1998; 1: 30–35.
13. *Бажанова Е.Д., Черниговская Е.В., Данилова О.А.* Гипоталамическая регуляция функций коры надпочечников у старых и молодых крыс. *Журн. эволюц. биохимии и физиологии* 1998; 34, 2: 233–239.
14. *Бакуменко Л.П., Кутиков О.С., Нікішкова І.М.* Судомна активність як реакція на стресогенний фактор. *Укр. вісник психоневрол.* 1996; 4, 5: 397–399.

## ВМІСТ БІОЕЛЕМЕНТІВ У ТКАНИНАХ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ В УМОВАХ СТРЕСУ

*О.Є. Кутиков*

Вивчали динаміку вмісту макро- і мікроелементів ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) у тканинах білих щурів лінії Вістар віком 3 і 6 міс під впливом стресу, що формувався шляхом електрошкірного подразнення. Встановлено, що в обох вікових групах стрес вірогідно знижує вміст макро- і мікроелементів у серці, підвищує вміст мікроелементів у сироватці крові і викликає різноспрямовані зміни у печінці та легенях. Найбільш виражена, також різноспрямована динаміка біоелементів спостерігалася в тканинах мозку обох груп тварин.

**Ключові слова:** емоційний стрес, біоелементи, головний мозок.

## CONTENTS OF THE BIOELEMENTS IN TISSUES OF ANIMALS OF DIFFERENT AGES UNDER STRESS CONDITIONS

*A.E. Kutikov*

The dynamics of contents of the bioelements ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) were investigated in brain tissues of Wistar male rats of age of 3 and 6 months under conditions of a emotional stress formed with electrical skin irritation. In both age groups the stress decreased reliably contents of the macro- and microelements in the heart tissue and increased contents of the microelements in the serum. In the liver and lungs the changes were of different character. The most distinct and also multiplex changes of bioelement levels were observed in the brain tissue in both groups of animals.

**Key words:** emotional stress, bioelements, brain.

Поступила 30.06.2003

## СТРОЕНИЕ НАДКОСТНИЦЫ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИМ ТИМОГЕНА

С.А. Кащенко

*Луганский государственный медицинский университет*

Приведены результаты морфометрического анализа надкостницы большеберцовой кости неполовозрелых, половозрелых и старых лабораторных крыс в разные сроки после введения тимогена. Показано, что введение тимогена приводит к увеличению общей ширины надкостницы у крыс неполовозрелого возраста, связанного с увеличением толщины её камбиального слоя. Введение тимогена животным старческого возраста способствует улучшению васкуляризации периоста.

**Ключевые слова:** надкостница, кости, тимоген.

Согласно современным данным тимус является эндокринной железой и органом иммунной защиты. В нем формируются Т-лимфоциты, эффекторные клетки, которые обеспечивают клеточный иммунитет животных организмов и способствуют развитию и проявлению гуморального иммунитета [1]. Вместе с тем в этом органе продуцируются гормональные вещества, которые не только стимулируют образование Т-лимфоцитов, но и воздействуют на функцию многих органов животных. К настоящему времени накоплен обширный фактический материал, указывающий на существование тесной связи между иммунной и костной системами [2–6].

Многочисленными исследованиями предыдущих лет показана эффективность применения препаратов, воздействующих на иммунитет, при лечении больных с травмами или переломами костей скелета [7, 8] и остеомиелитом [9, 10].

Морфологические данные о надкостнице крыс немногочисленны [11], а сравнительные гистологические исследования этой структуры в возрастном аспекте при стимуляции иммунного статуса организма до настоящего времени никем не изучались.

В этой связи целью настоящей работы послужило проведение морфометрического анализа надкостницы белых крыс в разные промежутки времени после применения иммуностимулятора тимогена.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 180 белых крысах-самцах трёх возрастных групп с исходной массой тела 30–40, 120–150 и 220–250 г. Тимоген вводили внутривенно в дозе 1 мкг/кг массы тела в течение 10 дней. Выбранная доза препарата эквивалентна дозировке, применяемой в клинической практике [12].

Условия проведения эксперимента и содержания животных соответствовали принятым

нормам. После завершения опыта крыс декапитировали под эфирным наркозом, забор материала производили в одно и то же время суток через 7, 15, 30, 90 и 180 дней после введения препарата. Каждую группу составляли 6 особей. Контролем служили животные, которым вводили изотонический раствор хлористого натрия в эквивалентных объёмах. Большеберцовые кости освобождали от мягких тканей и фиксировали в 10% -ном растворе нейтрального формалина, затем декальцинировали в 5% -ном растворе азотной кислоты. Материал обрабатывали по общепринятой для гистологического исследования методике, изготавливали срезы толщиной 10 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, тионин-пикриновой кислотой. Надкостницу изучали на уровне проксимального метафиза и середины диафиза большеберцовой кости. Морфометрический анализ изображений объектов проводили с помощью аппаратно-программного комплекса, включающего цифровой фотоаппарат «Olympus C 5050 Z», микроскоп «Olympus VX 41», фотоадаптер, плату цифровой кодировки видеосигналов и компьютер. Измеряли общую толщину надкостницы и её слоёв, определяли линейные размеры и площадь остеобластов и их предшественников, плотность расположения клеток на площади 1 мм<sup>2</sup> в камбиальном и волокнистом слоях периоста.

**Результаты и их обсуждение.** У неполовозрелых крыс ширина периоста более значительна, чем у животных последующих возрастных групп. В области проксимального метафиза наружный слой надкостницы рыхлый. По мере приближения к диафизу он приобретает характерную структуру фиброзной оболочки. Изменяется количественное соотношение клеток и фибриллярных структур, несколько изменяется и форма клеток. Клетки волокнистого слоя периоста имеют упло-

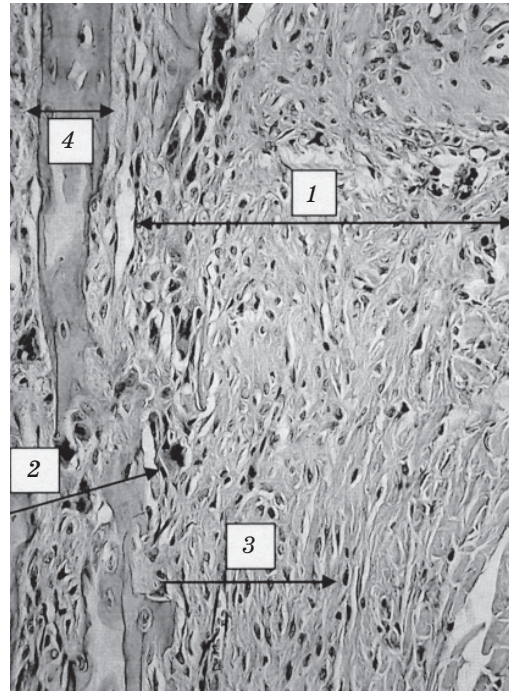


щільну, веретенувидну форму, їх плотність на площі  $1 \text{ мм}^2$  становить  $(6,17 \pm 0,36) \times 10^{-3}$ . Морфометричні параметри кліток наступні: площа —  $(24,7 \pm 1,22) \text{ мкм}^2$ , окружність —  $(29,19 \pm 1,84) \text{ мкм}$ , максимальний радіус —  $(5,21 \pm 0,4) \text{ мкм}$ , мінімальний радіус —  $(1,39 \pm 0,03) \text{ мкм}$ . Клітки в препараті розташовані на відстані 7–12 мкм одні від інших.

В камбіальному шарі періоста знаходяться остеобласти і їх предшественники. Після введення тимогена кількість остеобластів в надкостниці тварин збільшується. Відомо, що періост містить камбіальні клітки, які здатні при сприятливих умовах диференціюватися в зрілі остеобласти. Морфологічний процес диференціювання остеогенних кліток виражається в збільшенні їх розмірів, округленні, зменшенні ядерно-цитоплазматичного відношення, зсуві ядра до одного з полюсів клітки, накопленні органелл, забезпечують біосинтез білків і полісахаридів в основному речовині кістки. Диференціювання зовнішніх типичних остеобластів з їх предшественників в надкостниці свідчить про активність кісткообразувальних процесів у ростущого організму. На  $1 \text{ мм}^2$  в камбіальному шарі періоста підопитних тварин розташовано  $(12,08 \pm 0,86) \times 10^{-3}$  остеобластів і їх предшественників. Остеобласти мають наступні морфометричні параметри: площа —  $(31,12 \pm 1,24) \text{ мкм}^2$ , окружність —  $(33,12 \pm 1,76) \text{ мкм}$ , максимальний радіус —  $(5,28 \pm 0,4) \text{ мкм}$ , мінімальний радіус —  $(4,19 \pm 0,14) \text{ мкм}$ . Звичайно в препараті вони знаходяться на відстані 5–8 мкм одні від інших.

Крім названих клітинних елементів, на межі з кістковим матриксом зустрічаються остеокласти (рис. 1). Відмінною особливістю цих кліток є те, що їх контури мають чіткі межі. В місці контакту з кісткою їх плазмолемма має каёмчатий край. За кольором і інтенсивністю забарвлення остеокласти відрізняються від міжклітинного речовини періоста і дуже схожі з основною речовиною утворюваної кісткової тканини. Розміри і форма цих кліток варіюються. Середні морфометричні параметри остеокластів наступні: площа досягає  $(361,49 \pm 8,21) \text{ мкм}^2$ , периметр —  $(178,52 \pm 4,48) \text{ мкм}$ , максимальний радіус —  $(16,36 \pm 1,79) \text{ мкм}$ , мінімальний радіус —  $(2,56 \pm 0,04) \text{ мкм}$ . Частіше зустрічаються остеокласти, які мають удлинёну форму, з витягнутими ядрами. Поява остеокластів в надкостниці пов'язана з процесами перебудови ростущої кістки. Загальна ширина надкостниці у неповнозрілих тварин підопит-

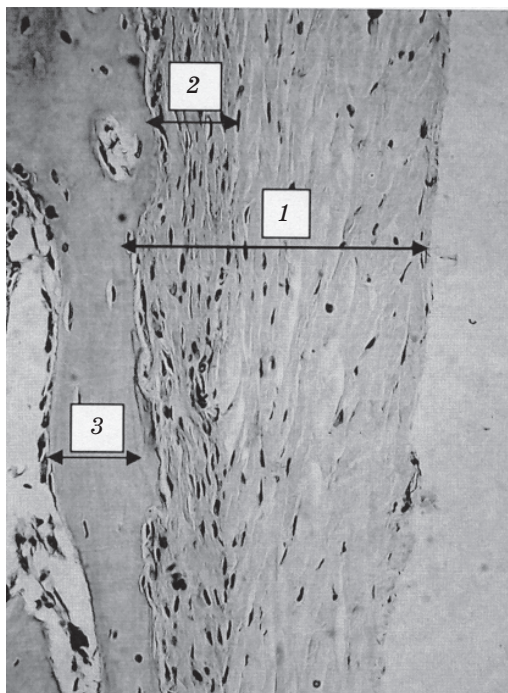
ної групи на 4,15 і 6,14 % перевищала контрольний показник на 30-й і 90-й дні експерименту. Товщина камбіального шару надкостниці була більшою у підопитних тварин з 15-х по 90-й дні спостереження.



Надкостниця лабораторних мишей неповнозрілого віку в області метафіза великого березового кістки через 90 днів після введення тимогена. Гематоксилін і еозин:  
1 — надкостниця; 2 — остеокласт; 3 — камбіальний шар надкостниці; 4 — кістка

У тварин репродуктивного віку надкостниця тонше і щільніше порівняно з надкостницею неповнозрілих мишей (рис. 2). Її зовнішній шар містить удлинёні, веретенувидні клітки і пучки колагенових волокон. Щільність розташування кліток у підопитних тварин на площі  $1 \text{ мм}^2$  становить  $(5,67 \pm 0,25) \times 10^{-3}$ , що перевищує контроль на 7,14 %. Морфометричні параметри цих кліток наступні: площа —  $(21,43 \pm 1,08) \text{ мкм}^2$ , окружність —  $(25,12 \pm 1,02) \text{ мкм}$ , максимальний радіус —  $(4,76 \pm 0,4) \text{ мкм}$ , мінімальний радіус —  $(1,04 \pm 0,04) \text{ мкм}$ . В внутрішньому шарі надкостниці клітки мають наступні параметри: площа —  $(21,43 \pm 1,08) \text{ мкм}^2$ , окружність —  $(25,12 \pm 1,02) \text{ мкм}$ , максимальний радіус —  $(4,76 \pm 0,04) \text{ мкм}$ , мінімальний радіус —  $(1,04 \pm 0,04) \text{ мкм}$ . Внутрішній шар надкостниці в області проксимального метафіза великого березового кістки складається переважно з двох — п'яти рядів ущільнених остеобластів. Звичайно ці клітки знаходяться на відстані 7–10 мкм одні від інших. Однак таке рас-

положение отмечается не на всём протяжении периоста бедренной кости. Встречаются участки, где клетки расположены в 5–7 рядов на расстоянии 5–9 мкм друг от друга. Средние размеры остеобластов в этих участках следую-

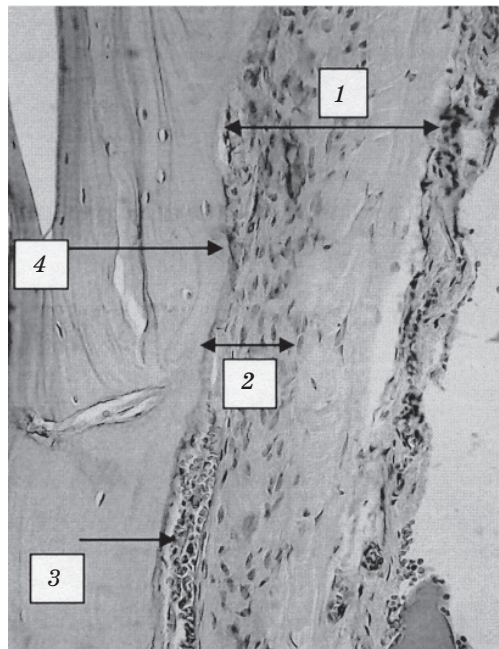


Надкостница лабораторных крыс половозрелого возраста в области метафиза большеберцовой кости через 90 суток после введения тимогена. Гематоксилин и эозин:  
1 — надкостница; 2 — камбиальный слой надкостницы; 3 — кость

щие: площадь —  $(25,32 \pm 1,17)$  мкм<sup>2</sup>, окружность —  $(26,26 \pm 1,32)$  мкм, максимальный радиус —  $(4,76 \pm 0,4)$  мкм, минимальный радиус —  $(3,79 \pm 0,32)$  мкм. В разных отделах наружного слоя надкостницы направление волокон различное. Отдельные пучки волокон переходят из одного слоя в другой, связывая их между собой. Кроме пучков коллагеновых волокон в периосте взрослых животных содержатся эластические волокна, имеющие разную толщину. Общая ширина надкостницы у животных этой подопытной группы существенно не отличалась от таковой в контроле, вместе с тем с 15-х по 90-е сутки наблюдения отмечалось увеличение толщины камбиального слоя у подопытных крыс на 5–7 %.

В обычных условиях у животных старческого возраста количество клеток во внутреннем камбиальном слое надкостницы постепенно уменьшается. Зрелые остеобласты почти полностью исчезают, и остаются лишь отдельные недифференцированные камбиальные клетки, однако они не полностью утрачивают способность к пролиферации и дифференци-

ровке. В условиях введения животным тимогена камбиальные элементы начинают размножаться и дифференцироваться, давая начало поколениям новых остеобластов. Это приводит к тому, что на препаратах этой группы животных можно наблюдать увеличение клеточных рядов в камбиальном слое надкостницы при общем уменьшении её ширины, что характерно для этого возрастного периода (рис. 3). У животных данной возрастной группы отмечалось увеличение количества кровеносных капилляров и присутствие единичных остеокластов.



Надкостница лабораторных крыс старческого возраста в области метафиза большеберцовой кости через 90 суток после введения тимогена. Гематоксилин и эозин:  
1 — надкостница; 2 — камбиальный слой надкостницы; 3 — кровеносные капилляры; 4 — кость

Клеточный состав наружного слоя надкостницы не отличается по своим морфометрическим характеристикам от сравниваемых параметров предыдущей возрастной группы. Клетки внутреннего слоя надкостницы располагаются на расстоянии 5–11 мкм друг от друга. Их линейные размеры меньше, чем у животных репродуктивного и неполовозрелого возрастов. Уменьшается и плотность их расположения на площади 1 мм<sup>2</sup>. Общая ширина надкостницы у подопытных и контрольных крыс данного возрастного периода была одинакова.

При введении тимогена подопытным крысам внутривенно в дозе 1 мкг/кг массы тела в течение 10 дней выявляется: а) увеличение общей ширины надкостницы за счёт камбиального слоя у животных неполовозрелого

возраста; б) увеличение плотности расположения остеобlastов на площади 1 мм<sup>2</sup> у крыс неполовозрелого и репродуктивного возрастов; в) улучшение васкуляризации периоста у животных старческого возраста.

В дальнейшем планируется провести морфометрический анализ надкостницы при введении животным циклоферона в эксперименте.

### Список литературы

1. Ярилин А.А., Беляков И.М. Тимус как орган эндокринной системы. Иммунология 1996; 1: 4–10.
2. Базарный В.В., Макарова Е.Б., Осипенко А.В. Функциональная активность мононуклеарных клеток крови при регенерации костной ткани. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1994; СХVII, 1: 104–105.
3. Бутенко Г.М., Поворожнюк В.В., Лабунец И.Ф. и др. Влияние пептидных факторов тимуса и эпифиза на структурно-функциональное состояние костной ткани при старении: экспериментально-клиническое исследование. Проблемы остеологии 2001; 4, 3: 4–10.
4. Кащенко С.А. Особенности роста и химического состава костей крыс неполовозрелого возраста после тимэктомии: Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. Київ–Луганськ–Харків, 2003; 1 (47): 21–28.
5. Ковешников В.Г., Процайло М.Д., Батурина В.В. Нарушения развития скелета при иммунодефицитных состояниях: Закономерности морфогенеза опорных структур позвоночника и конечностей на различных этапах онтогенеза. Ярославль, 1986: 46–50.
6. Ляшев Ю.Д. Опиоидные пептиды как регуляторы функциональной активности макрофагов при переломах костей. Иммунология 2002; 3: 170–171.
7. Аскалонов А.А., Гордиенко С.М., Воронков С.Ф. Влияние иммуностимуляции на репаративный остеогенез. Ортопедия и травматология 1983; 8: 32–34.
8. Малова Н.Г., Попов О.И. Особенности репаративного остеогенеза при иммунокоррекции препаратом тимогеном в условиях интоксикации пестицидами. Врач. практика 2001; 1: 93–94.
9. Астахова В.С. Принципи імунокоригуючої терапії хворих на остеомієліт. Остеомієліт: Посібник з актуальних проблем кістково-гнійної хірургії та методів консервативного лікування; 2-ге вид. І.П. Вершигора, Г.В. Гайко, М.П. Грицай та ін. К., 1999: 358–372.
10. Дехтяренко Н.А. Иммуный статус и иммунокоррекция в комплексном лечении больных посттравматическим остеомиелитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1996. 24 с.
11. Мажуга П.М., Домашевская Е.И. Развитие и структура надкостницы у наземных позвоночных. К.: Наук. думка, 1990. 116 с.
12. Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С. Клинические аспекты иммунофармакологии. Одесса, 1993: 163–165.

### БУДОВА ОКІСТЯ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ЇМ ТИМОГЕНУ

*С.А. Кащенко*

Наведено результати морфометричного аналізу окістя великогомілкової кістки нестатевозрілих, статевозрілих і старих щурів у різні строки після введення їм тимогену. Встановлено, що введення тимогену призводить до збільшення загальної ширини окістя у щурів нестатевозрілого віку, пов'язаного зі збільшенням ширини її камбіального шару. Введення тимогену тваринам похилого віку сприяє поліпшенню васкуляризації окістя.

**Ключові слова:** окістя, кістка, тимоген.

### PERIOSTEUM STRUCTURE OF TIBIA BONES OF WHITE RATS AFTER INTRODUCTION BY HIM THYMOGENUM

*S.A. Kashchenko*

The results morphometric analysis periosteum tibia bones preadolescent, pubertal and old laboratory rats in different terms after introduction thymogenum are resulted. It is shown, that introduction thymogenum results to increase of the general width periosteum at rats preadolescent the age connected with increase of its thickness cambial of a layer. Introduction of thymogenum to animals of senile age promotes improvement of vascularization of the periosteum.

**Key words:** periosteum, bones, thymogenum.

Поступила 04.11.2003



## АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОК ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЭКСПРЕСС-ТЕСТОВ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*Н.В. Древаль, Т.Ю. Щеголева, В.Г. Колесников,  
Э.Н. Будьянская, Л.Ф. Зюбанова, Л.Г. Евтушенко*

*Институт радиопизики и электроники им. А.Я. Усикова НАН Украины, г. Харьков  
ГП «Харьковский НИИ гигиены труда и профзаболеваний»*

Проведен анализ молекулярных механизмов функционирования комплекса АЦС и цитоскелета эритроцитов и тромбоцитов методом КВЧ-диэлектрометрии. Показана возможность его использования для разработки экспресс-тестов при проведении популяционных исследований. Это поможет при анализе влияния на здоровье работающего человека психосоциальных, производственных факторов и техногенного загрязнения среды. Предложенные тесты могут быть использованы в мониторинге слежения за здоровьем человека.  
**Ключевые слова:** аденилатциклазная система, эритроциты, тромбоциты, адаптация, КВЧ-диэлектрометрия.

Неблагоприятные производственные факторы, техногенное загрязнение среды, образ жизни, психосоциальные условия могут быть причинами возникновения различного рода сердечно-сосудистой патологии. Комплекс исследований, проведенных в НИИ терапии АМН Украины (г. Харьков) [1–3] и ХГМУ [4–7], показал возможность анализа на клеточном уровне молекулярных механизмов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония [8], ишемическая болезнь сердца и кардиомиопатия [9–11]. В ходе исследований изучались различные регулирующие системы клеток — аденилатциклазная система (АЦС), комплексы различных рецепторов с цитоскелетом, системы ионного транспорта, с использованием метода КВЧ-диэлектрометрии. Анализ клеточных ответов методом КВЧ-диэлектрометрии при проведении скрининга биорегуляторов позволяет устанавливать системы связи макромолекулярных компонентов в живой клетке в условиях ее максимальной жизнеспособности.

АЦС представлена во всех клетках высших и низших организмов и является одной из ведущих систем, реализующих стресс на клеточном уровне. Ее структура консервативна и достаточно хорошо изучена [12]. Бета-адренорецепторный компонент АЦС-кардиомиоцитов имеет подобное строение с таковым в эритроцитах и тромбоцитах [13], поэтому многие процессы развития сердечно-сосудистой патологии изучают на клетках крови. Стимуляция бета-адренорецепторов клеток крови приводит к включению сложного комплекса

процессов, который представляет собой ансамбль взаимодействующих между собой макромолекул, осуществляющий передачу сигналов по пути, опосредованному G-белками [14]. Традиционно используемый тест на функцию АЦС по содержанию цАМФ является интегральным конечным показателем функционирования многих молекулярных механизмов. Одним из важнейших механизмов регуляции АЦС является цитоскелет, элементы которого связаны с G-белками, бета-рецепторами и аденилатциклазой [3, 15].

Целью настоящей работы явилось изучение индивидуальных отличий в реакции ключевых звеньев этой системы регуляции на здоровых лицах.

Использование модели АЦС в комплексе с цитоскелетом позволило обнаружить существенные различия на клеточном уровне в системах регуляции эритроцитов и тромбоцитов, на основании которых можно судить о факторах риска возникновения сердечно-сосудистой патологии [16], о поведенческих признаках [17] и адаптивных возможностях организма [7, 8] в популяции практически здоровых людей. Методом КВЧ-диэлектрометрии проведен анализ молекулярных механизмов функционирования комплекса АЦС и цитоскелета эритроцитов и тромбоцитов для разработки экспресс-тестов, которые могут быть использованы в мониторинге слежения за здоровьем человека при проведении популяционных исследований для объективизации и анализа влияния на здоровье человека факторов производства, а также социальных и экологических факторов.

**Матеріал і методи.** Исследования проведенные на крови 39 практически здоровых мужчин в возрасте 20–21 года. При моделировании трансмембранной передачи сигнала в эритроцитах и тромбоцитах использованы неселективный стимулятор  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов — адреналин, модулятор клеточного ответа — простагландин  $E_2$  (ПГЕ<sub>2</sub>), стероидный гормон дексаметазон, который является стимулятором рецепторов цитоскелета [1, 3, 4]. Для анализа клеточных ответов на стимуляцию рецепторов специфическими регуляторами был использован метод КВЧ-диэлектротометрии, диэлектротометрии в области дисперсии свободной волны.

Измерения проводили на частоте 37,7 ГГц. Измеряемыми величинами являлись изменения параметров стоячей волны при внесении образца в волновод: смещение минимума стоячей волны —  $\Delta L$  и ширина удвоенного минимума —  $\Delta X$  ( $\Delta L$  — пропорционально  $\Delta \epsilon'$ ,  $\Delta X$  —  $\Delta \epsilon''$  в использованном диапазоне толщин образцов). Точность относительных измерений составляет 1 % по  $\epsilon'$  и 3 % по  $\epsilon''$ . Объем измерительной ячейки — 0,005 мл, время измерения — 2 мин.

Математическая обработка проведена при доверительной вероятности  $p=0,95$ .

**Результаты исследований.** Построены диаграммы клеточных ответов при гормональной стимуляции эритроцитов и тромбоцитов адреналином, дексаметазоном и модуляции функции бета-адренорецепторов ПГЕ<sub>2</sub>. На рис. 1 представлены типичные для здорового человека диаграммы эритроцитов и тромбоцитов. Несмотря на то, что на эритроцитах и тромбоцитах содержится разное количество  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, при стимуляции адреналином и ПГЕ<sub>2</sub> наблюдаются подобные эффекты.

По данным КВЧ-диэлектротометрии, в эритроцитах и тромбоцитах здоровых лиц имеет место полная защита  $\beta$ -адренорецептора ПГЕ<sub>2</sub> от действия адреналина, что совпадает с известным его действием *in vivo* [18]. Как показал детальный анализ этого механизма в эритроцитах [1], защита не является блокадой центра связывания. ПГЕ<sub>2</sub> меняет при связывании конформацию  $\beta$ -адренорецепторов таким образом, что их сродство к адреналину понижается. Происходит модификация  $\beta$ -адренорецептора через независимый центр связывания этого модулятора на  $\beta$ -адренорецепторе или, возможно, через отдельный рецептор для ПГЕ<sub>2</sub>, тесно связанный с ним [3].

Различия в организации цитоскелета эритроцитов и тромбоцитов [19] приводят к тому, что клеточные ответы эритроцитов на стимуляцию гормонами происходят в противофазе ответам тромбоцитов (рис. 1). В ряде

случаев регистрировали эффекты неполной защиты адренорецепторов ПГЕ<sub>2</sub> и даже ее отсутствия как в эритроцитах (рис. 2, а), так и в тромбоцитах (рис. 2, б).

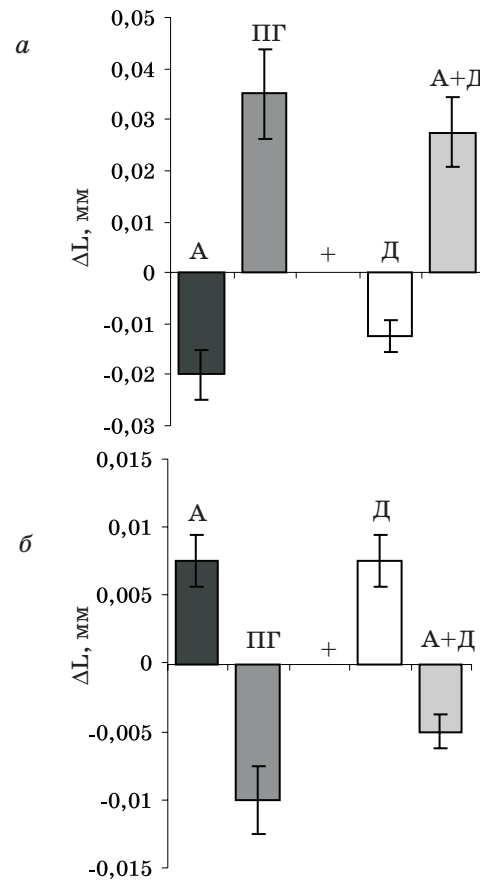


Рис. 1. Диаграмма клеточных ответов эритроцитов (а) и тромбоцитов (б) в результате стимуляции адреналином (А), простагландином (ПГ), дексаметазоном (Д), (А+Д) и (А+ПГ) у здоровых лиц

На основании анализа полученных данных можно предположить, что отсутствие эффектов защиты может быть связано с развитием пограничной гипертонии, так как подобное отмечено при гипертонической болезни. Для гипертонической болезни II стадии эти эффекты приняты в качестве теста для дифференциации различных групп больных, отличающихся клиническими признаками течения болезни [2]. Дополнительный анализ показал возможность использования полученных результатов при выборе пути терапевтического воздействия у больных различных групп, а также возможность индивидуализации доз  $\beta$ -блокаторов в лечении этих больных [3].

Но возможны и другие причины таких отличий. В ряде случаев эффект отсутствия защиты  $\beta$ -адренорецепторов ПГЕ<sub>2</sub> наблюдался



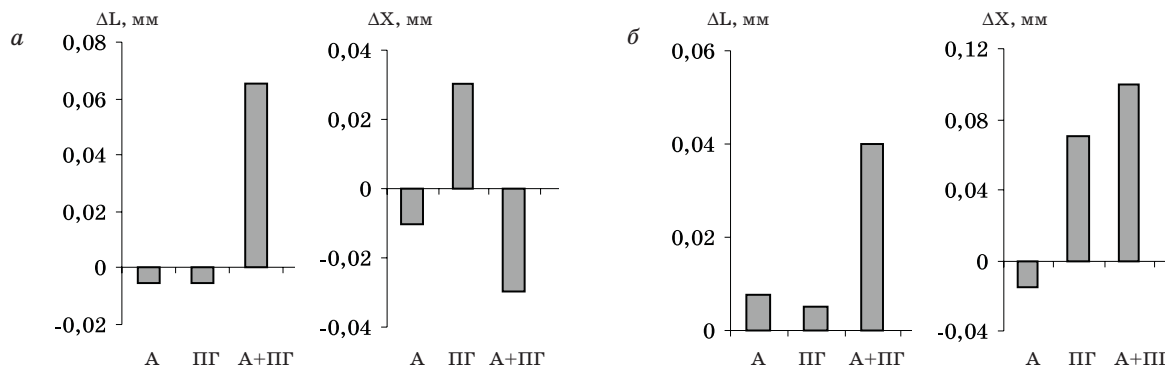


Рис. 2. Диаграммы изменения диэлектрических параметров при отсутствии защиты  $\beta$ -адренорецепторов ПГЕ<sub>2</sub> (ПГ) в эритроцитах (а) и тромбоцитах (б) при действии адреналина (А) и (А+ПГ)

у лиц, которые перед исследованием подвергались психоэмоциональным перегрузкам. Такой же эффект имел место при проведении экспериментов на животных — при некачественной декапитации крыс, когда последние подвергались дополнительному стрессу [20]. Популяционные исследования показали, что тестирование АЦС эритроцитов адреналином и ПГЕ<sub>2</sub> дает возможность дифференцировать поведенческие признаки [17]. Для тромбоцитов такое тестирование соответствовало адаптационным возможностям организма при нагрузках на велоэргометре [7]. Анализ стимуляции эритроцитов адреналином в комплексе с колхицином позволило предложить тест на определение факторов риска развития гипертонической болезни [16] у человека.

Таким образом, использование этого теста в популяционных исследованиях даст возможность выделять группы по устойчивости к психоэмоциональным нагрузкам и объективизировать вредное влияние различных факторов на сердечно-сосудистую систему человека. Проведение тестирования на большом контингенте здоровых лиц открывает перспективы для выделения групп риска при дозологической диагностике.

Известно, что эритроциты и тромбоциты различаются организацией цитоскелета [15, 19]. Действие дексаметазона на эритроциты и тромбоциты по этой же причине приводит к различным знакам эффекта. Однако сочетанное действие адреналина и дексаметазона достаточно стабильно находится в противофазе к действующим отдельно стимуляторам в обоих типах клеток. На рис. 1, а видно, что реакция этих клеток на дексаметазон и сочетание адреналина с дексаметазоном прямо противоположна. При этом имеет место более значительная индивидуальность реакции данных клеток на дексаметазон.

При тестировании комплекса  $\beta$ -адренорецепторов с цитоскелетом с использованием дексаметазона, адреналина и их сочетания

также наблюдались значительные индивидуальные особенности в группе, которая отличалась от остальных исследуемых лиц отсутствием защиты ПГЕ<sub>2</sub> от адреналина. Причины еще предстоит выяснять, но предварительные данные показывают возможность, опираясь на анализ функции цитоскелета, определять очень важные показатели организма. Например, использование колхицина, дексаметазона и адреналина позволило выделять генетически детерминированные признаки животного по клеточным реакциям спермиев [21].

Полученные результаты позволяют выделить дексаметазон в качестве нового вещества для анализа функции цитоскелета в комплексе с АЦС как более тонкого регулятора трансмембранной передачи сигнала, чем колхицин. Тестирование как эритроцитов, так и тромбоцитов дексаметазоном и его сочетанием с адреналином является новым способом анализа индивидуальных особенностей организма человека.

На рис. 3 представлена схема тестирования индивидуальных особенностей организма человека

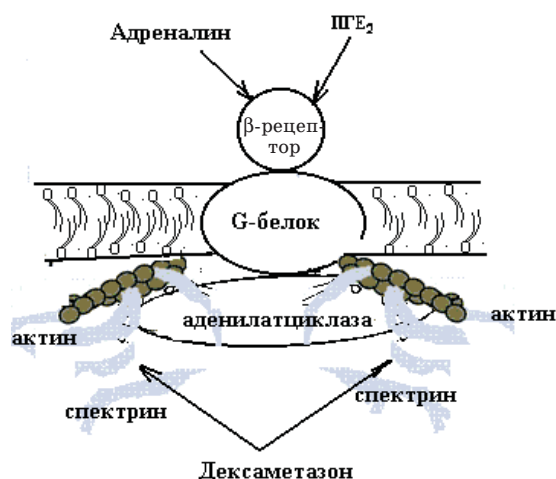


Рис. 3. Схема тестирования индивидуальных особенностей организма человека

ловека на клеточном уровне. Она может быть использована для объективизации состояния организма здорового человека на молекулярно-клеточном уровне. Ключевыми моментами для разработки тестов являются универсальная для всех организмов АЦС, механизм защиты  $\beta$ -рецепторов модуляторами ПГЕ<sub>2</sub> и связь цитоскелета с компонентами АЦС. Возможно, использование этих тестов в популяционных исследованиях позволит контролировать генетически обусловленные адаптационные особенности индивидуума как к эмоциональным, так и психическим перегрузкам.

#### Выводы

Использование КВЧ-диэлектрометрии для анализа клеточных ответов на специфическое

связывание биорегуляторов позволяет разрабатывать различные тесты для применения их в мониторинге слежения за состоянием организма человека в популяционных исследованиях. Модель развития стресса на клеточном уровне на основе комплекса АЦС и цитоскелета позволяет анализировать процессы, связанные с психоэмоциональными и физическими перегрузками, приводящими к срыву адаптации и развитию сердечно-сосудистой патологии. Применение этой модели для КВЧ-диэлектрометрического анализа в популяционных исследованиях открывает перспективы объективизации влияния производственных факторов, экологии и образа жизни на организм человека и позволяет индивидуализировать адаптивные возможности организма.

#### Список литературы

1. *Малая Л.Т., Щеголева Т.Ю., Бахова Л.К.* Исследование методом СВЧ-диэлектрометрии параметров нативного аденилатциклазного комплекса при модуляции его активности. *Биофизика* 1988; 4: 629–633.
2. Пат. Украины 1755192. Способ прогнозирования перехода гипертонической болезни II стадии в гипертоническую болезнь третьей стадии. *Васильева Е.В., Бахова Л.К., Щеголева Т.Ю. и др. БИ.*, 1992, № 30.
3. *Щеголева Т.Ю., Колесников В.Г., Васильева Е.В. и др.* Применение миллиметрового диапазона радиоволн в медицине. Харьков: ХИМБ, 1999. 233 с.
4. *Сидоров Д.Ю.* Состояние аденорецепторов тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью по данным КВЧ-диэлектрометрии. *Укр. терапевт. журн.* 2001; 3, 4: 51–56.
5. *Ковалева О.Н., Щеголева Т.Ю., Колесников В.Г. и др.* Взаимосвязь рецепторного комплекса тромбоцитов и гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Медицина сегодня и завтра* 2001; 3: 37–40.
6. *Ковалева О.Н., Щеголева Т.Ю., Сидоров Д.Ю. и др.* Молекулярные механизмы реализации стресса у больных артериальной гипертензией. *Врач. практика* 1999; 4: 7–10.
7. *Ковалева О.Н., Щеголева Т.Ю., Сидоров Д.Ю. и др.* Влияние физической нагрузки на функциональное состояние тромбоцитов больных мягкой артериальной гипертензией. *Новые горизонты клинической внутренней медицины: Сб. науч. тр. ХГМУ.* Харьков, 1998: 120–123.
8. *Lepeeva E.A., Kovaljova O.N., Shjogoleva T.Yu.* Adrenoreceptors platelet activity in hypertension with and without left ventricular hypertrophy (LVH). *J. Hypertension* 1999; 17: 252.
9. *Алтухов А.Л., Лазарева С.А., Мизер С.Ю.* Состояние АЦС и цитоскелета эритроцитов и тромбоцитов при ишемической кардиомиопатии. Атеросклероз и атеротромбоз: новое в патогенезе, клинике и лечении: Тр. науч.-практ. конф. Харьков, 2001: 9–10.
10. *Shchegoleva T.Yu., Kolesnikov V.G., Gridasova L.N., Nicolenko U.J.* Application of method of EHF-dielectrometry in analysis of mechanisms, stipulating individual level of coronary risk. *Proc. MSMW'98. Kharkov (Ukraine)*, 1998: 779–781.
11. *Малая Л.Т., Щеголева Т.Ю., Бахова Л.К.* О некоторых молекулярных механизмах развития сердечно-сосудистой патологии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1992; 6: 572–574.
12. *Taussig R., Gilman A.G.* Mammalian membrane-bound adenylyl cyclases. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 1–4.
13. *Авакян О.М.* Фармакологическая регуляция функции аденорецепторов. М.: Медицина, 1988. 253 с.
14. *Bohm M.* Alterations of  $\beta$ -adrenoceptor-G-protein-regulated adenylyl cyclase in heart failure. *Mol. Cell Biochem.* 1995; 147: 147–160.
15. *Hartwig J.H., DeSisto M.* The cytoskeleton of the resting human blood platelet: Structure of the membrane skeleton and its attachment to actin filaments. *J. Cell Biol.* 1991; 112: 407–425.
16. *Васильева Е.В., Гридасова Л.Н., Николенко Е.Я., Алтухов А.Л., Мизер С.Ю., Щеголева Т.Ю., Колесников В.Г.* Применение метода КВЧ-диэлектрометрии для анализа молекулярных механизмов, обуславливающих развитие сердечно-сосудистой патологии. Тр. II съезда биофизиков России; Т. 1. М.: МГУ, РАН, 1999: 652.
17. *Ткаченко О.В., Сыров А.Р.* Интернализация рецепторов как молекулярный механизм длительной гиперкатехоламинемии. Тр. 1-го съезда Укр. биофиз. общества. К., 1994: 232–233.
18. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 272 с.
19. *Shen B.W., Josephs R., Steck T.L.* Ultrastructure of the intact skeleton of the human erythrocyte membrane. *J. Cell Biology* 1986; 102: 997–1006.

20. *Малая Л.Т., Щеголева Т.Ю., Бахова Л.К.* Методические подходы к исследованию модулирующих эффектов простагландина Е в гормонально-стимулируемой аденилатциклазной системе эритроцитов. Физиол. журн. 1987; 33, 1: 99.

21. *Зубец М.В., Щеголева Т.Ю., Колесников В.Г.* Индивидуальные, генетически детерминированные и породные особенности некоторых молекулярных механизмов управляющих комплексов клетки: эритроцитов и спермиев. Вісник аграрної науки 1997; 3: 38–42.

**АНАЛІЗ КЛЮЧОВИХ МЕХАНІЗМІВ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦІЇ КЛІТИН ДЛЯ РОЗРОБКИ ЕКСПРЕС-ТЕСТІВ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ ПРИ ПОПУЛЯЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ**

*Н.В. Древаль, Т.Ю. Щеголева, В.Г. Колесніков, Е.М. Будянська, Л.Ф. Зюбанова, Л.Г. Євтушенко*

Проведений аналіз молекулярних механізмів функціонування комплексу АЦС і цитоскелету еритроцитів і тромбоцитів методом НВЧ-діелектрометрії. Показана можливість його використання для розробки експрес-тестів при проведенні популяційних досліджень для аналізу впливу на здоров'я працюючої людини психосоціальних, промислових факторів і техногенного забруднення навколишнього середовища. Запропоновані тести можуть бути використані в моніторингу спостереження за здоров'ям людини.

*Ключові слова:* аденилатциклазна система, еритроцити, тромбоцити, адаптація, НВЧ-діелектрометрія.

**ANALYSIS OF KEY MECHANISMS OF CELLS REGULATION SYSTEMS FOR DEVELOPMENT OF THE EXPRESS-TESTS OF INDIVIDUAL FEATURES OF HUMAN AT POPULATION RESEARCHES**

*N.V. Dreval, T.Yu. Shchegoleva, V.G. Kolesnikov, E.N. Budjanskaja, L.F. Zjubanova, L.G. Evtushenko*

The analysis of molecular mechanisms of functioning of adenylatcyclase system and cytoskeleton of erythrocytes and thrombocytes with the help of EHF-dielectrometry method was carried. It can be used for development of the express-tests at realization of population researches. For example it will help for the analysis of influence on health of the working mans of psychosocial, production factors and man-caused of pollution of environment. The tests we've offered in monitoring of supervision of human's health.

*Key words:* adenylatcyclase system, erythrocytes, thrombocytes, adaptation, EHF-dielectrometry.

*Поступила 12.06.2003*

## ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ОТДАЛЕННЫХ ЭФФЕКТОВ 12-КРАУН-4 В ПОДОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Р.И. Кратенко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Исследованы токсические свойства и биологическая активность 12-краун-4 на крысах линии Вистар. В подостром эксперименте (доза 1/5 и 1/20 ДЛ<sub>50</sub>) обнаруженные изменения гематокрита и активности ферментов (лактатдегидрогеназа, аланиламинотрансфераза, холинэстераза) сыворотки крови свидетельствуют о развитии токсического стресса под действием 12-краун-4. В хроническом эксперименте 12-краун-4 в дозе 1/50 ДЛ<sub>50</sub> оказывает наиболее раннее и выраженное влияние на биохимические показатели сыворотки крови (активность трансаминаз, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы). 1/500 ДЛ<sub>50</sub> исследуемого вещества, оказавшая лишь незначительное влияние на организм животных по изученным тестам, должна рассматриваться как пороговая. 12-краун-4 не оказывал выраженного кожно-резорбтивного, мутагенного, аллергического и эмбриотоксического воздействия.

**Ключевые слова:** 12-краун-4, лактатдегидрогеназа, трансаминаза крови, холинэстераза, токсический стресс.

Краун-эфиры (группа химических соединений — циклических полиэфиров) применяются в промышленности для разделения близких по свойствам элементов, например изотопов калия, кальция и т. д. [1]. Вместе с отходами химического производства они попадают в окружающую среду, существенно загрязняя ее. Для многих представителей краун-соединений в настоящее время не определены предельно допустимые концентрации в водных объектах и не установлен механизм их биологического действия.

В связи с этим целью данной работы являлось исследование токсических свойств и биологической активности одного из таких соединений — 12-краун-4. Работа проведена в соответствии с инструктивно-методическими указаниями по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) вредных веществ в воде водоемов [2].

**Материал и методы.** При изучении острой токсичности исследовали «чистое» вещество, которое вводили перорально в виде водной эмульсии в концентрации 0,1–10,0 г/кг. Наблюдения за поведением и состоянием животных проводили в течение 2 недель от момента введения препарата. После гибели животных производили патолого-анатомическое вскрытие. Результаты опытов обрабатывали статистическими методами Беренса и Кербера [3]. Для ориентировочного представления о механизме токсического действия веществ определяли метгемоглобин [4].

Подострый эксперимент проводили на белых крысах-самцах линии Вистар 3-месячно-

го возраста, которые получали перорально дозу 12-краун-4 на уровне 1/5 ДЛ<sub>50</sub> (358 мг/кг) и 1/20 ДЛ<sub>50</sub> (89,5 мг/кг) в течение 1 месяца.

В крови у подопытных животных определяли содержание гемоглобина, метгемоглобина, число и диаметр эритроцитов, величину гематокрита; в сыворотке крови — содержание холестерина, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), холинэстеразы, содержание мочевины, активность АлаТ, содержание общего белка [5, 6].

Эксперимент по изучению хронического действия 12-краун-4 проводили на белых крысах-самцах линии Вистар 3-месячного возраста. Вещество вводили животным в виде водного раствора ежедневно через зонд в желудок в течение 6 месяцев в дозах 1/50 ДЛ<sub>50</sub> (35,8 мг/кг), 1/500 ДЛ<sub>50</sub> (3,58 мг/кг) и 1/5000 ДЛ<sub>50</sub> (0,358 мг/кг). Контрольные животные получали водопроводную воду в течение всего эксперимента.

В течение всего периода интоксикации изучали поведение и динамику массы животных, изменение суммационно-порогового показателя (СПП), гематологические показатели (содержание гемоглобина, число и размер эритроцитов крови, величину гематокрита, число лейкоцитов); определяли содержание метгемоглобина, активность АлаТ и АсаТ, холинэстеразы, щелочной фосфатазы, ЛДГ, содержание холестерина в сыворотке крови, а также весовые коэффициенты внутренних органов (при забое), проведены патологоанатомические, гистоморфологические исследования внутренних органов. Статистическую обработку по-

лученных данных осуществляли с использованием критерия Стьюдента. Активность ЛДГ определяли с использованием метода Н.Г. Зернова [5], АлаТ и АсаТ — метода Райтмана и Френкеля [7], холинэстеразы — метода Flicher и Pore [6], позволяющего установить количество истинной и ложной холинэстеразы. СПШ определяли по методу С. В. Сперанского с помощью аппарата ИСЭ-01, генерирующего импульсы определенной частоты и длительности [8]. Уровень метгемоглобина определяли спектрофотометрическим методом. Применяли и другие общеизвестные методы, широко используемые в токсикологических исследованиях [5–7].

Морфологические исследования печени, почек, тонкой кишки проводили на 2-м и 6-м месяцах пероральной интоксикации животных. Органы фиксировали в растворе формалина по Лилли. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На криостатных свежемороженых срезах определяли активность окислительных ферментов — сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и ЛДГ. Активность ферментов оценивали по 5-балльной системе в центральных и периферических отделах печеночных долек, эпителии извитых канальцев.

Кожно-резорбтивное действие 12-краун-4 изучали по общепринятой схеме в соответствии с методическими рекомендациями по этапному обоснованию ПДК в воде. Хвосты животных помещали на 2/3 длины в 2% -ный раствор 12-краун-4 (экспозиция 1 ч ежедневно в течение 2 нед). Для изучения возможного токсического действия вещества на животных исследовали комплекс биохимических и морфологических показателей. Для установления количественных параметров токсичности и степени проникновения 12-краун-4 через кожу в кровь использовали методику определения в сыворотке крови краун-эфиров в тонком слое с применением высокоэффективных тонкослойных пластинок «Silufol», в качестве системы использовали смесь бензол — этиловый спирт (1:1).

Аллергенный эффект 12-краун-4 изучали согласно методике Минздрава СССР при обосновании ПДК вредных веществ в воде водоемов, а также с учетом данных [9]. Провели первичную комплексную сенсibilизацию морских свинок — однократное внутрикожное введение в ухо 1 мг/кг водного раствора 12-краун-4; через 10 дней ежедневные апикутантные аппликации в течение 7 дней водным раствором 12-краун-4 (1:50), нативным препаратом; провокационные внутрикожные пробы. Затем в крови морских свинок определяли результаты реакций специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) и подсчитывали ауто-

бляшкообразующие клетки (АБОК) по методу Н.Н. Клемпарской. На следующем этапе провели пероральную затравку морских свинок 12-краун-4 дозами 35,8; 3,58 и 0,358 мг/кг в течение 30 дней. По окончании затравки перед взятием крови (за 24 ч) была поставлена провокационная проба (конъюнктивальная).

В эксперименте по определению эмбриотоксического действия 12-краун-4 были использованы белые беспородные крысы (самки) в репродуктивном возрасте. Раствор 12-краун-4 вводили перорально в дозах 1/50 ДЛ<sub>50</sub> (35,8 мг/кг), 1/500 ДЛ<sub>50</sub> (3,58 мг/кг) и 1/5000 ДЛ<sub>50</sub> (0,358 мг/кг) в течение всего срока беременности. Беременных самок забивали на 21-й день затравки и проводили анализ эмбрионального материала. Для выявления мутагенного действия 12-краун-4 использовали краткосрочные тесты, одним из которых является учет частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге животных. На мышах в остром опыте применяли микроядерный тест. При изучении гонадотоксического действия 12-краун-4 были проведены гистологические и гистохимические исследования. Сперматогенез оценивали с помощью морфометрического метода, который позволяет определить пороги вредного действия изучаемых соединений на гонады.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты токсикометрии показали, что 12-краун-4 относится к умеренно-токсичным (3-й класс опасности) и чрезвычайно кумулятивным веществам (коэффициент кумуляции  $K_k = 0,322$ ). Гибель животных под действием исследуемого вещества находилась в прямой зависимости от концентрации вводимого вещества, сопровождалась тоническими судорогами и наступала на 1–4-е сутки. При этом обнаружено незначительное повышение уровня окси- и метгемоглобина по сравнению с контрольными значениями, что, по-видимому, указывает на угнетение активности дыхательных ферментов у подопытных животных. На вскрытии при макроскопических исследованиях органов погибших крыс были отчетливо выражены застойные явления в легких и печени.

В подостром эксперименте в течение всего периода затравки масса животных контрольной и экспериментальных групп различалась незначительно. Исследованиями гематологических показателей установлено, что количество эритроцитов, уровень гемоглобина в крови при действии указанных доз не изменялись в крови подопытных крыс в отличие от контрольных. При действии 1/20 ДЛ<sub>50</sub> величина гематокрита достоверно менялась на 14-й и 49-й дни воздействия, что отражает кинетику процесса интоксикации. Снижение величины гематокрита в опыте возможно при анемии,



однако достоверных изменений содержания эритроцитов и уровня гемоглобина в крови подопытных животных не отмечено.

Содержание холестерина в сыворотке крови крыс опытных групп достоверно снижалось на различных сроках воздействия начиная с 7-х суток. Активность АлаТ в сыворотке крови подопытных животных на протяжении всего периода интоксикации повышалась обычно пропорционально тяжести процесса, развивающегося в печени. При этом срок изменения активности энзима в сыворотке крови характеризует гепатотоксический эффект вещества. О повреждающем действии краун-эфира на печень свидетельствует и достоверное снижение активности таких ферментов сыворотки крови, как холинэстераза, ЛДГ, в более поздние сроки исследования.

Во многих работах предыдущих лет [10–12], ставших классическими, доказана критерияльная значимость указанных ферментов сыворотки крови при развитии нейротоксического эффекта различных химических факторов окружающей среды. Поэтому обнаруженные изменения активности данных энзимов в сыворотке крови подопытных животных могут свидетельствовать не только о развитии токсического процесса в печени крыс, получавших 12-краун-4 в дозах  $1/5$  ДЛ<sub>50</sub> и (в меньшей степени)  $1/20$  ДЛ<sub>50</sub>, но и о поражении других систем и органов, в частности нервной системы. Эти факты подтверждены данными патолого-анатомических исследований внутренних органов животных, получавших 12-краун-4, при которых обнаружены общее расстройство кровообращения с венозным полнокровием внутренних органов, картина зернистой дистрофии в печеночных клетках, изменения в белой пульпе селезенки в виде уменьшения размера мальпигиевых телец, а также явления активного эритро- и лейкопоза в красном костном мозге, небольшая лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки желудка и тонкой кишки.

Выбор указанных доз вещества для затравки животных в хроническом эксперименте основан на результатах, полученных в остром и подостром опытах и при исследовании кумулятивных свойств препарата. В течение всего периода затравки в общем состоянии и поведении, а также в динамике массы тела животных не отмечено каких-либо отклонений в опытных группах по сравнению с контролем. В наблюдениях за картиной крови (содержание гемоглобина, число и размер эритроцитов, величина гематокрита, уровень метгемоглобина) установлено, что 12-краун-4 в малых дозах ( $1/500$  и  $1/5000$  ДЛ<sub>50</sub>) не влияет на указанные параметры. Наибольшая доза краун-эфира в хроническом эксперименте ( $1/50$  ДЛ<sub>50</sub>)

вызывала разовое увеличение числа эритроцитов, показателя гематокрита и уровня метгемоглобина. При действии  $1/50$  и  $1/500$  ДЛ<sub>50</sub> выявлены достоверные изменения активности ферментов (трансаминаза, холинэстераза, щелочная фосфатаза, ЛДГ) в сыворотке крови подопытных крыс по сравнению с контролем. Доза  $1/5000$  ДЛ<sub>50</sub> по исследуемым тестам подобных реакций не вызывала.

Через 2 месяца пероральное введение 12-краун-4 в дозе  $1/5000$  ДЛ<sub>50</sub> существенных различий в гистоструктуре печени животных этой группы по сравнению с контролем не вызвало. В печени животных, получавших 12-краун-4 в дозе  $1/500$  ДЛ<sub>50</sub>, наблюдалось незначительное венозное полнокровие, на фоне которого усиливался процесс дистрофии, захватывающий центральные отделы печеночных долек; нарастала лимфоидная инфильтрация. При морфологическом исследовании отмечены увеличение числа безъядерных гепатоцитов на единицу площади с  $6,7 \pm 1,3$  в контроле до  $11,0 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ), а также тенденция к снижению количества клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) с усилением их пикноза. В группе животных, получавших исследуемый препарат в дозе  $1/50$  ДЛ<sub>50</sub>, процессы повреждения паренхимы печени были более выражены. Морфологический анализ показал достоверные различия в подопытных группах по сравнению с контролем таких показателей, как увеличение числа безъядерных гепатоцитов с  $6,7 \pm 1,3$  до  $13,3 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ), а также пикноза клеток РЭС с  $2,1 \pm 0,4$  до  $2,9 \pm 0,3$  на единицу площади ( $p < 0,05$ ).

На 6-м месяце воздействия 12-краун-4 у животных обнаружено усиление компенсаторных процессов, что выражалось в увеличении количества гепатоцитов на единицу площади, причем при действии  $1/500$  ДЛ<sub>50</sub> исследуемого соединения отмечена лишь тенденция, а при действии  $1/50$  ДЛ<sub>50</sub> — достоверное увеличение числа гепатоцитов по сравнению с контролем (с  $75,0 \pm 0,7$  до  $92,0 \pm 4,0$ ;  $p < 0,05$ ) и тенденция к увеличению количества двухъядерных гепатоцитов в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем выявлен однонаправленный процесс повреждения гепатоцитов (увеличение содержания безъядерных форм по сравнению с контролем с  $3,2 \pm 0,6$  до  $6,0 \pm 2,0$ ;  $p < 0,05$ ) и клеток РЭС (повышение их пикноза с  $1,3 \pm 0,3$  до  $3,0 \pm 0,9$  на единицу площади;  $p < 0,05$ ). Активность ферментов СДГ и ЛДГ оставалась довольно высокой во всех пробах у подопытных и контрольных животных.

При гистоструктурном изучении почек крыс, получавших  $1/500$  ДЛ<sub>50</sub>, и особенно  $1/50$  ДЛ<sub>50</sub> 12-краун-4, обнаружены участки геморрагии в корковом веществе, усиление процессов десквамации эпителия извитых

канальцев, увеличение количества клубочков в состоянии атрофии.

Таким образом, при действии 12-краун-4 в дозе 1/50 ДЛ<sub>50</sub> происходили однонаправленные дистрофические изменения в печени в исследуемые сроки. Доза 1/500 ДЛ<sub>50</sub> достоверных изменений в органах подопытных животных по сравнению с контролем не вызывала.

Результаты проведенных исследований показали, что 12-краун-4 в изученной концентрации кожно-резорбтивным свойством не обладает. При изучении раздражающего эффекта 12-краун-4 обнаружено раздражающее действие нативного препарата на конъюнктиву и слизистую глаза кролика (наблюдали реакцию в виде отека, серозных выделений); указанные явления исчезали на 3–4-е сутки после воздействия.

Первичная комплексная сенсibilизация морских свинок дала отрицательный результат. Провокационная проба (конъюнктивальная) по окончании затравки морских свинок 12-краун-4 дозами 35,8; 3,58 и 0,358 мг/кг в течение 30 дней не дала симптомов сенсibilизации. Достоверных изменений изученных реакций (количество АБОК, РСАЛ) в опытной и контрольной группах не наблюдалось.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что 12-краун-4 в изученных дозах аллергенным свойством не обладает.

Достоверных различий по основным показателям эмбриотоксичности (общая, пре- и постэмбриональная смертность) в опытных группах по сравнению с контролем не обнаружено. При морфологическом анализе ткани печени беременных самок, получавших 12-краун-4 в дозе 3,58 мг/кг, обнаружены процессы повреждения, дистрофии паренхимы печени, нарастающая лимфоидная инфильтрация; активность СДГ, ЛДГ, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) была на уровне контрольных величин. В то же время в печени плода (20-й день развития) активность ЛДГ и Г-6-ФДГ достоверно снижена по сравнению с контролем [с (4,2±0,21) до (3,2±0,21) усл. ед.; p<0,05 и с (4,24±0,21) до (3,80±0,21) усл. ед.; p<0,05], а также снижена активность Г-6-ФДГ в ткани плаценты, в ее фетальном отделе [с (3,20±0,22) до (2,90±0,09) усл. ед.; p<0,05]; при дозе 12-краун-4 35,8 мг/кг указанные изменения были более выраженными.

#### Список литературы

1. Красовский Г.Н. Экстраполяция мутагенного эффекта некоторых веществ. Гигиена и санитария 1975; 3: 53–58.
2. Красовский Г.Н., Соколовский В.В. Генетические эффекты тяжёлых металлов. Гигиена и санитария 1979; 9: 56–59.
3. Хираока М. Краун-соединения, свойства и применение. М.: Мир, 1986. 277 с.
4. Фегтле Ф., Вебер Э. Химия комплексов «гость-хозяин». М.: Мир, 1988. 506 с.
5. Gal S.C., Courouy W.J., McKelvey J.A. Behavioral and neuropharmacological toxicology of macrocyclic ether of 18 crown-6. Drug. Chem. Toxicol. 1978; 1(4) : 339–356.

Полученные данные по выявлению мутагенного действия 12-краун-4 позволили сделать вывод, что данное соединение в дозах 35,8 и 3,58 мг/кг при пероральном поступлении не обладает мутагенной активностью. В экспериментах по определению гонадотоксического действия 12-краун-4 установлено, что при 6-месячном поступлении краун-эфира в дозах 35,8; 3,58 и 0,358 мг/кг масса и размеры семенников в опыте и контроле не различаются. При традиционном микроскопическом рассмотрении препаратов, окрашенных по методу Карачи, в канальцах семенников интактных крыс наблюдали характерную картину прохождения цикла сперматогенного эпителия. Семородный эпителий прилегал к базальной мембране извитого канальца на всем протяжении.

При исследовании канальцев семенников, подвергшихся воздействию 12-краун-4 в максимальной (35,8 мг/кг) и средней (3,58 мг/кг) дозе, отмечено отхождение сперматогенного эпителия от базальной мембраны. Выявлено достоверное снижение индекса сперматогенеза у подопытных животных при действии 12-краун-4 в этих дозах.

При анализе количества нормальных сперматогоний обнаружено, что наиболее отчетливое снижение этого показателя наблюдается в канальцах семенника крыс, подвергшихся действию 12-краун-4 в дозах 35,8 и 3,58 мг/кг. Воздействие 12-краун-4 в дозе 0,358 мг/кг не вызывает достоверных отклонений указанных показателей.

#### Выводы

В условиях длительного воздействия 12-краун-4 в дозе 35,8 мг/кг (1/50 ДЛ<sub>50</sub>) оказывает наиболее раннее и преимущественное влияние на биохимические показатели сыворотки крови (активность трансаминазы, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы).

Доза 12-краун-4 3,58 мг/кг (1/500 ДЛ<sub>50</sub>), оказавшая лишь незначительное влияние на организм животных по изученным тестам, должна рассматриваться как пороговая. У животных, получавших 12-краун-4 в дозе 0,358 мг/кг (1/5000 ДЛ<sub>50</sub>), ни по одному из изученных показателей достоверных различий по сравнению с контролем не отмечено, что дает основание оценить эту дозу как максимальную недействующую по токсикологическому признаку опасности.

6. *Кратенко Р.И.* Параметры токсичности и кумулятивные свойства краун-эфиров в краткосрочных опытах. Эксперим. і клін. медицина 2001; 1: 25–28.
7. *Красовский Г.Н., Алексеева Т.В., Егорова Н.А., Жолдакова З.И.* Биотестирование в гигиенической оценке качества воды. Гигиена и санитария 1991; 9: 13–16.
8. *Саноцкий И.В., Фоменко В.Н.* Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. 217 с.
9. *Wilson J.* Teratogenic effects of environmental chemicals. Fed.Proc. 1977; 36, 5: 1698–1703.
10. *Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимова И.М.* Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ. Архив анатомии 1970; 10: 89–99.
11. *Литвинов Н.Н., Соколовский В.В., Журков В.С.* Модификация анилиновой мутагенной активности циклофосамида в хроническом эксперименте на мышах. Гигиена и санитария 1983; 8: 13–16.
12. *Саноцкий И.В., Фоменко В.Н.* Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. 217 с.

#### ОЦІНКА ТОКСИЧНОЇ ДІЇ І ВІДДАЛЕНИХ ЕФЕКТИВ 12-КРАУН-4 В ПІДГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Р.І. Кратенко*

Досліджено токсичні властивості та біологічну активність 12-краун-4 на щурах лінії Вістар. У підгострому експерименті виявлені зміни гематокриту і активності ферментів (лактатдегідрогеназа, аланіламінотрансфераза, холінестераза) сироватки крові свідчать про розвиток токсичного стресу під впливом 12-краун-4 (доза 1/5 та 1/20 ДЛ<sub>50</sub>). В хронічному експерименті 12-краун-4 в дозі 1/50 ДЛ<sub>50</sub> справляє найбільш ранній і виражений вплив на біохімічні показники сироватки крові (активність трансаміназ, лактатдегідрогенази, холінестерази). Дозу 1/500 ДЛ<sub>50</sub> дослідженої речовини, яка справила лише незначний вплив на організм тварин за вивченими тестами, слід розглядати як порогову. 12-краун-4 не виявляв вираженої шкірно-резорбтивної, мутагенної, алергічної і ембріотоксичної дії.

**Ключові слова:** 12-краун-4, лактатдегідрогеназа, трансамінази крові, холінестераза, токсичний стрес.

#### EVALUATION OF 12-CROWN-4 TOXIC ACTION AND REMOTE EFFECTS IN SUBACUTE AND CHRONIC EXPERIMENTS

*R.I. Kratenko*

The toxic properties and biological activity of dicyclopenta-12-crown-4 was the aim on Wistar line rats. At the subacute experiment the discovered changes of hematocrite and enzyme activity (lactate dehydrogenase, alanylaminotransferase, choline esterase) of blood serum testify about toxic stress development at the 12-crown-4 action (doses 1/5 and 1/20 LD<sub>50</sub>). At the chronic experiment 12-crown-4 1/50 LD<sub>50</sub> causes the earliest and pronounced influence upon biochemical indexes of blood serum (lactate dehydrogenase, transaminases and choline esterase activity). The investigating substance 1/500 LD<sub>50</sub> having caused but non-significant influence upon the animal organism according the performed tests must be regarded as the threshold dose. 12-crown-4 did not cause any pronounced skin-resorbing, mutagenic, allergic or embriotoxic action.

**Key words:** 12-crown-4, lactate dehydrogenase, blood transaminases, choline esterase, toxic stress.

Поступила 13.03.2003

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИОЛОВ НА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА В СВЯЗИ С ПРОБЛЕМОЙ САНИТАРНОЙ ОХРАНЫ ВОДОЕМОВ

*Н.А. Ващук, В.П. Кучеренко, В.Г. Шевченко, П.В. Овечкин*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Установлено, что исследуемая группа полиолов при пероральном введении в организм экспериментальных животных аллергенными свойствами не обладала. В условиях подострого эксперимента полиолы ингибировали клеточный и гуморальный иммунитет.

**Ключевые слова:** *иммунобиологическая реактивность, аллергия, лимфоциты, плазмобласты, полиолы.*

В связи с развитием химии органического синтеза проблема санитарной охраны водных экосистем приобретает все большее значение. К настоящему времени водные объекты промышленно развитых районов во многих случаях вышли из естественного состояния и превратились в своеобразные транспортные, энергетические, водопроводные и одновременно канализационные системы [1]. Это не может не вызывать беспокойства и в отношении загрязнения водных объектов полиолами, которые нашли широкое применение в различных отраслях народного хозяйства [2]. В процессе получения и использования полиолов образуются сточные воды, неизбежно поступающие в водные объекты, создавая при этом серьезные затруднения в снабжении населения доброкачественной водой и использовании ее для оздоровительных целей. Ведущим профилактическим принципом, направленным на исключение вредного воздействия ксенобиотиков на процессы естественного самоочищения водоемов и условия водопользования, является гигиеническая регламентация химических веществ в объектах окружающей среды. Отсутствие гигиенических нормативов для новой группы полиолов в воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения определило актуальность настоящей работы. Целью работы явилось изучение влияния новой группы полиолов на иммунобиологическую реактивность организма экспериментальных животных и установление пороговых и максимально действующих доз в условиях подострого опыта.

**Материал и методы.** Объектом исследования явилась новая группа полиолов: полиоксипропиленгликольуретан — ПП-100, тетраметилоксипропиленамин — Л-294, полиоксипропиленсахароза с полиоксипропиленцентриолом — Л-564. Изучение состояния иммунобиологической реактивности организма экспе-

риментальных животных при пероральном воздействии полиолами проводили в соответствии с [3, 4]. Исследования проводили на белых крысах популяции Вистар, морских свинок, кроликах породы шиншилла и мышах гибридной линии (СВАхС57ВL)F<sub>1</sub> и ВАLВ/С. Аллергенные свойства изучали в соответствии с методическими рекомендациями [3] с оценкой возможности сенсibiliзирующего действия полиолов на морских свинок и кроликах, а также установления на белых крысах пороговых доз в подостром опыте с постановкой трех иммунобиологических тестов: реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), реакции специфического повреждения базофилов (РСПВ), реакции специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ). Плазмодитарную реакцию селезенки и лимфатических узлов оценивали по Г.А. Гурвич [5] на белых крысах. Влияние соединений на показатели гуморального и клеточного иммунитета испытывали на белых мышах в подостром опыте. По окончании эксперимента мышей иммунизировали эритроцитами барана, на 4–6-е сутки после введения Т-зависимого антигена выделяли селезенку и тимус, определяли селезеночный и тимусный индекс, общее количество ядросодержащих клеток, количество розеткообразующих клеток, реакцию бласттрансформации лимфоцитов в ответ на митогенный стимул фитогемагглютинин, липополисахарид и специфический аллерген, а также показатель предупреждения нейтрофилов [6] и гемолизинпродуцирующую функцию ядросодержащих клеток по общепринятым методикам [7].

Антителообразующую способность организма оценивали по уровню накопления в селезенке гемолизинпродуцирующих клеток по методу N.К. Jerne et al. [8] на мышах гибридной линии (СВАхС57ВL)F<sub>1</sub>. Гемотрансплантационную активность клеток лимфатических узлов оценивали по уровню ингибции ал-



логенного эндоколониеобразования у мышей линии BALB/C [9]. Функциональную активность Т- и В-лимфоцитов определяли по индексу стимуляции клеток лимфатических узлов и спленоцитов митогенами ФГА и ЛПС в реакции бласттрансформации [6, 8]. Экспрессию на лимфоцитах селезенки  $E_1$ -,  $F_c$ -,  $C_3$ -рецепторов изучали в реакциях Е-, ЕА-, ЕАС-розеткообразования [10]. Антигенсвязывающую способность лимфоцитов исследовали в реакции иммунного розеткообразования [11]. Способность Т- и В-лимфоцитов к кооперативному взаимодействию при реализации реакции гуморального иммунитета исследовали в системе переноса интактных клеток костного мозга и тимоцитов летально облученным животным [12]. Синтез ДНК, РНК и белка в лимфомиелоцитарных клетках селезенки интактных и иммунизированных эритроцитами барана животных изучали по уровню включения *in vitro*  $^3H$ -тимидина,  $^3H$ -уридина,  $^{14}C$ -лейцина. Статистическую обработку результатов проводили по Стьюденту–Фишеру [13].

**Результаты и их обсуждение.** Исследуемая группа полиолов не дала положительных внутрикожных, накожных, конъюнктивальных реакций и иммунологических проб РСАЛ, РСЛЛ и РСПБ. Это позволило исключить у них наличие сенсibilизирующих и аллергенных свойств. Полиолы в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> приводили к пролиферативным изменениям в ретикулолимфоидной ткани, что сопровождалось увеличением количества зрелых клеток плазмоцитарного ряда и снижением плазмобластов в лимфатических узлах и селезенке.

*Уровень включения  $^3H$ -тимидина,  $^3H$ -уридина и  $^{14}C$ -лейцина в клетки селезенки интактных и иммунизированных мышей, подвергавшихся воздействию полиоксипропиленполиолами (1/10 ДЛ<sub>50</sub>), (имп/мин) × 10<sup>3</sup> клеток*

Вещество	$^3H$ -тимидин		$^3H$ -уридин		$^{14}C$ -лейцин	
	интактные клетки	иммунные клетки	интактные клетки	иммунные клетки	интактные клетки	иммунные клетки
Контроль	6,2	8,7	6,7	11,4	10,4	18,2
Л-294	3,3	5,2	4,5	8,2	6,1	10,8
Л-564	3,6	5,2	4,3	8,2	6,8	11,7
ПГ-100	4,1	6,2	5,2	7,7	7,1	12,8

Все полиолы в условиях подострого опыта снижали селезеночный и тимусный индекс, общую клеточность и количество клеток на мг ткани селезенки и тимуса. Гемолизинпродуцирующая способность ядросодержащих клеток селезенки, оцениваемая по удельной литической концентрации и количеству литических концентраций, и функциональная способность ядросодержащих клеток в тесте с трипановым синим также существенно снижались в 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Следует отметить, что в

этих дозах препараты снижали процент розеткообразования, содержание лейкоцитов, бласттрансформацию лимфоцитов на фитогемагглютинин и липополисахарид и увеличивали показатель повреждения нейтрофилов и бласттрансформацию с аллергеном, которая сопровождалась увеличением содержания гистамина в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). Способность гистамина у опытных животных связываться с белками плазмы значительно снижалась в сравнении с контролем. В результате исследования иммунных реакций организма было установлено, что все вещества не изменяли процентное содержание лимфоцитов, экспрессирующих Е-,  $F_c$ -,  $C_3$ -рецепторы. Анализ оценки исследований процессов розеткообразования иммунными спленоцитами выявил процентное снижение клеток, связывающих 6–8 эритроцитов барана, сравнительно с контролем ( $p < 0,05$ ).

Изучение способности Т- и В-лимфоцитов к кооперативному взаимодействию показало, что у летально облученных животных, получавших  $5 \times 10^6$  клеток костного мозга и  $1 \times 10^7$  тимоцитов от животных, подвергавшихся воздействию полиолами, наблюдалось достоверное снижение накопления антителообразующих клеток по сравнению с животными, получавшими клетки от интактных животных. Все вещества в дозе 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> тормозили инкорпорацию в лимфомиелоидные клетки  $^3H$ -тимидина,  $^3H$ -уридина и  $^{14}C$ -лейцина, что свидетельствует о подавлении синтеза ДНК, РНК и белка в иммунокомпетентных органах (таблица).

Таким образом, комплексная оценка влияния полиолов на иммунобиологическую реактивность организма не выявила аллергенных и сенсibilизирующих свойств у данной группы соединений. Однако в условиях подострого перорального поступления в организм они способны ингибировать клеточный и гуморальный иммунитет. Недействующей дозой являлась 1/10000 ДЛ<sub>50</sub>, что для Л-564 составляло 14,7 мг/кг; для ПГ-100 — 15,4 мг/кг и для Л-294 — 2,5 мг/кг массы животного.

**Список литературы**

1. Богомазов О.А., Кобылянский В.Я. Автоматизированный контроль качества природных и сточных вод. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1997. 239 с.
2. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Харьков, 2000. 397 с.
3. Методические указания по изучению аллергенного действия при обосновании предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоёмов. М.: МЗ СССР, 1984; 2185–80.
4. Методические указания по изучению влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность. К.: МЗ УССР, 1986; 2185–80.
5. Гурвич Г.А. К методике цитосерологического исследования лимфоидной ткани. Пробл. инфекции иммунитета и аллергии. М., 1969: 322–327.
6. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунология и иммунопатология заболевания легких. К.: Здоров'я, 1981. 208 с.
7. Dijk H., Bloksma N. On antification in vitro antibody secretion by immune spleen cells. J. Immunol. Methods 1977; 14: 325–331.
8. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque-formation in agar by single antibody producing cell. Scien. 1963; 140: 405–406.
9. Данилова Л.А., Федотенков А.Г. Влияние криоконсервирования на гемотрансплантационную активность лимфоцитов. Пробл. гематологии и переливания крови 1978; 23, 12: 21–25.
10. Jondel M. Surface markers on human T- and B-lymphocytes. A. Large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. J. Exp. Med. 1972; 2: 207–215.
11. Зауэр Х. Метод иммунных розеток. М., 1987: 278–282.
12. Claman H.N. Thymus-marrow cell combinations: Synergism in antibody production. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966; 122: 1167–1171.
13. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 154 с.

**ВПЛИВ ПОЛІОЛІВ НА ІМУНОБІОЛОГІЧНУ РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ У ЗВ'ЯЗКУ З ПРОБЛЕМОЮ САНИТАРНОЇ ОХОРОНИ ВОДОЙМИЩ**

**М.А. Вашук, В.П. Кучеренко, В.Г. Шевченко, П.В. Овечин**

Встановлено, що досліджена група поліолів при пероральному надходженні до організму експериментальних тварин не мала алергенних властивостей. В умовах підгострого експерименту поліоли інгібували клітинний та гуморальний імунітет.

**Ключові слова:** імунобіологічна реактивність, алергія, лімфоцити, плазмобласти, поліоли.

**POLYOL INFLUENCE ON ORGANISM IMMUNOBIOLOGICAL REACTIVITY IN CONNECTION WITH SANITARY PROTECTION OF NATURAL WATER RESERVOIRS**

**N.A. Vashuk, V.P. Kucherenko, V.G. Shevchenko, P.V. Ovetchin**

After their peroral administration in experimental animal organism the investigated polyol group did not possess any allergic effects. At the conditions of subacute experiment the polyols inhibited cellular and humoral immunity.

**Key words:** immunobiological reactivity, allergy, lymphocytes, plasmoblasts, polyols.

Поступила 08.01.2003

## ТЕРАПІЯ

НОВЫЙ КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА*К.Р. Абидова**Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

Проведена оценка динамики показателей липидного обмена и их соотношений при лечении симвастатином. Обычно используемое для этих целей процентное отношение не является нормированным показателем и зависит от вариабельности оцениваемого признака. Предложен нормированный показатель *t*-критерий, учитывающий не только разницу средних величин, но и ее дисперсию и позволяющий достоверно оценить эффективность гиполипидемической терапии.

**Ключевые слова:** гиполипидемическая терапия, нормированный *t*-критерий эффективности, ишемическая болезнь сердца.

Патогенетическая роль нарушений липидного обмена при атеросклерозе неоспорима, что придает особое значение лабораторным и биохимическим методам диагностики дислипидемий. В клинической практике невозможно исследовать весь спектр параметров, детально характеризующих метаболизм липидов и его изменения; считается вполне достаточным определение трех основных показателей: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Полученные результаты позволяют вычислить количество холестерина в липопротеидах низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности. Вместе с тем клинические наблюдения показывают, что у каждого 4-го больного с документированным атеросклерозом отсутствует гиперхолестеринемия; в этих случаях более точно диагностировать липидные нарушения позволяет определение специфических липидтранспортных белков (аполипопротеидов) [1–2]. В связи с изложенным представляется целесообразной разработка новых критериев оценки эффективности гиполипидемической терапии, что и явилось целью данного исследования.

**Материал и методы.** Было обследовано 49 больных ИБС со стенокардией напряжения II–III ФК в возрасте от 41 до 70 лет, средний возраст — (55,3±6,1) года. Больные в возрасте от 31 до 44 лет составили 12,2 % (6 чел.), 45–59 лет — 69,4 % (34 чел.), 60 и более лет — 18,4 % (9 чел.). Во всех возрастных группах преобладали мужчины (77,6 %). У 12 больных в анамнезе был инфаркт миокарда, у 5 больных

диагноз ИБС был верифицирован с помощью коронароангиографии, при этом значимые стенозы (75 % и более) в одной артерии были у трех больных, двух артерий — у двух больных. Исходный уровень ХС в плазме крови на фоне предшествовавшей низкохолестериневой диеты составлял не менее 250 мг/дл.

Симвастатин (вазилип, фирма «КРКА», Словения) в суточной дозе 20 мг больные получали во время вечернего приема пищи в течение четырех недель.

Содержание в плазме крови ОХС, ХС ЛПВП, ТГ определяли ферментативным методом на анализаторе «Corgona» (Швеция), использовали наборы фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия). Уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Friedewald и соавт.:  $ХС\ ЛПНП = ХС - ХС\ ЛПВП - ТГ / 5$ ; содержание в крови апопротеинов ApoA1 и ApoB определяли твердофазным иммуноферментным методом на приборе фирмы «Flow» (Великобритания); агрегационные свойства тромбоцитов — с помощью фотометрического метода с графической регистрацией по G.V. Vorn (1962), кинетический анализ агрегатограмм проводился по В.Ф. Русяеву (1981), W. Siess (1981) [3]. Полученные данные статистически обработали с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным результатам (табл. 1) под влиянием терапии симвастатином произошло существенное изменение уровня как отдельных показателей, так и соотношений показателей липидного обмена. При этом отмечено достоверное снижение атерогенных липидов — ОХС

Таблица 1. Изменение показателей липидного обмена у больных ИБС под влиянием симвастатина ( $M \pm m$ )

Показатель	До лечения	После лечения	p
ОХС, мг/дл	222,34±5,60	199,41±3,40	<0,001
ТГ, мг/дл	187,30±2,50	143,80±3,60	<0,001
ЛПНП, мг/дл	131,36±5,60	110,81±4,00	<0,01
ЛПВП, мг/дл	48,64±0,61	49,47±0,79	>0,05
АпоА, г/л	1,27±0,06	1,39±0,06	>0,05
АпоВ, г/л	1,41±0,05	0,95±0,04	<0,001
АпоВ/АпоА, усл. ед.	1,210±0,046	0,76±0,57	<0,001
ТГ/ОХС, усл. ед.	0,830±0,025	0,73±0,03	<0,05
ТГ/ЛПНП, усл. ед.	1,410±0,054	1,25±0,06	<0,05
ОХС/ЛПВП	4,59±0,12	4,05±0,07	<0,001
ЛППВП/АпоВ	33,9±1,1	53,2±3,4	<0,001
ТГ/ЛПВП	3,860±0,055	2,860±0,097	<0,001
ОХС/АпоА	182,7±9,6	153,1±7,8	<0,05

( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,001$ ), ЛПНП ( $p < 0,01$ ), АпоВ ( $p < 0,001$ ), а также тенденция к повышению антиатерогенных фракций ЛПВП ( $p > 0,05$ ) и АпоА ( $p > 0,05$ ). Статины подавляют активность ГМГ-КоА-редуктазы-фермента, лимитирующего скорость биосинтеза ХС в организме. Это приводит к снижению содержания ХС и ЛПНП в крови. Одновременно понижается концентрация АпоВ, что, вероятно, обусловлено не только ускорением катаболизма ЛПНП рецепторным путем, но и торможением синтеза АпоВ в печени под влиянием симвастатина [4]. Следовательно, симвастатин способствует улучшению атерогенных показателей, что является благоприятным прогностическим фактором в отношении течения ИБС [2, 3].

Результаты наших исследований совпадают с результатами других исследований [1, 4]. Установлено, что статины не только снижают атерогенный потенциал по показателям липидов, но и уменьшают толщину а. carotis (исследование ACAPS), уменьшают прогрессирование атеросклеротического процесса, а также регрессию атеросклероза в коронарных сосудах (исследование FATS) [5–7].

Важным вопросом терапевтического эффекта симвастатина является не только констатация достоверности динамики липидов, но и определение количественной меры, то есть степени динамики показателей. В литературе в качестве такой меры используют процентное отношение. Однако этот параметр не является строго нормированным и зависит от вариабельности признака, поэтому нами использован нормированный показатель —  $t$ -критерий, который учитывает не только величину разницы между средними данными, но и ее дисперсию, то есть вариабельность.

Сравнение иерархии степени динамики липидных фракций с помощью  $t$ -критерия и

процентных отношений (табл. 2) не дало полного совпадения результатов. По данным процентных соотношений, наивысшая динамика отмечена в отношении снижения содержания АпоВ (–32,7%), затем ТГ (–23%) и ЛПНП (–16%).

Таблица 2. Иерархия степени динамики липидов крови под влиянием симвастатина у больных ИБС

Показатель	Иерархический номер	
	$t$ -критерий, абс. ч. (показ. коррел.)	%-ное соотношение, абс. ч. (показ. коррел.)
ОХС	3 (3,5)	4 (–10,4)
ТГ	1 (9,9)	2 (–23)
ЛПНП	4 (3,1)	3 (–16)
АпоВ	2 (6,7)	1 (–32,7)
АпоА	5 (1,1)	5 (+7,7)
ЛПВП	6 (0,8)	6 (+2,1)

Изучение величины динамики рассмотренных соотношений липидных и апобелковых фракций показало, что очень высокий эффект ( $t \geq 5,0$ ) имел место для соотношений ТГ/ЛПВП ( $t=8,8$ ), АпоВ/АпоА ( $t=6,0$ ) и ЛПВП/АпоВ ( $t=5,4$ ). Умеренная динамика ( $3,3 \leq t \leq 4,9$ ) отмечена для ОХС/ЛПВП ( $t=3,9$ ) и слабая ( $t \leq 3,29$ ) — для отношений ТГ/ОХС ( $t=2,6$ ), ОХС/АпоА ( $t=2,4$ ) и ТГ/ЛПНП ( $t=2,0$ ), табл. 3.

Из табл. 3 видно, что, несмотря на близость рассматриваемых двух видов иерархии, величины эффекта симвастатина отличаются друг от друга. При процентном учете наивысший эффект (+56,9%) выявлен для отношения ЛПВП/АпоВ, а по данным  $t$ -критерия первый ранг занимает отношение ТГ/ЛПВП ( $t=8,8$ ). Совпадение рангов отмечено лишь по 2-му и 7-му рангу. Полученные результаты подчеркивают



Таблиця 3. Ієрархія величини динаміки соотношений ліпідних і апо-білкових фракцій крові под впливом симвастатина у больних ІБС

Показатель	Ієрархічний номер	
	t-критерій, абс. ч. (показ. коррел.)	%-ное соотношение, абс. ч. (показ. коррел.)
ОХС/АпоА	5 (2,4)	4 (-16,4)
АпоВ/АпоА	2 (6,0)	2 (-37,2)
ТГ/ОХС	6 (2,6)	5 (-12,0)
ТГ/ЛПНП	7 (2,0)	7 (-11,3)
ОХС/ЛПВП	4 (3,9)	6 (-11,8)
ТГ/ЛПВП	1 (8,8)	3 (-26)
ЛПВП/АпоВ	3 (5,4)	1 (+56,9)

несовершенство показателя процентных соотношений как нормированного критерия.

Учитывая, что по таким показателям, как ТГ/ЛПВП и АпоВ/АпоА, выявлена самая высокая степень динамики, на основе этих самых информативных параметров разработан новый комплексный показатель атерогенности (ПА), имеющий следующий вид:  $ПА = 1/2[ТГ/ЛПВП + АпоВ/АпоА]$ .

#### Список литературы

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 411 с.
2. Corsini A., Bellosta S., Baetta R. et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.* 1999; 84: 413–428.
3. Сушков А.В., Соловьева Е.Ю. Симвастатин (Зокор) 20 мг и ловастатин (Холетар) 40 мг у больнх ІБС и первичной гиперхолестеринемией. Исследование эквивалентных доз. *Клин. фармакол. и терапия* 2001; 10 (4): 1–4.
4. Davidson M.H. Efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 38–42.
5. Grundy S.M. Consensus statement: role of the therapy with statins in patients with hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (Suppl. 4A): 1B–6B.
6. Desager L.P., Horsmans Y. Clinical pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 31: 348–341.
7. Wood D., Durrington P.N., Poulter N. et al. Joint British Recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice on behalf of the British Cardiac Society, British Hyperlipidemia Association, British Hypertension Society and endorsed by the British Diabetic Association Heart 1998; 80 (Suppl. 2): S1–S29.

#### НОВІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

*К.Р. Абідова*

Оцінено динаміку показників ліпідного обміну та їх співвідношень при лікуванні симвастатином. Звичайно з цією метою використовується відсоткове співвідношення, однак цей показник не є нормованим і не залежить від варіабельності ознаки, що оцінюється. Запропоновано нормований показник t-критерій, що враховує не тільки різницю середніх величин, але й її дисперсію і дозволяє достовірно оцінити ефективність гіполіпідемічної терапії.

**Ключові слова:** гіполіпідемічна терапія, нормований t-критерій ефективності, ішемічна хвороба серця.

#### NEW CRITERION FOR EVALUATION OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE

*К.Р. Abidova*

Based on hypolipidemic therapy with simvastatin the dynamics of some lipid values and their ratios had been studied. Percentage ratio is usually used for the purpose of dynamics evaluation, but this parameter is not standardized and depends on variability of estimated value. The standardized t-criterion that takes account of difference between mean values as well as its dispersion is proposed. The value of atherogenity allows to evaluate reliably the efficacy of hypolipidemic therapy.

**Key words:** hypolipidemic therapy, standardized t-criterion of efficacy, ischemic heart disease.

Поступила 07.05.2003

## МЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

*В.А. Чернишов, С.О. Лазарева, О.В. Ткаченко, С.В. Белозьорова*

*Інститут терапії АМН України, м. Харків*

Досліджено вплив окремих метаболічних факторів — цукрового діабету, індексу маси тіла, фенотипу дисліпопротеїдемії, показників ліпідного обміну, ліпопротеїду (а), фібриногену — на віддалений прогноз у 92 хворих з ішемічною хворобою серця, які спостерігались протягом 5 років. З позитивним впливом на прогноз асоціювали зменшення ІМТ, концентрації ЗХС у сироватці крові за рахунок зниження вмісту ХС у складі ЛПНЩ, підвищення величини співвідношення ТГ/ЗХС і зниження показника співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, тенденція до зменшення концентрації ЛП(а) і зниження рівня фібриногену в сироватці крові. Відносно погіршували віддалений прогноз тенденція до зростання ЗХС, ТГ і ХС ЛПДНЩ, а також збільшення величини співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, тенденція до підвищення рівня ЛП(а) і вірогідне збільшення вмісту фібриногену в сироватці крові. Негативний вплив на прогноз справляли цукровий діабет, гіперхолестеринемія, зниження вмісту в сироватці крові ХС ЛПВЩ, асоціація гіперхолестеринемії з присутністю в сироватці крові С-реактивного протеїну, зменшення величин співвідношення ТГ/ХС ЛПНЩ і ТГ/ЗХС та збільшення показника співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, тенденція до підвищення вмісту ЛП(а) і вірогідне збільшення концентрації фібриногену в сироватці крові.

**Ключові слова:** *коронарний атеросклероз, віддалений прогноз, фактори ризику.*

Звичайний перебіг атеросклеротичного процесу настільки різноманітний, що прогнозувати його надзвичайно складно. У деяких хворих після стенокардії, яка виникає вперше в житті або після інфаркту міокарда (ІМ), настає тривала ремісія, у інших — захворювання має стабільний, стереотипний перебіг, іноді спостерігають неухильне прогресування захворювання, виникнення повторного ІМ, аритмій, серцевої недостатності [1]. Встановлення прогнозу при ішемічній хворобі серця (ІХС) — досить складна задача, оскільки потребує врахування певної кількості взаємопов'язаних факторів, які мають різну прогностичну значущість.

Відомо, що метаболічні зміни є першим і критичним ступенем геодинамічного та ішемічного каскадів, що призводять до артеріальної гіпертензії (АГ), ІМ, стенокардії та серцевої недостатності [2, 3]. Так, кардіотоксичні ефекти порушень вуглеводного і ліпідного обміну можуть реалізуватися через механізми, які включають збільшення гліколізації та оксидатії білків, утягнутах у ліпідний обмін, систему згортання крові та судинного гомостазу [3]. Поєднання декількох метаболічних факторів ризику ІХС у одного пацієнта в багато разів підвищує сумарний ризик ІХС та її фатальних ускладнень у найближчій або віддалений період спостереження за хворим. Однак внесок окремих факторів у віддалений прогноз імовірно буде різним.

Метою роботи було визначення впливу окремих метаболічних факторів (цукрового діабету, індексу маси тіла, фенотипу дисліпопротеїдемії, показників ліпідного обміну, ліпопротеїду(а), фібриногену) на віддалений прогноз у хворих з ІХС.

**Об'єкт і методи.** Обстежено 92 хворих (88 чоловіків і 4 жінки) у віці від 31 до 78 років, середній вік —  $(49,5 \pm 2,1)$  років, з ІХС, які знаходились під динамічним стаціонарним спостереженням у клініці Інституту терапії АМН України протягом 5 років. Діагноз ІХС встановлювався на підставі характерних скарг, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження (електрокардіографії, рентгенотелебачення органів грудної клітини, ехокардіографії, велоергометрії, при необхідності — гіпервентиляційної і дипіридамолової проб, а також за даними коронарної ангиографії).

На початку спостереження клінічними проявами захворювання у 75 (81,5 %) пацієнтів була стабільна стенокардія напруження I–IV функціональних класів (ФК), у 12 (13,0 %) — прогресуюча стенокардія, у 5 (5,5 %) — вазоспастична стенокардія. За ФК стабільної стенокардії розподіл хворих був таким: I ФК — 7 (7,6 %) осіб, II ФК — 9 (9,8 %), III ФК — 50 (54,3 %) і IV ФК — 9 (9,8 %) пацієнтів. В анамнезі захворювання 60 (65,2 %) осіб перенесли ІМ з давністю післяінфарктного кардіосклерозу

(ПІК) не менш ніж 6 місяців до початку спостереження. ПІК у вигляді хронічної післяінфарктної аневризми серця спостерігався у 20 (21,7 %) хворих. У 87 (94,5 %) хворих в анамнезі мала місце гіпертонічна хвороба (ГХ), стадія якої встановлювалась відповідно до класифікації АГ в залежності від ураження окремих органів (ВООЗ, 1993). ГХ II стадії мали 20 (21,7 %) пацієнтів, III стадії — 67 (72,8 %). Тривалість гіпертензивного анамнезу в середньому складала  $(24,7 \pm 5,3)$  років. Ознаки серцевої недостатності (СН) мали 86 (93,5 %) обстежених. За класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка, СН I стадії діагностовано у 15 (16,3 %) пацієнтів, II А стадії — у 52 (56,5 %) і II Б стадії — у 19 (20,7 %) осіб. Паління в анамнезі життя простежувалось у 44 (47,8%) випадках, середній стаж паління складав  $(30,0 \pm 1,2)$  років. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в анамнезі мали 13 (14,1 %) пацієнтів. За даними клініко-генеалогічного анамнезу, обтяжена на ІХС спадковість спостерігалась у 69 (75 %) обстежених.

Для зручності оцінки впливу окремих факторів на віддалений прогноз у хворих з ІХС усі обстежені були розподілені на три групи в залежності від перебігу захворювання: I група — сприятливий перебіг (хворі зі стабільним ФК стенокардії) — 30 (32,6 %) осіб; II група — відносно несприятливий перебіг (підвищення ФК стенокардії, поява аритмій, розвиток СН) — 13 (14,1 %) і III група — несприятливий перебіг (летальні наслідки, розвиток гострих серцево-судинних подій — ІМ, мозкового інсульту, нестабільної стенокардії) — 49 (53,3 %) пацієнтів.

Усім обстеженим виконано антропометричні вимірювання (визначення росту, маси тіла, окружності талії) і розраховано індекс маси тіла (ІМТ) або індекс Кетле відносно маси тіла (кг) до росту (м), піднесеному в квадрат. Згідно з класифікацією ожиріння (ОЖ) за ІМТ (ВООЗ, 1997) нормальну масу тіла констатували при ІМТ  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup>, надлишкову — при ІМТ  $25,0-29,9$  кг/м<sup>2</sup>, ОЖ I ст. — при значенні показника  $30,0-34,9$  кг/м<sup>2</sup>, II ст. — при ІМТ  $35,0-39,9$  кг/м<sup>2</sup> і ОЖ III ст. — коли значення ІМТ перевищували  $40$  кг/м<sup>2</sup>.

Обстеження включало стандартні біохімічні дослідження, а саме визначення активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, вмісту в сироватці крові білірубину, креатиніну і сечовини, рівня сечової кислоти, глюкози натще, гострофазових показників (сіалових кислот, С-реактивного протеїну, серомукоїдів), ліпідів сироватки крові, фібриногену.

Кров на біохімічні дослідження забирали із ліктьової вени натще, уранці, не раніше 12 годин після останнього прийому їжі.

Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів ви-

сокої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці крові визначали ферментативним методом на автоаналізаторі. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald [4]:  $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/5)$ . Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою О.М. Клімова [5]:  $КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ . Вміст ліпопротеїду (а) (ЛП(а) в сироватці крові визначали твердофазним імуноферментним методом. Нормальним вважали значення  $ЛП(а) < 30$  мг/дл. Щодо ліпідів сироватки крові, то за норму у хворих з ІХС приймали рівні  $ЗХС \leq 200$  мг/дл;  $ТГ \leq 200$  мг/дл;  $ХС\ ЛПВЩ \geq 40$  мг/дл,  $100 \leq ХС\ ЛПНЩ \leq 120$  мг/дл,  $КА = 3-4$  од.

Фенотип дисліпопротеїдемії (ДЛП) визначали за класифікацією D.S. Fredrickson [6] з сучасними доповненнями [7]. На початок спостереження 1 (1,1 %) пацієнт мав нормоліпідемію, 72 (78,3 %) хворих — IIa тип ДЛП, 3 (3,3 %) — IIb тип ДЛП і 4 (4,3 %) особи — IV тип ДЛП. Комбіновані порушення ліпідного обміну, а саме поєднання гіпоальфахолестеринемії (ГАХС) з IIa типом ДЛП мали 10 (10,8 %) хворих, з IIb типом ДЛП — 1 (1,1 %) обстежених і з IV типом — також 1 (1,1 %).

Медикаментозна терапія, яку отримували пацієнти, на початку спостереження була наступною: нітрати вживали 68 (73,9 %) пацієнтів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту — 47 (51,1 %) хворих,  $\beta$ -адреноблокатори — 43 (46,7 %), антагоністи кальцію — 53 (57,6 %), аспірин — 48 (52,2 %). Із гіполіпідемічних засобів 8 (8,7 %) пацієнтів вживали фібрати, 20 (21,7 %) — статини.

Отримані дані оброблені з використанням методів варіаційної статистики і кореляційного аналізу, критерію t-Стюдента, непараметричних критеріїв Манна-Уїтні (для незалежних груп) і Вілкоксона (для парних показників).

**Результати та їх обговорення.** Із 13 хворих, які мали в анамнезі ЦД 2-го типу 1 увійшов до складу 2-ї групи, а 12 — до складу 3-ї. За 5-річний період спостереження 9 із 13 пацієнтів померли від гострих коронарних і церебральних подій: 4 — від першого у житті ІМ, 2 — від повторного ІМ і 3 — від мозкового інсульту. Наведені дані підтверджують відому точку зору про те, що основною причиною летального кінця у хворих з ЦД є атеросклероз, перебіг якого характеризується високою агресивністю і раннім виникненням судинних катастроф, які обумовлюють інсульт, ІМ, ураження нирок. Ризик виникнення першого ІМ у хворих з ЦД такий же високий, як і повторного інфаркту у пацієнтів з ІХС [3].

Епідеміологічні дослідження продемонстрували тісний зв'язок між ОЖ і такими захво-

рюваннями, як ЦД 2-го типу, АГ, ДЛП, атеросклероз. Імовірність розвитку і вираженість серцево-судинної патології зростає зі збільшенням ІМТ [8]. На початку спостереження розподіл за величиною ІМТ був наступним: 1-ша група —  $(28,9 \pm 0,7)$  кг/м<sup>2</sup>, 2-га —  $(21,4 \pm 2,0)$  кг/м<sup>2</sup>, 3-я —  $(26,9 \pm 2,3)$  кг/м<sup>2</sup>. За нашими даними, через 5 років спостереження при сприятливому перебігу ІХС спостерігалось вірогідне зменшення ІМТ на 13,8 % ( $p < 0,05$ ), а при відносно несприятливому і несприятливому перебігах, навпаки, — підвищення на 15,9 % ( $p < 0,05$ ) і 18,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Отже, на сприятливий перебіг захворювання впливає зменшення ІМТ, і це не випадково, бо добре відомо, що навіть помірне зниження маси тіла на 5–10 % від вихідної приводить до значного поліпшення перебігу супутніх ОЖ захворювань і порушень, таких як АГ, гіперліпідемія, ІХС [9].

Цікаві дані отримано щодо динаміки фенотипу ДЛП в групах обстежених протягом 5-річного спостереження. Так, на початку дослідження в 1-й групі пацієнтів Па тип ДЛП зустрічався в 62,5 % випадків від загальної кількості обстежених в групі (19 пацієнтів), нормоліпідемію мав 1 (4,17 %) хворий, поєднання ГАХС з IV типом ДЛП відмічалось у одного (4,17 %) пацієнта, з Па типом ДЛП — у 9 (29,17 %) обстежених. Через 5 років картина змінилась: Па тип ДЛП мали 10 (33,3 %) хворих, нормоліпідемію — 14 (44,4 %), поєднання ГАХС з Па типом ДЛП — 3 (11,1 %) і з Пб типом ДЛП — 3 (11,1 %).

У 2-й групі пацієнтів вихідні дані були наступними: у 10 (66,7 %) осіб виявлено Па тип ДЛП; IV тип, поєднання ГАХС з Па типом і ГАСХ з Пб типом мали по одній особі. Через 5 років спостереження майже у всіх представників цієї групи спостерігався Па тип ДЛП.

У 3-й групі на початку спостереження переважав Па тип ДЛП — 43 (88,2 %) обстежених, Пб тип ДЛП мали 3 (5,9 %), IV тип — 3 (5,9 %). Через 5 років серед осіб 3-ї групи, у тому числі і померлих, був розповсюджений Па тип ДЛП. Отже, за фенотипом ДЛП на віддалений прогноз негативно впливає гіперхолестеринемія, тобто Па тип ДЛП.

Щодо впливу показників ліпідного обміну на віддалений прогноз, то тут слід зазначити різний внесок окремих показників ліпідного профілю. Так, при сприятливому перебігу ІХС (1-ша група) протягом 5-річного спостереження знайдено вірогідне зниження рівней ЗХС на 11,1 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок зменшення вмісту ХС у складі ЛПНЩ на 19,0 % ( $p < 0,05$ ). Вихідні значення ЗХС і ХС ЛПНЩ були  $(245,9 \pm 6,0)$  і  $(178,5 \pm 5,7)$  мг/дл відповідно. У цій групі пацієнтів також спостерігалась вірогідна позитивна динаміка КА, а саме зниження показника на 19,3 % від вихідного —  $4,98 \pm 0,19$

( $p < 0,05$ ). При відносно несприятливому перебігу ІХС (2-га група) визначались зміни наступних показників ліпідного обміну: тенденція до зростання ЗХС на 10,6 % ( $p > 0,05$ ), ТГ і ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) на 17,3 % ( $p > 0,05$ ) від вихідних —  $(222,5 \pm 11,9)$ ;  $(127,0 \pm 16,5)$  і  $(25,4 \pm 3,3)$  мг/дл відповідно. Інші показники ліпідограми суттєво не змінювались. При несприятливому перебігу захворювання (3-я група) спостерігалось вірогідне збільшення рівня ЗХС на 14 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідним [ $(254,2 \pm 7,9)$  мг/дл], суттєве зниження ХС ЛПВЩ на 12,8 % [з  $(43,0 \pm 0,5)$  до  $(37,5 \pm 3,0)$  мг/дл;  $p < 0,05$ ], збільшення концентрації ХС ЛПНЩ на 21,9 % [порівняно з вихідним —  $(169,2 \pm 6,6)$  мг/дл;  $p < 0,05$ ]. Поряд зі збільшенням ЗХС і ХС ЛПНЩ у цій групі хворих встановлено вірогідне зростання частоти позитивного результату на присутність у сироватці крові С-реактивного протеїну з 15,4 до 50 % від загальної кількості пацієнтів у групі ( $p < 0,01$ ). Можливо, це не випадково, бо дослідження останніх років свідчать про взаємозв'язок обміну ліпідів і запалення [10]. Прогресування ІХС і тромбоемболічні ускладнення атеросклерозу можуть бути зумовленими активацією запалення в судинній стінці, а маркером такого запалення може виступати С-реактивний протеїн [11].

У 1-й групі пацієнтів частота позитивного результату на присутність у сироватці крові С-реактивного протеїну вірогідно зменшувалась з 30,0 до 12,5 % ( $p < 0,05$ ) від загальної кількості хворих у групі, у осіб 2-ї групи суттєво не змінювалась протягом всього періоду спостереження (8,1 проти 10,9 %;  $p > 0,05$ ).

Рівень сіалових кислот за 5 років спостереження вірогідно знизився у пацієнтів 1-ї групи на 10,1 % ( $p < 0,05$ ), а у осіб 2-ї та 3-ї груп мав тенденцію до зниження відповідно на 10,8 і 7,8 % ( $p > 0,05$ ). Можливо, що при сприятливому перебігу захворювання вірогідне зменшення вмісту сіалових кислот пов'язане зі збільшенням їх концентрації у складі ЛПНЩ (рівень останніх знижувався в динаміці спостереження). При відносно несприятливому і несприятливому перебігах ІХС тенденція до зменшення сіалових кислот, можливо, пов'язана з недостатнім зниженням рівней ТГ, ХС ЛПНЩ, у складі яких концентрація сіалових кислот зростає по мірі збільшення розміру і щільності частинок ЛПДНЩ при їх перетворенні в ЛПНЩ [12].

В останні роки значну увагу приділяють ліпідним коефіцієнтам або співвідношенням, які мають більше прогностичне значення для розвитку ІХС, ніж визначення кожного ліпиду окремо [13].

В нашому дослідженні аналізувались наступні співвідношення: ТГ/ХС ЛПНЩ, ТГ/ЗХС



і ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ. Співвідношення ТГ/ХС ЛПНЩ еквівалентно аналогічному між кількістю ЛПДНЩ і ЛПНЩ та відображує співвідношення між дрібними щільними і більш великими за розміром частинками ЛПНЩ, що значною мірою визначає атерогенні властивості сироватки крові [2]. Не знайдено вірогідних змін цього співвідношення у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, тоді як у хворих 3-ї групи в динаміці 5-річного спостереження відбувалося вірогідне зменшення показника на 18,5 % (з  $1,15 \pm 0,17$  до  $0,97 \pm 0,14$ ;  $p < 0,05$ ). ТГ/ЗХС — це співвідношення, яке характеризує прямий вплив ТГ (ЛПДНЩ) на структуру, функцію і метаболізм ЛПНЩ і ЛПВЩ. Причому чим вище вміст у сироватці крові ТГ, тим частинки ЛПНЩ більш атерогенні, а ЛПВЩ менш кардіопротекторні [2].

При сприятливому перебігу ІХС співвідношення ТГ/ЗХС вірогідно збільшувалося на 20,3 % (з  $0,57 \pm 0,03$  до  $0,69 \pm 0,09$ ;  $p < 0,05$ ), зменшення його на 25 % (з  $0,75 \pm 0,08$  до  $0,60 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ) відмічалось при несприятливому перебігу захворювання, тоді як при відносно несприятливому перебігу суттєвих змін показника не відбувалось ( $0,57 \pm 0,08$  проти  $0,61 \pm 0,06$ ;  $p > 0,05$ ).

Щодо співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, то воно відображує перевагу надходження ХС до судинної стінки над виведенням ХС із неї [14]. Оскільки рівні ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ вважаються найкращими показниками наявності атеросклерозу в зрілому віці, їх співвідношення має значення для прогнозування атеросклеротичного ураження судин [13, 15]. За даними проведеного дослідження, в динаміці спостереження у хворих 1-ї групи відмічалось вірогідне зниження цього співвідношення на 20,4 % (з  $4,22 \pm 0,15$  до  $3,36 \pm 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), у пацієнтів 2-ї групи простежувалась тенденція до збільшення показника на 4,2 % ( $p > 0,05$ ), а у хворих 3-ї групи показник вірогідно збільшувався на 11,8 % (з  $3,3 \pm 0,07$  до  $3,69 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ) за рахунок зменшення ХС ЛПВЩ.

Більша частина сучасних досліджень демонструє прямий зв'язок рівня ЛП(а) з наявністю, прогресуванням і ступенем вираженості коронарного атеросклерозу [16]. Результати проведеного спостереження свідчать, що при сприятливому перебігу захворювання рівень ЛП(а) мав тенденцію до зниження на 29,2 % [з  $44,2 \pm 8,2$  до  $31,3 \pm 11,3$  мг/дл;  $p > 0,05$ ], тоді як при відносно несприятливому і несприятливому перебігах простежувалась тенденція до підвищення показника відповідно на 26,5 і 33,3 % [з  $49,0 \pm 2,9$  до  $62 \pm 12$ ] і з  $51,0 \pm 9,3$  до  $68,0 \pm 11,7$  мг/дл відповідно;  $p > 0,05$ ].

Зараз гіперфібриногенемія визнається самостійним фактором, який підвищує ризик

серцево-судинних захворювань у 2–3 рази [17]. При підтвердженій ІХС існує прямий зв'язок між рівнем фібриногену, вираженістю ангиографічних ознак стенозу коронарних артерій, частотою рецидивів коронарних ускладнень і ризиком розвитку рестенозу після коронарної ангиопластики [18, 19].

Отримані дані свідчать про тенденцію до зниження рівня фібриногену на 11,4 % [з  $3,25 \pm 0,21$  до  $2,88 \pm 0,2$  г/л;  $p > 0,05$ ] при сприятливому перебігу ІХС, вірогідне збільшення концентрації фібриногену на 21,6 % [з  $3,05 \pm 0,14$  до  $3,71 \pm 0,2$  г/л;  $p < 0,05$ ] при відносно несприятливому перебігу і підвищення показника на 29,5 % [з  $2,84 \pm 0,35$  до  $3,68 \pm 0,21$  г/л;  $p < 0,05$ ] при несприятливому перебігу захворювання.

### Висновки

1. Цукровий діабет справляє суттєвий негативний вплив на віддалений прогноз у хворих з ІХС, а на сприятливий перебіг захворювання впливає зменшення ІМТ.

2. За фенотипом ДЛП на віддалений прогноз негативно впливає гіперхолестеринемія, тобто Па тип ДЛП.

3. Зі сприятливим віддаленим прогнозом пов'язано зменшення концентрації ЗХС у сироватці крові за рахунок зниження вмісту ХС у складі ЛПНЩ, з відносно несприятливим — тенденція до зростання ЗХС, ТГ і ХС ЛПДНЩ і з несприятливим — збільшення рівней ЗХС, ХС ЛПНЩ та зниження вмісту в сироватці крові ХС ЛПВЩ.

4. Посилення гіперхолестеринемії паралельно зі зростанням частоти позитивного результату на присутність у сироватці крові С-реактивного протеїну асоціює з несприятливим віддаленим прогнозом при ІХС.

5. Позитивне прогностичне значення має підвищення величин співвідношення ТГ/ЗХС і зниження показника співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ. Відносно погіршує прогноз тенденція до збільшення співвідношення ХС ЛПНЩ/ЛС ЛПВЩ. Негативний вплив на віддалений прогноз справляють зменшення величин співвідношень ТГ/ХС ЛПНЩ і ТГ/ЗХС і збільшення показника співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ.

6. Відносне прогностичне значення має рівень ЛП(а), який при сприятливому перебігу захворювання має тенденцію до зниження, а при відносно несприятливому і несприятливому перебігах — тенденцію до підвищення.

7. Зниження концентрації фібриногену в сироватці крові асоціює зі сприятливим віддаленим прогнозом захворювання, а вірогідне збільшення вмісту фібриногену в сироватці крові — з відносно несприятливим і несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з ІХС.

**Список літератури**

1. *Бугаенко В.В.* Результаты длительного наблюдения за больными, перенесшими инфаркт миокарда без постинфарктной стенокардии. Укр. кардіол. журн. 2001; 2: 48–52.
2. *Братусь В.В., Лутай М.И., Талаева Т.В. и др.* Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триглицериды, модифицированные липопротеины. Укр. кардіол. журн. 2000; 4: 5–13.
3. *Братусь В.В., Талаева Т.В.* Диабет и атерогенез. 3. Роль диабетзависимых нарушений обмена липидов в ускоренном развитии атеросклероза. Укр. кардіол. журн. 2001; 3: 84–91.
4. *Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.* Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18: 449–502.
5. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком., 1999. 512 с.
6. *Fredrickson D.S., Lee R.S.* A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 1965; 31 (3): 321–327.
7. *Целуйко В.И.* К вопросу о классификации нарушений липидного обмена. Укр. кардіол. журн. 1995; 3: 21–24.
8. *Rosengren A., Wedel H., Wilhelmsen L.* Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. Eur. Heart J. 1999; 20: 269–277.
9. *Blackburn G.* Effect of degree of weight loss on health benefits. Obesity Res. 1995; 3 (suppl. 2): 211–216.
10. *Kaul D.* Molecular link between cholesterol, cytokines and atherosclerosis. Mol. Cell Biochem. 2001; 219: 65–71.
11. *Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S. et al.* Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 1997; 349: 462–466.
12. *Творогова М.Г., Рожкова Т.А., Лупанов В.П. и др.* Общие и связанные с липидами сиаловые кислоты крови при первичных и вторичных гиперлипидемиях. Тер. архив 1997; 1: 23–25.
13. *Коблянская А.В., Смирнова И.П.* Роль дислипидемий в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца. Укр. кардіол. журн. 1995; 1: 75–79.
14. *Перова Н.В.* Перспективные направления исследований роли липопротеидов в атерогенезе у человека: влияние на прогрессирование заболевания, значение в диагностике, возможности корригирующих вмешательств. Кардиология 1989; 29 (6): 5–9.
15. *Парфенова Н.С., Шестов Д.Б.* Апопротеины плазмы крови и их полиморфизм как маркеры и предикторы атеросклероза. Кардиология 1995; 4: 41–48.
16. *Ежов М.В., Лякишев А.А., Покровский С.Н.* Липопротеид (а) — независимый фактор риска атеросклероза. Тер. архив 2001; 9: 76–82.
17. *Винокур В.А.* Взаимосвязь социально-психологических факторов и гиперфибриногенемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор. Кардиология 2001; 8: 62–68.
18. *Харджан К.Дж.* Новые факторы риска развития ишемической болезни сердца: гипертрофия левого желудочка, повышение в крови уровня гомоцистеина, липопротеида(а), триглицеридов или фибриногена, окислительный стресс. Междунар. журн. мед. практик. 2001; 4: 45–55.
19. *Чазов Е.И.* К вопросу об атеротромботической болезни. Кардиология 2001; 4:4–7.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

***В.А. Чернышов, С.А. Лазарева, О.В. Ткаченко, С.В. Белозерова***

Исследовано влияние отдельных метаболических факторов — сахарного диабета, индекса массы тела, фенотипа дислипидемии, показателей липидного обмена, липопротеида(а), фибриногена — на отдаленный прогноз у 92 больных с ишемической болезнью сердца, наблюдавшихся на протяжении 5 лет. С положительным влиянием на прогноз ассоциировали снижение ИМТ, концентрации ОХС в сыворотке крови за счет уменьшения содержания ХС в сыворотке ЛПНП, повышение величины соотношения ТГ/ОХС и снижение показателя соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, тенденция к уменьшению концентрации ЛП(а) и снижение уровня фибриногена в сыворотке крови. Относительно ухудшали отдаленный прогноз тенденция к возрастанию сывороточных концентраций ОХС, ТГ и ХС ЛПОНП, а также увеличение величины соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, тенденция к повышению уровня ЛП(а) и достоверное увеличение содержания фибриногена в сыворотке крови. Отрицательное влияние на прогноз оказывали сахарный диабет, гиперхолестеринемия, снижение содержания в сыворотке крови ХС ЛПВП, ассоциация гиперхолестеринемии с наличием в сыворотке крови С-реактивного протеина, уменьшение величин соотношений ТГ/ХС ЛПНП и ТГ/ОХС, увеличение показателя соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, тенденция к повышению содержания ЛП(а) и достоверное увеличение концентрации фибриногена в сыворотке крови.

***Ключевые слова:*** коронарный атеросклероз, отдаленный прогноз, факторы риска.

**METABOLIC FACTORS WHICH INFLUENCE ON THE FURTHER PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

***V.A. Chernyshov, S.A. Lazareva, O.V. Tkachenko, S.V. Belozorova***

The influence of such metabolic factors as diabetes mellitus, body mass index, dyslipoproteinemia phenotype, lipid values, lipoprotein(a) and fibrinogen on the further prognosis in 92 patients with IHD during 5 years

follow-up was investigated. Positive further prognosis was associated with a decrease in BMI and in TC and LDL-C, with increase in TG/TC ratio and a decrease in LDL-C/HDL-C ratio. In positive further prognosis there were a tendency to lowering of Lp(a) and lowering of fibrinogen serum concentrations. A tendency to TC, TG, Lp(a) and VLDL-C serum elevations, an increase in LDL-C/HDL-C ratio and a reliable increase in fibrinogen serum concentration relatively deteriorated the further prognosis. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, a low level of HDL-C, association of hypercholesterolemia with C-reactive protein, a decrease in TG/LDL-C and TG/TC ratios, an increase in LDL-C/HDL-C ratio, a tendency to Lp(a) level elevation and reliable increase in fibrinogen serum concentration unfavourably influenced on the further prognosis in patients with IHD.

**Key words:** *coronary atherosclerosis, further prognosis, risk factors.*

*Поступила 22.04.2003*

## УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

*Л.А. Лапшина, Нажар Салех Саид*

*Харьковский государственный медицинский университет*

У 89 больных, перенесших инфаркт миокарда, и 60 больных диффузным кардиосклерозом изучены уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4 и состояние гемодинамики. В зависимости от фракции выброса (ФВ) выделены группы с ФВ более и менее 40 %. При постинфарктном кардиосклерозе с ФВ менее 40 % отмечается более выраженная дилатация левого желудочка, увеличение массы миокарда левого желудочка и уменьшение толщины стенки левого желудочка. Отличительными чертами активации цитокинов при постинфарктном кардиосклерозе по сравнению с диффузным являются более высокие значения ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 при ФВ более 40 % и более высокие показатели ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  при ФВ менее 40 %.

**Ключевые слова:** *постинфарктный кардиосклероз, цитокины, ремоделирование левого желудочка.*

Среди иммунопатологических нарушений, наблюдаемых при хронической сердечной недостаточности (ХСН), можно выделить такие взаимосвязанные звенья, как активация цитокинов, аутоантителообразование и перестройка клеточного звена иммунитета [1]. При некрозе миокарда в ответ на массивные поступления в кровь миокардиальных антигенов развивается асептическое воспаление. После перенесенного инфаркта миокарда наблюдаются выраженные нарушения иммунологической реактивности: увеличение содержания в крови IgE, титра антител к инфарцированному миокарду, количества циркулирующих иммунных комплексов, активности комплемента, перераспределение Т-клеток в пользу Т-хелперов, причем следовые реакции этого процесса сохраняются активными в течение года и более после перенесенного инфаркта миокарда. Это происходит в силу цитотоксического действия антимиеокардиальных антител на кардиомиоциты, которые способствуют появлению дополнительного количества аутоантигенов [2].

Согласно данным [3] в патогенезе ХСН при постинфарктном кардиосклерозе в связи с фиксацией противосердечных цитотоксических антител и иммунных комплексов на структурах сердца, патогенным действием сенсibilизированных лимфоцитов важная роль принадлежит нарушениям клеточного и гуморального иммунитета. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН при постинфарктном кардиосклерозе изучена недостаточно.

Целью настоящей работы явилось изучение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с постинфаркт-

ным кардиосклерозом и уточнение роли иммунологических нарушений в патогенезе ХСН у этой категории больных.

**Материал и методы.** Обследовано 149 пациентов (87 мужчин и 62 женщины) в возрасте от 42 до 74 лет, находившихся на лечении в 27-й городской клинической больнице г. Харькова по поводу ишемической болезни сердца. Из них у 60 больных был диагностирован диффузный кардиосклероз, у 89 — документированный ранее перенесенный Q-инфаркт миокарда. Гипертоническая болезнь в анамнезе отмечалась у 56 больных, стенокардия I ФК — у 12 пациентов, II ФК — у 86 больных, III ФК — у 51 больного, фибрилляция предсердий — у 37 больных. В обследование были включены больные с ХСН II и III ФК (NYHA), при этом ХСН II ФК диагностирована у 62 больных, ХСН III ФК — у 58 (табл. 1).

Больные с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, онкологической патологией, а также с недавно перенесенной (в течение 3 месяцев) острой сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом в исследование не включали. Контрольную группу составили 18 больных ИБС без признаков ХСН.

У всех пациентов определяли содержание в сыворотке крови фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 4 (ИЛ-4) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «ProCon» (Россия). Эхокардиографическое исследование проводили по общепринятой методике с помощью аппарата T1228 («Радмир», Украина) с определением следующих показателей: конечно-диастолического размера (КДР) и ко-



нечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического размера (КСР) и конечно-систолического объема (КСО), фракции выброса (ФВ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса относительной толщины стенки левого желудочка (2Н/Д). Полученные данные обработаны с помощью методов вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** С целью выявления роли цитокинов при ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом проведено сравнение показателей гемодинамики, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, ИЛ-4 у пациентов с диффузным (ДК) и постинфарктным (ПК) кардиосклерозом, которые по демографическим и клиническим признакам были идентичны (табл. 1).

В зависимости от показателей фракции выброса (ФВ) были выделены подгруппы с ФВ более и менее 40%. При сравнении результатов исследований гемодинамики у больных ДК и ПК с ФВ более 40% (табл. 2) существенных отличий размеров и объемов камеры левого желудочка в систолу и диастолу, индекса

относительной толщины стенки левого желудочка, массы миокарда левого желудочка не найдено. У пациентов с ФВ менее 40% средние значения ФВ при ПК и ДК отличались недостоверно, объем и размеры левого желудочка в систолу и диастолу при ПК достоверно превышали эти значения у больных с ДК. ММЛЖ у пациентов с ПК достоверно превышала аналогичный показатель при ДК, однако индекс относительной толщины стенки левого желудочка при ПК оказался достоверно ниже, чем при ДК.

У пациентов с ФВ более 40% процесс постинфарктного ремоделирования носил адаптивный характер, об этом свидетельствует сходство изменений ФВ, КДО, КСО, КДЛ, КСР, ММЛЖ, 2Н/Д при ПК и ДК. При ФВ менее 40% процесс ремоделирования носил дезадаптивный характер, о чем свидетельствуют сходные значения ФВ при более значительной при ПК дилатации сердца и компенсаторной гипертрофии миокарда. При ПК наряду с увеличением ММЛЖ происходит истон-

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных ИБС с диффузным (ДК) и постинфарктным (ПК) кардиосклерозом

Признак	ДК		ПК	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Возраст, лет	64,3±3,1		68,0±4,2	
Пол				
муж.	24		63	
жен.	36		26	
Гипертоническая болезнь	21	35	35	39,3
II ФК	38	63	53	59
III ФК	22	34	36	41
Стенокардия				
I ФК	12	20	—	—
II ФК	30	50	56	62,9
III ФК	18	30	33	38
Фибрилляция предсердий	14	23,3	23	25,8

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики при диффузном (ДК) и постинфарктном (ПК) кардиосклерозе в зависимости от ФВ ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль	ФВ, %			
		>40		<40%	
		ДК (n=32)	ПК (n=50)	ДК (n=28)	ПК (n=39)
ФВ, %	57,4±2,8	54,6±3,6	55,3±4,1	38,8±2,3	35,4±3,6
КДО, мл	120,4±5,2	140,6±5,8	156,8±7,7	178,5±10,8	236,8±11,7*
КСО, мл	69,1±4,2	62,5±4,6	68,3±3,8	94,2±6,1	120,8±9,9*
КДР, см	5,4±0,4	5,28±0,29	5,8±0,31	6,1±0,96	6,3±0,88*
КСР, см	4,1±0,3	3,8±0,03	4,1±0,61	4,58±0,83	4,89±0,29*
ММЛЖ, г	132,0±10,1	148,8±11,6	141,8±9,11	176,3±9,7	229,8±7,6*
2 Н/Д	0,37±0,03	0,41±0,02	0,39±0,01	0,35±0,03	0,29±0,01*

\*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении ДК и ПК.

чение его стенки, что свидетельствует о более выраженном срыве компенсации на фоне регионарных нарушений сократимости миокарда. В большинстве случаев ПК не является изолированным следствием перенесенного инфаркта, он развивается на фоне предшествующего ДК, ишемического ремоделирования миокарда и, несомненно, способствует усугублению миокардиальной дисфункции. Существует ряд механизмов, связывающих ПК с дезадаптивным процессом: повышение внутрижелудочкового давления, усугубление миокардиального стресса, возрастание потребления миокардом кислорода, нейрогормональная активация [4].

Изучена роль активации цитокинового каскада при ПК (табл. 3).

несмотря на некоторые разногласия, касающиеся отдельных цитокинов, согласуется с данными большинства авторов [5–7]. Существование ряда различий в степени включения цитокинового каскада при ДК и ПК свидетельствует о том, что наряду с генерализованной иммуновоспалительной реакцией на фоне ХСН имеются особые механизмы, обусловленные перенесенным инфарктом миокарда. Согласно экспериментальным данным в области инфаркта миокарда экспрессия генов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 продолжалась в течение одной недели, в дальнейшем в течение 20 недель после инфаркта миокарда экспрессия генов этих цитокинов оказалась значительно выше в неинфарцированной зоне, чем в зоне инфаркта. Корреляция уровней этих цитоки-

Таблица 3. Уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4 при диффузном (ДК) и постинфарктном (ПК) кардиосклерозе в зависимости от ФВ ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n=13)	ФВ, %			
		>40		<40	
		ДК (n=32)	ПК (n=50)	ДК (n=28)	ПК (n=39)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	51,7 $\pm$ 4,8	63,4 $\pm$ 8,2*	72,6 $\pm$ 4,1*#	76,8 $\pm$ 3,5*	90,1 $\pm$ 6,6*#
ИЛ-1 пг/мл	29,7 $\pm$ 2,4	41,6 $\pm$ 5,2*	46,6 $\pm$ 7,8*	46,2 $\pm$ 5,3*	58,7 $\pm$ 4,4*#
ИЛ-6, пг/мл	31,15 $\pm$ 3,70	42,4 $\pm$ 2,8*	51,6 $\pm$ 4,4*#	58,3 $\pm$ 5,1*	56,3 $\pm$ 3,2*
ИЛ-4, пг/мл	47,8 $\pm$ 3,2	57,8 $\pm$ 4,4*	54,4 $\pm$ 4,7*	92,4 $\pm$ 7,1*	89,8 $\pm$ 4,2*

\* Различие достоверно в сравнении с группой контроля; # — между ДК и ПК.

Уровни ФНО- $\alpha$  при ДК и ПК с ФВ более 40 % достоверно превышали контрольные значения ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), при этом более высокие показатели ФНО- $\alpha$  оказались в группе с ПК ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ФВ менее 40 % прослеживалась аналогичная динамика: нарастание ФНО- $\alpha$  по мере утяжеления сердечной недостаточности и более высокие значения цитокинов при ПК по сравнению с ДК ( $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-1 $\beta$  при ФВ более 40 % при ДК и ПК превышал показатель контрольной группы ( $p < 0,05$  и  $p > 0,05$  соответственно), при сравнении между ДК и ПК различия отсутствовали. У больных с ФВ менее 40 % уровень ИЛ-1 $\beta$  при ПК достоверно превышал таковой у больных ДК ( $p < 0,05$ ). Показатель ИЛ-6 увеличивался с нарастанием степени систолической дисфункции сердца, достоверно отличаясь во всех подгруппах от контрольного уровня. Различия ИЛ-6 при ДК и ПК определены у пациентов с ФВ более 40 %. Значения противовоспалительного цитокина ИЛ-4 достоверно превышали уровни контрольной группы, увеличиваясь по мере прогрессирования ХСН, при сравнении ИЛ-4 при ДК и ПК различий не найдено. Полученные результаты свидетельствуют об активации экспрессии цитокинов по мере нарастания систолической дисфункции левого желудочка при ИБС, что,

нов с КДО свидетельствует об их участии в постинфарктном ремоделировании миокарда [8]. Клиническим исследованиям цитокинов при ПК посвящены единичные работы: увеличение ИЛ-6 во время (3–6-е сутки) и после острого инфаркта миокарда позволило считать, что ИЛ-6 может быть реактантом острой фазы, а также маркером хронического воспаления, связанного с повреждением миокарда; авторы придавали особое значение этому цитокину при постинфарктной ХСН [9].

Таким образом, можно выделить ряд факторов активации цитокинов при ПК: иммуновоспалительную реакцию, обусловленную асептическим воспалением вследствие некроза миокарда, которое продолжается после инфаркта [1–3, 5, 6], постинфарктное ремоделирование с увеличением миокардиального напряжения в дилатированном сердце и ХСН со всеми присущими ей метаболическими и гипоксическими нарушениями [4]. Вероятно, определенную роль играет фон иммуноопосредованных механизмов системного атеросклероза [10]. Следствием повышенной цитокиновой активности является оксидативный стресс, активация апоптоза, металлопротеаз, рассогласование b-адренергических рецепторов миокарда, стимуляция синтеза других цитокинов, которые усугубляют повреждение

миокарда [5–7]. Избыточное образование ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 стимулирует синтез оксида азота в кардиомиоцитах путем индукции iNOS. Эта цитокининдуцированная форма оксида азота оказывает токсическое действие на миокард, активирует процессы роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие и вызывает ремоделирование сердца [5, 7, 10].

Представленные данные демонстрируют роль активации цитокинового каскада после перенесенного инфаркта миокарда в развитии ремоделирования левого желудочка и прогрессирующей сердечной недостаточности.

### Список литературы

1. *Воронков Л.Г.* Хроническая сердечная недостаточность как иммунологический и дисметаболический синдром. Укр. терапевт. журн. 2001; 3, 1: 17–19.
2. *Бабов К.Д.* Особенности иммунного статуса больных с различными клиническими формами ИБС. II. Роль аутоиммунных изменений в определении характера постинфарктного периода и риска развития повторного инфаркта миокарда. Укр. кардиол. журн. 1995; 4: 22–26.
3. *Шустваль Н.Ф.* Иммунологические аспекты хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Укр. терапевт. журн. 1999; 1: 25–27.
4. *Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х.* Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. Кардиология 1999; 1: 54–58.
5. *Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А.* Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности. Укр. кардиол. журн. 2002; 2: 42–44.
6. *Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.С.* Иммунная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (обзор литературы). Журн. АМН Украины 2000; 6, 2: 264–278.
7. *Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б.* Роль системы цитокинов в патологии хронической сердечной недостаточности. Тер. архив 2001; 12: 82–84.
8. *Ono K., Matsumori A., Shio I.* Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts. Circulation 1998; 98: 149–156.
9. *Munger M., Johnson B., Amber I. et al.* Circulating concentration of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1996; 77: 723–727.
10. *Насонов Е.Л.* Иммунологические маркеры атеросклероза. Тер. архив 2002; 5: 80–85.

### РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ЗУМОВЛЕНІЙ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

*Л.А. Лапшина, Назар Салех Саїд*

У 89 хворих, які перенесли інфаркт міокарда, і 60 хворих на дифузний кардіосклероз вивчені рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-4 і стан гемодинаміки. В залежності від фракції викиду (ФВ) виділені групи з ФВ більш і менш 40 %. При постінфарктному кардіосклерозі з ФВ менш 40 % відмічаються більш виражена дилатація лівого шлуночка, збільшення маси міокарда лівого шлуночка і зменшення товщини стінки лівого шлуночка. Рисами, які відрізняли активацію цитокинів при постінфарктному кардіосклерозі у порівнянні з дифузним, були більш високі показники ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 при ФВ більш 40 % і більш високі показники ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  при ФВ менш 40 %.

**Ключові слова:** постінфарктний кардіосклероз, цитокини, ремодельовання лівого шлуночка.

### LEVEL OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE AS OF POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

*L.A. Lapshina, Najar Saleh Said*

In 89 patients after myocardial infarction and 60 patients with diffusive cardiosclerosis levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin — 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4) and the condition of hemodynamics were measured. In dependence on fraction of ejection (FE) all patients were divided into two groups: FE more and less than 40 %. Dilatation of left ventricle, increasing myocardium mass of left ventricle and decreasing thickness of left ventricle wall in patients with postinfarction cardiosclerosis were changed more. Characteristically features of cytokines activation in patients with postinfarction cardiosclerosis in comparison to diffusive were more increased levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 in FE more than 40 % and increased levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  in FE less than 40 %.

**Key words:** postinfarction cardiosclerosis, cytokines, remodeling of left ventricle.

Поступила 13.10.2003

## ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Ф.М. Зейналов*

*Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

Обследовано 35 больных сердечной недостаточностью, причиной которой была резистентная гипертония. Положительный клинический эффект апровереля отмечен в 85,4 % случаев. Систолическое артериальное давление снизилось на 27 %, диастолическое — на 22 %. Увеличилась сократительная и насосная функции левого желудочка. Содержание в крови эндотелина достоверно снизилось на 42,8 %, а цГМФ повысился на 36,6 %.

**Ключевые слова:** *резистентная артериальная гипертония, апроверель, эндотелин.*

Одной из частых причин сердечной недостаточности (СН) является резистентная артериальная гипертония (РАГ). Комбинация нескольких антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия не всегда позволяет достичь желаемого гипотензивного эффекта. [1–3]. Многие медикаментозные средства, применяемые при лечении РАГ, из-за имеющихся у них побочных действий могут усугубить течение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Перспективными в лечении РАГ, осложненной СН, могут быть блокаторы рецепторов ангиотензина (А) II. Эффективность этой группы препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и минимальное количество побочных эффектов при длительном приеме продемонстрированы в работах [5, 6].

Целью данной работы было изучение клинического, гемодинамического и гуморального эффекта апровереля у больных РАГ с СН.

**Материал и методы.** В условиях Института терапии АМН Украины и Центральной Ресейской больницы им. М.Н. Кадырлы Республики Азербайджан обследовано 23 больных РАГ (14 мужчин и 9 женщин), средний возраст ( $47,0 \pm 1,3$ ) года, с СН II–III функционального класса. Хроническая почечная недостаточность начальной и выраженной степени выявлена у 11 пациентов. На фоне лечения ( $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, тиазидовые диуретики, гликозиды, клофелин) систолическое артериальное давление (САД) сохранялось в пределах ( $184 \pm 11$ ) мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) — ( $112 \pm 8$ ) мм рт. ст. Диагностика РАГ проводилась на основании анамнеза, характерной клинической картины, данных выделительной урографии, ультразвукового исследования и лабораторных анализов. Суточная доза апровереля составила 150–300 мг и зависела от уровня АД. Активность ренина плазмы

(АРП), А II, концентрация альдостерона плазмы (КАП), уровень эндотелина 1 (Э-1) определяли радиоиммунологическим методом. Циклический гунозинмонофосфат (цГМФ) определяли иммуноферментным методом. ЭхоКГ выполняли на аппарате «Алока СДД-280» по общепринятой методике [7]. Тетраполярную грудную реографию проводили на аппарате РПГ-202 [8]. Определяли число сердечных сокращений (ЧСС), конечный систолический объем (КСО) левого желудочка, конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка, фракцию выброса (ФВ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), мощность (N) левого желудочка, расход энергии (РЭ) левого желудочка на перемещение одного литра крови. Полученные данные обрабатывали методами математической статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Положительный клинический эффект в результате терапии апроверелем больных РАГ с СН отмечен в 85,4 % случаев ( $p < 0,05$ ). Уже на первой неделе лечения отмечены благоприятные изменения в клинической симптоматике. Парадоксальная одышка, периферические отеки и размеры печени уменьшились у 88,9 % больных ( $p < 0,05$ ). Это, в свою очередь, существенно повысило толерантность к физической нагрузке. Со стороны церебральной симптоматики отмечено снижение интенсивности головных болей и головокружения или их полное прекращение. Побочных эффектов у наблюдаемых больных в процессе лечения апроверелем зарегистрировано не было.

Снижение кровяного давления (табл. 1) под влиянием апровереля было опосредовано уменьшением САД на 27 % и ДАД на 22 %. Антигипертензивный эффект апровереля у обследованных лиц сопровождался благоприятными изменениями со стороны центральной и периферической гемодинамики. В первую оче-



Таблиця 1. Динамика гемодинамічних показателів больних серцевою недостатністю при резистентній АГ (n=23) в результаті лікування апровелем (M±m)

Показатель	До лікування	Після лікування	p
САД, мм рт. ст	184±11	136±8	<0,01
ДАД, мм рт. ст	112±8	89±3	<0,01
ЧСС, уд/мин	96,0±4,6	82,0±2,8	>0,05
КСО, см <sup>3</sup>	56,0±4,8	47,0±3,8	>0,05
КДО, см <sup>3</sup>	154±13	144±8	>0,05
ФВ, %	35,8±2,2	53,0±2,8	<0,05
СИ, л/мин <sup>-1</sup> /м <sup>2</sup>	2,02±0,25	2,86±0,31	<0,05
ОПСС, н·с дм <sup>-5</sup>	3325±112	2240±106	<0,05
N, Вт	4,06±0,23	5,78±0,28	<0,01
РЭ, Вт/л	21,02±0,59	16,91±0,45	<0,01

редь это проявилось в уменьшении ОПСС на 31,6 % и росте СИ на 29,2 %. При этом ЧСС имело тенденцию к нормализации. Снижение периферического сосудистого сопротивления и гемодинамическая разгрузка сердца способствовали уменьшению объемных размеров левого желудочка. О переходе сердечной деятельности на эффективный режим функционирования свидетельствует статистическое значимое увеличение ФВ и снижение РЭ на перемещение одного литра крови (табл. 1).

Терапия апровелем существенно отразилась на состоянии нейрогуморальной системы (табл. 2). Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы АРП и АП в плазме крови повысились. При этом динамика КАП имела тенденцию к снижению. Местный регулятор сосудистого тонуса Э-1 уменьшился на 42,8 %, тогда как цГМФ повысился на 36,6 %. У больных с наличием ХПН улучшились концентрационная и выделительная функция почек. Это проявилось в снижении уровня продуктов азотистого обмена. Содержание в крови мочевины уменьшилось с (19,5±1,8) до (11,8±1,2) ммоль/л, креатинина — с (472±20) до (216±14) ммоль/л.

В начальной стадии СН активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет адаптационное значение и направлена на под-

держание сократимости миокарда, сосудистого тонуса и ОПСС. Однако в поздний период СН длительное стимулирование эндогенных локальных ренин-ангиотензиновых систем в сосудах и почках приобретает патогенетическое значение. Чрезмерное вазоконстрикторное действие А II способствует увеличению ОПСС, что приводит к росту постнагрузки на миокард и в дальнейшем к снижению его сократимости. Повреждающее действие А II на сердечно-сосудистую систему опосредуется через АТ-1 рецепторы [9, 10].

Положительный клинический и гемодинамический эффект апровеля у больных РАГ с СН, очевидно, связан с блокадой АТ-1 рецепторов. В результате нивелирования вазоконстрикторного действия А II на гладкомышечные клетки стенок сосудов и происходит уменьшение ОПСС, что способствует, с одной стороны, снижению системного давления, а с другой — разгрузке миокарда левого желудочка. Этим объясняются благоприятные изменения в клинике СН и переход ее в более легкую степень тяжести. Доказательством тому служит достоверное увеличение сократительной и насосной функций левого желудочка и уменьшение его объемных размеров.

Другим объяснением гемодинамического эффекта апровеля у больных РАГ с СН может

Таблиця 2. Динамика гуморальних показателів больних з серцевою недостатністю при резистентній АГ (n=23) в результаті лікування апровелем (M±m)

Показатель	До лікування	Після лікування
АРП нг, мл/ч	0,786±0,040	1,766±0,28*
АП, ПГ/мл	27,60±1,04	51,2±3,08*
КАП, нмоль/л	0,986±0,080	0,621±0,05*
Эндотелин 1, нг/л	15,76±1,11	8,68±1,28*
цГМФ, нмоль/л	4,91±0,39	7,99±0,50*

\*p<0,05.

быть увеличение в плазме крови А II. Согласно литературным данным избыток А II способствует увеличению синтеза NO путем стимуляции АТ-2 рецептов. В результате блокады апровелем АТ-1 рецепторов и стимуляции А II незаблокированных АТ-2 рецепторов создаются условия для накопления NO, обладающего вазодилатирующим и антипролиферативным действием [10].

Эндотелин синтезируется эндотелиальными клетками сосудов. Данный гормон играет особую важную роль в регуляции кровотока. В больших концентрациях этот пептид вызывает выраженную и длительную вазоконстрикцию. В итоге это приводит к росту периферического сосудистого сопротивления и ишемизации тканей органов-мишеней. В противоположность Э-1, цГМФ является фактором релаксации сосудов и способствует улучшению кровообращения в органах с лимитированным кровообращением [11]. Согласно нашим ис-

следованиям у больных РАГ с СН в результате терапии апровелем статистически значимо увеличивается содержание в плазме крови цГМФ и снижается концентрация Э-1. Положительный клинико-гемодинамический эффект апровеля, очевидно, связан с улучшением микроциркуляции в органах-мишенях, в частности в почках. Доказательством тому служит нормализация уровня креатинина и мочевины в крови больных РАГ, осложненной хронической почечной недостаточностью.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сказать, что апровел у больных резистентной артериальной гипертонией с сердечной недостаточностью оказывает выраженное антигипертензивное действие, повышает сократительную и насосную функцию левого желудочка, улучшает концентрационную и выделительную функции почек. С этой точки зрения применение блокаторов рецепторов А II у данной категории больных наиболее перспективно.

### Список литературы

1. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Палеев Ф.Н. Хроническая сердечная недостаточность при некоронарогенных заболеваниях миокарда и действие на нее рефрактерина. *Клин. медицина* 1998; 6: 21–26.
2. Cohn I.N. Structural basis of heart failure, ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504–2507.
3. Weber K.T. Heart failure. Lessons learned over the past 25 year. *Clin. Cardiol.* 1995; 18: 123–130.
4. Borondy P.E., Michniewicz V.M., Yatakan G.L. Metabolic disposition of CI-906-14 C, a potent ACE inhibitor in laboratory animal. *Pharmacol.* 1983; 25: 108.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Иосова И.К., Сололева Ю.В. Физиология и фармакотерапия ренин-ангиотензиновой системы. *Кардиология* 1997; 11: 91–95.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лозартан-блокатор АТ I-ангиотензиновых рецепторов: Новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1997; 11: 84–87.
7. Feigenbaum H. Echocardiography. 2<sup>nd</sup>. Philadelphia: Tibiger, 1976: 512.
8. Пушкарь Ю.Т., Большов В.М., Елизарова Н.Л. и др. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии и его метрологические возможности. *Кардиология* 1997; 7: 85–90.
9. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. К.: Здоров'я, 1994: 234.
10. Booz L.W., Baker K.M. Role of tupe 1 or tupe 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 635–640.
11. Gohlke P., Pees C., Unger T. AT 2-reseptor stimulation increases aortic GMP in SHRSP by a Kinindependent mechanisms. *Hypertension* 1998; 31: 349–355.

### ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II У ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНУ ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

**Ф.М. Зейналов**

Обстежено 35 хворих з серцевою недостатністю, причиною якої була резистентна гіпертонія. Позитивний клінічний ефект апровеля відзначений у 85,4 % випадків. Систолічний артеріальний тиск знизився на 27 %, діастолічний — на 22 %. Збільшилися скорочувальна і насосна функції лівого шлуночка. Вміст у крові ендотеліну вірогідно знизився на 42,8 %, а цГМФ підвищився на 36,6 %.

**Ключові слова:** резистентна артеріальна гіпертонія, апровел, ендотелін.

### APPLICATION OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART FAILURE

**F.M. Zeynalov**

35 patients with heart failure caused by resistant arterial hypertension were investigated. Aprovel was effective in 85,4 % of cases. Systolic arterial blood pressure had decreased by 27 % and diastolic blood by 22 %. Left ventricle contractility and pump function of the heart is noted to be increased. Endothelin plasma concentration due to aprovel lowered by 42,8 % and cGMP level increased by 36,6 %.

**Key words:** resistant arterial hypertension, aprovel, endothelin.

Поступила 12.12.2002

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X

*О.В. Радченко, В.Й. Целуйко, А.В. Ляшенко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучены спектральные и временные показатели variability сердечного ритма (ВСР), суточного колебания тонуса вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом X (МСХ) и у больных артериальной гипертензией. Выявлено более значительное снижение ВСР у больных с МСХ, в сравнении с больными артериальной гипертензией, за сутки и в дневной период. В обеих группах снижена общая мощность (ТР) спектра ВСР, несмотря на падение низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) компонент, отношение LF/HF в обеих группах остается повышенным.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, спектральные и временные показатели variability сердечного ритма.

Анализ variability сердечного ритма (ВСР) позволяет не только оценить автономную регуляцию в целом, но и количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) через их влияние на функцию синусового узла [1, 2]. Известно, что вследствие постоянного тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС при достаточно продолжительной (от 2 мин до 24 ч) записи ЭКГ регистрируются незначительные отклонения синусового ритма от его средней частоты [3]. Стабилизация сердечного ритма является кардинальным признаком полиэтиологичной автономной кардионейропатии, впервые описанной авторами [4, 5] у больных диабетом, а позднее и при кардиоваскулярной патологии у больных инфарктом миокарда с высоким риском летального исхода [6–8].

В исследованиях по изучению ВСР у больных артериальной гипертензией (АГ) было показано, что при повышении артериального давления снижается ВСР. При I ст. АГ преобладают симпатические влияния, показатель общей мощности (ТР) ритма сердца незначительно снижается или остается в пределах нормы, при проведении ортостатической пробы отмечают выраженную активацию симпатического отдела ВНС. При II ст. АГ вследствие прогрессирования заболевания и развития гипертрофии левого желудочка и фиброзных изменений в миокарде происходит снижение общей мощности (ТР) спектра за счет снижения высокочастотной (HF) и в меньшей степени низкочастотной (LF) компонент [9]. При III ст. АГ преобладают низкочастотные колебания (VLF), отражающие гуморально-метаболические влияния на сердечный ритм [1, 5, 9–14].

Представляет интерес изучение показателей ВСР у больных с метаболическим синдро-

мом X (МСХ), который, как известно, включает комплекс клинико-гемодинамических и биохимических нарушений, основными проявлениями которых являются АГ, ожирение (преимущественно по висцеральному типу), нарушение углеводного обмена (снижение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа), дислиппротеидемия (гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности) [15].

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение спектральных и временных показателей ВСР, суточного колебания тонуса ВНС у больных с МСХ и у больных АГ.

**Объект и методы.** Обследованы 47 пациентов с АГ II ст.: 1-ю группу составили 27 больных с МСХ; 2-ю — 20 больных АГ; группу контроля — 15 относительно здоровых лиц. Группы сопоставимы по возрасту (1-я —  $53,63 \pm 1,86$  лет; 2-я —  $53,14 \pm 3,14$  лет; контрольная —  $53,42 \pm 5,24$  лет), полу, а 1-я и 2-я еще и по среднесуточным показателям артериального давления.

Диагноз МСХ верифицировали на основании данных комплексного обследования (определения уровня глюкозы крови и иммунореактивного инсулина натощак или, при необходимости, после приема 75,0 г глюкозы, определения показателей липидного обмена натощак ферментативным методом на автоанализаторе, антропометрии, диагностики АГ) [1]. АГ диагностировали в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1999 г.). МСХ устанавливали при наличии основных критериев: нарушения толерантности к глюкозе или инсулинонезависимого сахарного диабета (ИНСД), атерогенной дислиппротеидемии (уровень общего ХС выше 5,2 ммоль/л, триглицеридов — выше 1,65 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — ниже

0,9 ммоль/л), абдоминального ожирения (индекс массы тела более 25 кг/м, отношение окружности талии к окружности бедер более 0,9), АГ [15].

Пациентов с нарушением синоаурикулярной или атриовентрикулярной проводимости, отсутствием устойчивого синусового ритма, тяжелой сердечной недостаточностью или с сопутствующими заболеваниями в исследование не включали.

Показатели вариабельности сердечного ритма изучали с помощью прибора Cardiotens («Meditech», Венгрия). В течение 24 ч до исследования исключалось употребление кофе, алкоголя, препаратов, влияющих на показатели ВСП. Мониторинг проводили в течение суток. Поскольку многие из величин, получаемых при анализе ВСП, тесно коррелируют с другими, оценивали следующие временные показатели [8]:

- стандартное отклонение от средней длительности интервалов RR (SDRR);
- триангулярный индекс ( $HRV_{ti}$ ) — для оценки общей ВСП;
- квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами RR (rMSSD) — для оценки высокочастотных компонент вариабельности;
- стандартное отклонение средних RR, вычисленных за короткие промежутки времени, которое позволяет оценить изменения ЧСС циклически с периодом более 5 мин (SDANN), — для оценки низкочастотных (LF) компонент вариабельности.

Кроме того, оценивали спектральные показатели ВСП: общую мощность вариационного спектра (TP), мощность спектра в области низких (LF) и высоких (HF) частот, отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF).

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием методов непараметрической статистики. Достоверность различий между выборками оценивали с применением критерия Манна–Уитни (Вилкоксона).

**Результаты и их обсуждение.** В обеих сравниваемых группах больных отмечались более низкие значения общей ВСП по сравнению с контролем. Показатели SDRR у больных с МСХ за все время суток и дневной период были ниже таковых у больных с АГ. Триангулярный индекс  $HRV_{ti}$ , также характеризующий общую ВСП, был снижен в обеих группах за все время суток и в дневной период.

Изучение спектральной плотности ВСП показало снижение общей мощности спектра (TP) в 1-й и 2-й группах как за все время суток, так и в дневной и ночной периоды. Причем более значительное снижение общей мощности TP было у больных 1-й группы за все время

суток и в ночное время по сравнению с больными 2-й группы (таблица).

При спектральном анализе ВСП выявлено снижение низкочастотного (LF) компонента, отражающего симпатическое звено ВНС, в сравниваемых группах больных с МСХ и АГ по сравнению с контрольной группой соответственно за все периоды суток. У больных с МСХ снижен показатель низкочастотной компоненты (LF) за дневной и ночной периоды по сравнению с контролем, а в сравнении с больными АГ LF-компонент снижен в ночное время.

В литературе отмечена тесная корреляция значений мощности в диапазоне HF с rMSSD и pNN50. В настоящее время эти показатели рассматриваются многими исследователями в качестве маркера активности парасимпатического отдела ВНС [11]. Анализ полученных данных свидетельствует о снижении показателей высокочастотных (HF) компонент в обеих группах (1-й с МСХ и 2-й с АГ) за все периоды по сравнению с контролем, а также в дневное и ночное время по сравнению с контролем. Между собой группы достоверных различий не имели. Циркадная ритмичность HF-компоненты в сравниваемых группах сохранена с преобладанием в ночной период.

Как показали исследования [1, 10, 13, 14, 16], в состоянии сна в норме происходит выраженное увеличение полной мощности спектра (TP) ритма сердца и особенно высокочастотной (HF) ее составляющей. Эти изменения свидетельствуют об увеличении во время сна активности парасимпатической нервной системы и снижении симпатoadrenalовой активности. В нашем исследовании у больных с МСХ и АГ наблюдается более выраженное преобладание LF-компоненты в ночное время. Отношение LF/HF в ночной период у больных с МСХ и у больных АГ выше, чем в контрольной группе. Причем LF/HF у больных АГ достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных с МСХ. Отношение LF/HF, отражающее симпатовагальный баланс, в дневное время у лиц с МСХ и у больных АГ превышало таковые показания у здоровых лиц. Таким образом, несмотря на падение показателей LF- и HF-компонент, отношение LF/HF остается повышенным в обеих группах, что подтверждает сложившиеся представления о патологических связях АГ с нарушением нейродуморальных систем регуляции, с преобладанием активации симпатического вегетативного звена [11, 12, 14, 17].

#### Выводы

1. У больных артериальной гипертензией отмечается снижение вариабельности сердечного ритма (ВСП) по сравнению с этим показателем в контрольной группе. У больных с метаболическим синдромом X (МСХ) нарушения



*Спектральні та часові показники варіабельності серцевого ритму  
у больних різних груп (M±m)*

Показатель	Метаболічний синдром (1-я група)	Артеріальна гіпертензія (2-я група)	Относно здорові (контроль)
<b>SDRR:</b>			
сут	129,38±3,92*	138,0±2,55 <sup>#</sup>	143,88±6,35
дн	117,84±2,00*	126,77±6,55 <sup>#</sup>	129,11±7,56
ноч	99,19±7,31*	99,0±6,54* <sup>#</sup>	113,22±10,22
<b>rMSSD:</b>			
сут	29,69±3,34*	30,0±4,02* <sup>#</sup>	39,88±4,17
дн	27,5±3,83*	27,33±4,18* <sup>#</sup>	35,77±4,00
ноч	33,46±3,18*	32,77±5,22* <sup>#</sup>	48,22±4,51
<b>SDANN:</b>			
сут	123,53±10,95*	190,33±12,71* <sup>#</sup>	127,56±4,18
дн	114,03±8,34	174,22±27,43* <sup>#</sup>	115,55±6,76
ноч	81,26±12,73*	79,67±11,17 <sup>#</sup>	73,88±11,61
<b>pNN50%:</b>			
сут	5,56±1,45*	6,53±2,35* <sup>#</sup>	15,77±3,48
дн	4,60±1,59**	4,18±1,58** <sup>#</sup>	12,31±3,42
ноч	8,03±1,67**	11,16±1,71* <sup>#</sup>	23,830±4,003
<b>HRV<sub>ii</sub>:</b>			
сут	33,34±1,34*	36,11±2,81* <sup>#</sup>	43,67±2,32
дн	29,26±1,18*	29,55±2,77* <sup>#</sup>	37,11±2,18
ноч	21,76±1,29*	24,44±1,61 <sup>#</sup>	28,0±3,37
<b>LF:</b>			
сут	552,92±67,85*	765,33±46,58* <sup>#</sup>	1191,78±218,01
дн	449,73±38,92*	555,56±58,88 <sup>#</sup>	1120,56±210,97
ноч	812,81±51,43*	1183,11±104,57 <sup>#</sup>	1277,89±253,75
<b>HF:</b>			
сут	281,88±71,53*	272,66±76,77* <sup>#</sup>	580,88±102,23
дн	235,11±77,53*	177,11±48,77* <sup>#</sup>	461,11±80,65
ноч	327,26±83,24*	464,89±150,75* <sup>#</sup>	806,11±149,01
<b>LF/HF:</b>			
сут	2,79±0,33	3,54±0,63* <sup>#</sup>	2,28±0,45
дн	3,15±0,36*	3,92±0,62* <sup>#</sup>	2,63±0,45
ноч	2,65±0,37*	3,43±0,71* <sup>#</sup>	1,86±0,41
<b>TP:</b>			
сут	2475,04±225,18*	3257,44±167,37* <sup>#</sup>	4917,22±719,84
дн	2263,15±243,28**	2303,33±328,06** <sup>#</sup>	4451,11±694,08
ноч	3009,77±323,32**	5149,11±1277,77 <sup>#</sup>	5791,44±886,92

\* p<0,05 и \*\* p<0,01 — по сравнению с группой контроля;

# p<0,05 и ## p>0,05 — при сравнении между 1-й и 2-й группами.

ВСР более выражены, о чем свидетельствует более низкая ВСР за сутки и в дневной период.

2. Установлено, снижение общей мощности (TP) спектра ВСР, падение мощности LF (низкочастотной) и HF (высокочастотной) составляющих у больных АГ и с МСХ по сравнению с контрольной группой. У больных с МСХ имеет место более выраженное снижение мощности LF-компоненты во все периоды, что может свидетельствовать о снижении вазомоторной симпатической активности в системе

барорефлекторной регуляции артериального давления, о снижении эффективности гомеостатических механизмов его стабилизации.

3. Установлено повышение отношения LF/ HF в дневной и ночной период у больных АГ и с МСХ по сравнению с контрольной группой. Значение LF/HF у больных АГ превышало таковые при МСХ в ночное время. Мощность LF-компоненты преобладала в ночной период в обеих группах по сравнению с контрольной группой.

#### Список литературы

1. Коркушко О.В. Анализ variability ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты. К., 2002: 98–103, 125–128.
2. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies. Heart rate variability. Ed. by M. Malik, A.J. Camm. Armonk, N.Y.: Futura Publishing Co Inc., 1995: 147–163.
3. Vrana M., Feifar Z., Horak O. et al. Variabilita intervalu R-R elektrokardiogramu. Novejsi pomocna diagnostika metoda v kardiologii. Cor et Vasa (Praha), 1993; 35, 1: 32–40.
4. Ewing D., Campbell J., Murray A. et al. Immediate heart rate response to standing simple test for autonomic neuropathy in diabetics. Brit. Med. J. 1978; 1: 145–151.
5. Bellavere F. Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological diseases. Ed. by M. Malik, A.J. Camm: Heart rate variability. Armonk, N.Y.: Futura Publishing Co Inc., 1995: 507–516.
6. Singer D.H., Ori Z. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death. Ibid: 429–448.
7. Bosner M.S., Kleiger R.E. Heart rate variability and risk stratification after myocardial infarction. Ibid: 331–340.
8. Camm A.J. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. Ibid: 369–392.
9. Дослідження variability серцевого ритму у кардіологічній практиці: Метод. рекомендації. Укл. В.А. Бобров, О.Й. Жарінов, В.М. Чубучний та ін. К., 1999. 38 с.
10. Коркушко О.В., Патило В.Б., Писарук А.В. и др. Методы анализа и возрастные нормы variability ритма сердца. К., 2003. с.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation 1996; 93: 1043–1065.
12. Imura O. Pathophysiological significance of sympathetic function in essential hypertension. Clin. and Experim. Hypertension 1989; 17: 448–451.
13. Kleiger R.E., Stein P.K., Bosner M.S. et al. Time-domain measurement of heart rate variability. Heart rate variability. Ed by M. Malik, A.J. Camm. Armonk, N.Y.: Futura Publishing Co Inc., 1995: 33–45.
14. Guzzetti S., Dassi S., Pecis M. et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. J. Hypertens. 1991; 9: 831–838.
15. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X. Харьков, 2002: 6, 73.
16. Fallen E.L., Kamath M.V. Circadian rhythms of heart rate variability. Ed by M. Malik, A.J. Camm. Heart Rate Variability. N.Y.: Futura Publishing Co Inc., 1995: 293–309.
17. Нетьяженко В.З., Батушкин В.В. Значення серцевого ритму і смертність серед гіпертоніків. Клін. фармакологія, фізіологія, біохімія 1998; 2: 35–40.

#### ВАРИАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ X

**О.В. Радченко, В.І. Целуйко, А.В. Ляшенко**

Вивчені спектральні та часові показники variability серцевого ритму (ВСР), добового коливання тону вегетативної нервової системи у хворих на МСХ та на артеріальну гіпертензію. Виявлено більш значне зниження ВСР у хворих на МСХ у порівнянні з хворими на артеріальну гіпертензію за добу та в денний період. В обох групах була знижена загальна потужність (TP) спектра ВСР. Незважаючи на падіння низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) компонент, співвідношення LF/HF в обох групах залишається підвищеним.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, спектральні та часові показники variability ритму серця.

#### HEART RATE VARIABILITY IN THE PATIENTS WITH METABOLIC X SYNDROME

**O.V. Radchenko, V.I. Tseluiko, A.V. Lyashenko**

The spectral and temporal indices of heart rate variability (HRV), 24 hrs amplitude of vegetative nervous system tone in the patients with metabolic X syndrome compared to the patients with arterial hypertension within 24 hrs and during the day-time has been studied. Both groups demonstrated the general potency of HRV spectrum; nevertheless the decrease of low frequency LF and high frequency HF component the LF/HF relation in both groups is increased.

**Key words:** arterial hypertension, spectral and temporal indices of heart rate variability.

Поступила 08.05.2003

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОЧИХ ВИБРООПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

*А.И. Кравченко*

*Харьковский государственный медицинский университет  
Днепропетровская государственная медицинская академия*

Изучено влияние отдельных профессиональных факторов на развитие и течение заболевания. Установлено, что у рабочих виброопасных профессий распространение АГ выше общепопуляционного (44,7 %). Увеличение массы миокарда у рабочих виброопасных профессий свидетельствует о выраженной структурной адаптации миокарда к повышенному артериальному давлению. Дальнейшее развитие адаптации приводит к формированию концентрической гипертрофии левого желудочка. Преимущественное формирование концентрической гипертрофии левого желудочка при сохранении систолической функции может приводить к раннему нарушению диастолической функции миокарда.  
**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, геометрия левого желудочка, систолическая и диастолическая дисфункция, рабочие, занятые в машиностроении.

Важным аспектом проблемы артериальной гипертензии (АГ) является изучение влияния отдельных профессиональных факторов на развитие и течение заболевания. Установлено, что у лиц виброопасных профессий распространение АГ выше общепопуляционного (44,7 %).

По мнению некоторых авторов, производственная вибрация является хроническим стрессом. При этом на ранних стадиях вибрационного воздействия отмечается адаптация компенсаторно-приспособительных реакций, а в последующем наступает истощение и срыв компенсаторных механизмов. Прогрессируют изменения сердца и сосудов, формируется стойкая АГ [1].

Геометрическая адаптация левого желудочка к увеличенной нагрузке может проявляться различными типами ремоделирования сердца. При прогрессировании АГ развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, которая имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Гипертрофия миокарда левого желудочка считается одним из важнейших факторов изменения его диастолической функции и развития сердечной недостаточности [2, 3]

Более частое выявление АГ у рабочих виброопасных профессий связывают с особенностями гемодинамической перестройки. Однако четких представлений о её характере до настоящего времени нет. Практически не изучаются структурно-функциональные особенности миокарда у рабочих виброопасных профессий и роль гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) в прогрессировании заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей гипертрофии ЛЖ у рабочих виброопасных профессий с АГ.

**Материал и методы.** Обследовано 88 пациентов с эссенциальной гипертензией. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного общества гипертонии (1999 г.) у больных была установлена мягкая и умеренная АГ (I и II степень). В зависимости от условий труда все больные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 53 чел. — рабочие виброопасных профессий машиностроительного завода. По профессии это были обрубщики, слесари-сборщики, фрезеровщики и штамповщики. Источником вибрации являлось обрубное, станочное и зачистное оборудование. Уровень вибрации превышал предельно допустимые уровни на 30–40 дБА. Вторую группу (сравнения) составили 35 чел. — рабочие вспомогательных участков машиностроительного завода, где нет вибрации.

Морфофункциональные изменения миокарда изучали с помощью метода одно-, двумерной и доплер-эхокардиографии на аппарате «Sonoline SL-450» фирмы «Siemens» (Германия) с анализом показателей, позволяющих оценить гипертрофию миокарда левого желудочка (масса миокарда левого желудочка — ММЛЖ, индекс массы миокарда левого желудочка — ИММЛЖ, толщина задней стенки левого желудочка — ТЗСЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу — ТМЖП); оценить сократительную способность миокарда (степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ ( $\Delta S$ ), фракцию выброса (ФВ) и размеры камер сердца (конечный диа-

столичный размер (КДР), конечный систолический размер (КСР). Для сканирования сердца использовали парастернальные доступы по длинной и короткой оси и апикальные: 4- и 5-камерные позиции.

Наличие и геометрические особенности гипертрофии ЛЖ определяли по общепринятым критериям [4]. Наряду с оценкой ИММЛЖ для определения типа ремоделирования левого желудочка рассчитывали относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), равную отношению суммы ТЗСЛЖ и ТМЖП к КДР. Изменения ОТС больше 0,45 расценивали как увеличение толщины стенок относительно полости желудочка.

Полученные результаты обработали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение морфофункциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) проведено у больных АГ основной группы и группы сравнения и сопоставлено с группой контроля (табл. 1).

В группе сравнения так же, как и в основной группе, было установлено достоверное увеличение названных показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Особый интерес представляло изучение частоты гипертрофии ЛЖ у больных основной и сравнительной групп. Оказалось, что в основной группе гипертрофия ЛЖ выявлялась у 53,56 % больных АГ, а в группе сравнения реже — у 49,0 %.

Среди больных с нормальной ММЛЖ были выделены следующие варианты геометрии ЛЖ: нормальная при ОТС меньше 0,45 и концентрическое ремоделирование ЛЖ при ОТС больше 0,45. В группе больных с гипертрофией ЛЖ выделяли концентрическую гипертрофию ЛЖ при ОТС выше 0,45 и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ при ОТС ниже 0,45.

Среди обследованных больных АГ распределение типов геометрии ЛЖ было следующим. В основной группе нормальная геометрия миокарда выявлена у 18,18 % больных,

Таблица 1. Показатели внутрисердечной кардиогемодинамики у лиц основной, сравнения и контрольной групп ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа		
	основная (n=53)	сравнения (n=35)	контроль (n=20)
АДС, мм рт. ст.	168,87±3,93*	159,14±3,55*	132,00±3,74
АДД, мм рт. ст.	102,08±1,72*	99,00±2,43*	83,00±3,00
КДР, см	5,09±0,08	5,09±0,06	5,0±0,24
КСР, см	3,26±0,07	3,30±0,07	3,19±0,23
КДО, см <sup>3</sup>	125,62±4,28	120,93±5,05	120,7±13,7
КСО, см <sup>3</sup>	44,47±2,38	46,59±2,92	42,8±7,76
УО, см <sup>3</sup>	80,60±2,49	79,74±2,61	76,52±10,09
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	3,15±0,14	3,29±0,12	2,74±0,37
ФВ, %	65,25±0,88	64,92±1,54	65,59±2,85
ΔS, %	36,66±0,90	35,47±0,85	36,44±2,17
ТЗСЛЖ, см	1,16±0,02*	1,15±0,05*	0,98±0,04
ТМЖП, см	1,26±0,02*	1,25±0,06*	1,06±0,03
ОТС	0,48±0,01	0,47±0,02	0,41±0,02
ММЛЖ, г	175,61±5,02*	176,59±9,92*	149,57±7,97
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	85,27±2,36*	86,33±5,53*	69,77±6,10

\*  $p < 0,05$ ; достоверность различий между группами больных и контрольной.

Сравнительная оценка состояния ЛЖ показала достоверное увеличение в основной группе ММЛЖ и ИММЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП, ОТСЛЖ по сравнению с этими показателями в группе контроля. При этом объемные показатели ЛЖ и показатели, которые характеризуют насосную функцию ЛЖ, существенно не менялись.

концентрическое ремоделирование ЛЖ — у 24,24 %, эксцентрическая гипертрофия — у 9,09 %, концентрическая гипертрофия — у 48,5 %. В группе сравнения — соответственно у 46,0; 6,25; 6,25 и 40,6 %.

У обследованных больных ГБ наблюдали увеличение ММЛЖ и толщины стенок ЛЖ при сохранении насосной функции. Это мож-



но объяснить тем фактом, что у данных больных гемодинамическая нагрузка, связанная с повышением АД за счет гипертрофии миокарда ЛЖ, позволяет сохранить продолжительное время нормальную систолическую функцию. Увеличение массы миокарда ЛЖ свидетельствует о структурной адаптации сердечной мышцы к повышенному артериальному давлению. Однако более частое выявление гипертрофии ЛЖ в основной группе создает предпосылки для неблагоприятного течения АГ, ибо именно концентрическая гипертрофия ЛЖ неблагоприятно влияет на прогноз заболевания.

Для более подробного изучения геометрических особенностей ЛЖ среди обследованных больных АГ в зависимости от уровня АД в основной группе и группе сравнения были выявлены подгруппы лиц с мягкой АГ (МАГ) и умеренной АГ (УАГ). Среди больных основной группы подгруппа лиц с МАГ составила 68 %, с УАГ — 30,19 %; в группе сравнения — 71,43 и 28,57 % соответственно.

Обращает на себя внимание (табл. 2), что при МАГ среди больных основной группы нормальная геометрия ЛЖ встречалась реже,

Таблица 2. Частота выявления разных типов геометрии левого желудочка у больных основной группы и группы сравнения в зависимости от уровня АД, %

Геометрическая модель	Группы обследованных			
	основная		сравнения	
	МАГ	УАГ	МАГ	УАГ
Нормальная геометрия	21,95	12,0	50,0	20,0
Концентрическое ремоделирование	24,39	24,0	—	10,0
Эксцентрическая гипертрофия	9,76	8,0	18,2	—
Концентрическая гипертрофия	43,90	56,0	31,8	70,0

чем у больных группы сравнения (21,95 и 50,0 % соответственно). При этом увеличивается доля больных с концентрической ГЛЖ в основной группе с МАГ — 43,9 % против 31,8 % в группе сравнения. Доля лиц с концентрическим ремоделированием и эксцент-

рической гипертрофией ЛЖ в обеих группах с МАГ существенно не различалась.

При УАГ частота выявления различных вариантов геометрии ЛЖ у больных различных групп существенно не различалась.

Следовательно, у рабочих виброопасных профессий уже в ранней стадии заболевания (больные с МАГ) для сохранения сократительной способности миокарда развивается концентрическая гипертрофия левого желудочка. Для пациентов с концентрической гипертрофией левого желудочка более характерна эллипсоидная форма желудочка. Такое изменение геометрии у данной категории больных способствует более раннему нарушению диастолической функции левого желудочка.

#### Выводы

1. Увеличение массы миокарда у больных АГ свидетельствует о выраженной структурной адаптации сердечной мышцы к повышенному артериальному давлению. Дальнейшее развитие адаптации приводит к формированию концентрической гипертрофии левого желудочка.

2. У больных виброопасных профессий уже в ранней стадии АГ может чаще выяв-

ляться концентрическая гипертрофия левого желудочка. Преимущественное формирование концентрической гипертрофии левого желудочка при сохранении систолической функции приводит к раннему нарушению диастолической функции миокарда.

#### Список литературы

1. Гречковская Н.В., Парналеи И.А. Воздействие условий труда на заболеваемость рабочих виброопасных профессий авиапредприятий. Лікарська справа 1997; 5: 20–23.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможности обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиология 1998; 5: 80–85.
3. Фроля В.Р. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. Кардиология 1997; 5: 63–70.
4. Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. (Методичні рекомендації). К., 2002. 24 с.

#### СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У РОБІТНИКІВ ВІБРОНЕБЕЗПЕЧНИХ ПРОФЕСІЙ

О.І. Кравченко

Вивчено вплив окремих професійних факторів на розвиток і плин захворювання. Установлено, що у робітників, які зазнають вібрації, поширення АГ вище загальнопопуляційного (44,7 %).

Збільшення маси міокарда у робітників вібронебезпечних професій свідчить про виражену структурну адаптацію міокарда до підвищеного артеріального тиску. Подальший розвиток адаптації приводить до формування концентричної гіпертрофії лівого шлуночка. Переважне формування концентричної гіпертрофії лівого шлуночка при збереженні систолічної функції може приводити до раннього порушення діастолічної функції міокарда.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, геометрія лівого шлуночка, систолічна і діастолічна дисфункція, робітники машинобудування.

#### STRUCTURALLY FUNCTIONAL FEATURES OF LEFT VENTRICLE AT WORKERS OF VIBROPERILOUS OCCUPATIONS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION

*A. I. Kravchenko*

The influence of the separate professional factors on development and flow (streaming) of disease have been studied. Fixed, that at faces contacting to vibration diffusion AH higher than in the another populations (44,7 %). The augmentation of mass of a myocardium at the workers of the vibroperilous occupations speaks about the expressed structural acclimatization of a cardiac muscle to heightened arterial pressure. The further development of acclimatization results in forming a concentric hypertrophy of a left ventricle. The primary forming of a concentric hypertrophy of a left ventricle at conservation of systolic function can result in to early violation of diastolic function of a myocardium.

**Key words:** essential hypertension, geometry of left ventricle, systolic and diastolic dysfunction, machinists.

*Поступила 03.11.2003*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЕНТЕРИТАХ

*І.О. Фещенко, В.М. Хворостінка*

*Харківський державний медичний інститут*

Розглянуто клінічні прояви хронічного ентериту та питання його сучасної діагностики. Доведено, що запропоновані схеми лікування, що включають комбінацію препаратів хілак-форте та настойки ехінацеї пурпурної в загальнотерапевтичних дозах, є більш ефективними в порівнянні із загальноприйнятою терапією та мають позитивний вплив на окремі ланки патогенезу захворювання. Визначено, що препарат хілак-форте позитивно впливає на стан порожнинного травлення, мікробіоциноз кишечника, процеси ПОЛ і АОЗ, а настойка ехінацеї пурпурної сприяє підвищенню імунітету та позитивно впливає на загальний стан організму.

**Ключові слова:** *хронічний ентерит, діагностика, патогенетична терапія, хілак-форте, ехінацея пурпурна.*

ВООЗ припускає зменшення до 2020 р. поширеності основних хронічних неінфекційних хвороб, у першу чергу захворювань серцево-судинної системи, раку та цукрового діабету. Що ж до захворюваності органів травлення, то вона не зменшується ні в світі, ні в Україні. Тут відіграють роль незадовільна якість харчових продуктів і води, недостатня культура харчування, зловживання алкоголем та ліками, несприятлива економічна та екологічна ситуація й деякі інші моменти [1–3].

Серед захворювань органів травлення хронічні запальні захворювання кишечника (ХВЗК) є досить поширеними. Так, в Україні поширеність ХВЗК складає близько 2 тис. на 10 тис. населення, у Харківській області — 129,2 на 100 тис. населення (2002 р.) [4, 5].

Лікування ХВЗК, особисто хронічних ентеритів, є однією з найскладніших задач гастроентерології. Це пов'язано зі складними патогенетичними механізмами розвитку захворювання, серед яких найбільш суттєвими є порушення ферментативної активності травних залоз, порушення обміну речовин, зміни реактивності організму, дисбактеріоз кишечника, порушення імунологічних процесів [6–8].

У зв'язку з викладеним метою дослідження було проведення порівняльної оцінки лікування та вибір найбільш ефективної патогенетичної терапії хронічних ентеритів.

**Матеріал і методи.** В умовах гастроентерологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні (база кафедри факультетської терапії ХДМУ) вели спостереження за 83 хворими на хронічний ентерит віком від 20 до 60 років (48 чоловіків і 35 жінок) з тривалістю захворювання від 1 до 10 років і більше.

Діагноз було верифіковано за результатами комплексного дослідження: клініко-лабо-

раторного, біохімічного (порожнинне травлення: ентерокіназа (ЕК) та лужна фосфатаза (ЛФ) у кишковому вмісті та калі; білковий обмін — загальний білок (ЗБ), альбуміни,  $\alpha$ -1-,  $\alpha$ -2-,  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобуліни, амінокислоти (АМК) та середньомолекулярні пептиди (СМП) сироватки крові, ліпідний комплекс — загальні ліпіди (ЗЛ), загальні фосфоліпіди (ЗФ), тригліцериди (ТГ), загальний та вільний холестерин (ЗХС, ВХС); стан системи ПОЛ та АОЗ — малоновий діальдегід (МДА) сироватки крові та в еритроцитах, пероксидаза (ПО), каталаза (КТ) і церулоплазмін (ЦП), бактеріологічного — мікробіоциноз кишечника за даними дослідження калу, імунологічного: дослідження клітинного — субпопуляції лимфоцитів і гуморального — імуноглобулінів А, М, G). Були також використані інструментальні методи дослідження (ФГДС і ректороманоскопія з біопсією).

Результати дослідження оброблені з використанням методу варіаційної статистики, кореляційного, дисперсійного та дискретно-динамічного аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Для вивчення ефективності патогенетичної терапії хронічного ентериту обстежені хворі були поділені на чотири групи.

В 1-шу групу (21 особа) входили пацієнти, в лікуванні яких використовувалась базисна терапія, що включала збалансоване лікувальне харчування (стіл № 4а), антибактеріальні препарати (левоміцетин по 0,5 г 4 рази на добу або ампіокс по 0,25 г 4 рази на добу протягом 7 днів), ферментні препарати (ензістал або фестал по 2 таблетки 3 рази на день під час їжі), спазмолітичні препарати (но-шпа по 2 таблетки 4 рази на день) за показаннями, лактобактерин по 2 дози на день, мікроклізмами з відваром лікарських трав і фізіотерапевтичні процеду-

ри. Курс лікування склав 16–18 днів. У 2-гу групу (21 особа) входили пацієнти, в лікуванні яких поряд з базисною терапією замість лактобактерину використовували препарат хілак-форте по 30–40 крапель 3 рази на день під час їжі. В 3-тю групу (21 особа) входили пацієнти, в лікуванні яких використовували поряд з базисною терапією настойку ехінацеї пурпурної по 20 крапель 3 рази на день. В 4-ту групу (20 осіб) входили хворі, які поряд з базисною терапією використовували комбінацію з препаратів хілак-форте та настойки ехінацеї пурпурної в запропонованих дозах.

У хворих 1-ї групи (базисна терапія) нормалізація випорожнення відмічена на  $(15,4 \pm 1,02)$  добу; 2-ї групи (базисна терапія в поєднанні з хілак-форте) — на  $(13,02 \pm 1,01)$  добу; 3-ї групи (базисна терапія + настойка ехінацеї пурпурної) — на  $(15,40 \pm 1,26)$  добу; 4-ї (базисна терапія + хілак-форте + настойка ехінацеї пурпурної) — на  $(12,03 \pm 1,01)$  добу. У хворих була відмічена позитивна динаміка диспепсичного синдрому в такі терміни: 1-ша група —  $(12,01 \pm 1,04)$  доба; 2-га —  $(10,07 \pm 1,07)$  доба; 3-тя —  $(12,06 \pm 1,09)$  доба; 4-та —  $(9,51 \pm 1,08)$  доба. Зменшення або зникнення больового синдрому в обстежених хворих мало місце у 1-й групі на  $(9,04 \pm 1,05)$  добу, в 2-й — на  $(8,31 \pm 1,01)$  добу, в 3-й — на  $(9,16 \pm 1,09)$  добу і в 4-й — на  $(7,98 \pm 1,09)$  добу. Поліпшення загального стану відмічено відповідно на  $(7,02 \pm 1,03)$ ,  $(7,04 \pm 1,05)$ ,  $(07 \pm 1,02)$ ,  $(5,04 \pm 1,05)$  добу. При аналізі ступеня вираженості астеноневротичного синдрому виявлено, що в 1-й групі він зменшився на  $(10,01 \pm 1,16)$  добу, в 2-й — на  $(10,07 \pm 1,12)$  добу, в 3-й — на  $(9,02 \pm 1,07)$  добу і в 4-й — на  $(8,03 \pm 1,15)$  добу.

Таким чином, у всіх групах хворих була відмічена позитивна динаміка клінічних симптомів захворювання. Однак в залежності від використання засобу лікування терміни коливались від  $(10,6 \pm 1,08)$  діб (1-ша група) до  $(8,2 \pm 1,01)$  діб (4-та група). Це дозволило зробити висновок, що запропонований спосіб лікування з використанням поєднання препаратів хілак-форте та настойки ехінацеї пурпурної (4-та група) виявився більш ефективним і сприяв зменшенню проявів хронічного ентериту в більш ранній термін.

При аналізі стану порожнинного травлення у хворих на хронічний ентерит 1-ї та 3-ї груп відмічена тенденція до зниження показників ЛФ та ЕК у кишкового вмісті та незначні зміни їх вмісту в калі. У хворих 2-ї групи спостерігалась вірогідна позитивна динаміка вказаних показників як у кишкового вмісті, так і у фекаліях. Найбільш показовими були зміни у вмісті ЛФ та ЕК у хворих 4-ї групи, де була відмічена вірогідно виражена тенденція до нормалізації цих показників (табл. 1).

Отже, у хворих на хронічний ентерит після закінчення курсу лікування з використанням як базисної терапії, так і запропонованих способів відмічалась позитивна динаміка показників порожнинного травлення (ЛФ та ЕК у кишкового вмісті та калі). У той же час повної нормалізації цих показників виявлено не було.

Аналіз білкового обміну у хворих на хронічний ентерит показав, що після лікування як базисною, так і запропонованою терапією відмічалось достовірне підвищення вмісту ЗБ і альбумінів у сироватці крові і зниження вмісту глобулінових фракцій. При цьому найбільш виражені зсуви — збільшення альбумінів, зниження фракцій глобулінів, відмічені у хворих 4-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Вивчення вмісту АМК у сироватці крові у хворих 1-ї групи після використання базисної терапії показало достовірне підвищення рівней лізину, треоніну+глутаміну й аланіну, а 2, 3 та 4-ї груп — достовірне підвищення рівней всіх АМК, що досліджувалися. При цьому у хворих 4-ї групи відмічені достовірно найбільш виражені зміни в порівнянні з хворими 1-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Аналіз вмісту СМП у сироватці крові у хворих після проведеної терапії показав достовірне зниження співвідношення СМП/ЗБ та фракцій В, В<sub>1</sub>, D, E, F, а зміни фракцій С и G, що мали місце, були недостовірні в усіх групах хворих. Однак достовірно найбільш виражені зміни співвідношення СМП/ЗБ і фракцій В, В<sub>1</sub>, D та E після проведеної терапії були у хворих 4-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Аналіз вмісту SH-груп у сироватці крові у хворих різних груп свідчить про вірогідну нормалізацію цих показників, яка була найбільш вираженою у хворих 4-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Отже, вірогідно найбільш позитивні зміни білкового спектра сироватки крові після лікування були відмічені у хворих на хронічний ентерит 4-ї групи. Ці зміни проявились нормалізацією показників ЗБ, вираженим зменшенням диспротеїнемії, нормалізацією амінокислотного спектра крові та зменшенням рівня СМП, а отримані дані динаміки SH-груп свідчили про зменшення явищ інтоксикації.

Дослідженням стану ліпідного обміну в динаміці лікування виявлено вірогідну нормалізацію показників ЗЛ, ЗХС та ЗФ у хворих всіх груп. Вміст ЗХ у хворих 1-ї групи після лікування вірогідно не змінювався. У хворих 4-ї групи всі показники ліпідного обміну (ЗЛ, ЗХС, ВХС та ЗФ) були вірогідно підвищені в порівнянні з показниками хворих 1-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Дослідження ПОЛ та активності системи АОЗ після лікування у хворих всіх груп показало вірогідно знижений рівень МДА сироватки крові та еритроцитів, пероксидази і підви-



щений — церулоплазміну в 3-й та 4-й групах хворих (табл. 2).

Вплив коригуючої терапії на стан імунологічної реактивності організму оцінювався за показниками клітинного і гуморального імунітету. Після проведеної терапії відмічено достовірне підвищення Т-лімфоцитів, зни-

ження В- і О-лімфоцитів у хворих усіх груп, які були найбільш виражені в 3-й та 4-й групах, що в комплексі запропонованої терапії отримували настойку ехінацеї пурпурної. У хворих 3-ї та 4-ї груп спостерігалось вірогідно найбільш виражене зниження Т-хелперів і підвищення Т-супресорів (табл. 2).

Таблиця 1. Концентрація ентерокинази та лужної фосфатази в кишковому вмісті та калі

Показник, ОД/мл	1-ша група (n=21)		2-га група (n=21)
	до лікування	після лікування	до лікування
	<i>У кишконому вмісті</i>		
ЕК	1130,0±21,6	863,0±16,7*	1139,0±22,6
ЛФ	96,7±9,9	57,3±6,3*	98,7±10,7
	<i>У калі</i>		
ЕК	998,0±19,1	758,0±15,6*	993,0±19,2
ЛФ	849,0±18,2	634,0±13,5*	846,0±17,6

\*  $p < 0,05$ ; достовірно при порівнянні ідентичних показників у кожній групі.

Таблиця 2. Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та показники

Показник	1-ша група (n=21)		2-га група (n=21)
	до лікування	після лікування	до лікування
МДА, мкмоль/л			
сироватки	1,80±0,17	1,16±0,12*	1,78±0,16
еритроцитів	16,50±1,22	10,40±0,66*	16,30±1,21
ПО, ммоль/хв/л	106,9±4,4	208,5±8,2*	106,7±4,3
КТ, мг	11,90±0,34	14,10±0,58*	11,60±0,33
ЦП, мкмоль/л	1,14±0,12	1,47±0,10	1,15±0,13
Ig A	1,38±0,18	2,14±0,21	1,36±0,18
Ig M	1,13±0,13	1,58±0,14	1,11±0,12
Ig G	9,86±0,71	12,50±0,64	9,89±0,73
Т-лімфоцити			
абс. к-сть ( $10^9$ /л)	0,60±0,02	0,82±0,02*	0,60±0,02
%	32,20±0,63	43,90±0,74*	32,00±0,61
В-лімфоцити			
абс. к-сть ( $10^9$ /л)	0,140±0,002	0,130±0,004	0,140±0,002
%	8,95±0,25	8,33±0,23	8,93±0,24
О-лімфоцити			
абс. к-сть ( $10^9$ /л)	1,16±0,03	1,10±0,02	1,16±0,03
%	58,80±0,62	56,00±0,53*	59,00±0,64
ТФР-лімфоцити (хелпери)			
абс. к-сть ( $10^9$ /л)	1,04±0,02	0,95±0,01*	1,04±0,02
%	53,50±0,74	48,80±0,49*	53,40±0,73
ТФЧ-лімфоцити (супресори)			
абс. к-сть ( $10^9$ /л)	0,200±0,007	0,230±0,006*	0,200±0,007
%	10,90±0,18	12,40±0,17	10,90±0,18
ТФР/ТФЧ	4,90±0,15	3,93±0,14*	4,89±0,15

Примітка.  $p < 0,05$ ; \*достовірно при порівнянні ідентичних показників у кожній групі; порівнянні показників після лікування у хворих 2-ї та 4-ї груп.

Вивчення стану гуморального імунітету після проведеного лікування показало, що у хворих 1-ї групи, що отримували базисну терапію, відмічено підвищення рівней імуноглобулінів А, М, і G, яке, однак, було статистично невірогідним. У хворих 2-ї групи було відмічено вірогідне підвищення імуноглобулі-

нів А і G, а у хворих 3-ї і 4-ї груп мало місце вірогідно виражене в порівнянні з іншими групами підвищення показників вивчених імуноглобулінів (табл. 2).

Аналіз стану біоценозу кишечника у хворих на хронічний ентерит свідчить, що в усіх групах після проведеного лікування спосте-

*у хворих на хронічний ентерит в динаміці лікування ( $M \pm t$ )*

після лікування	3-тя група (n=21)		4-та група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
796,0±21,8*	1128,0±21,8	812,0±15,3*	1126,0±22,1	468,0±8,8*
48,5±6,9*	97,8±9,4	49,7±7,1*	96,4±10,8	32,8±5,4*
662,0±14,3*	989,0±18,2	683,0±14,8*	988,0±19,1	324,0±7,8*
578,0±12,6*	853,0±18,6	592,0±13,3*	848,0±17,8	262,0±7,3*

*гуморального і клітинного імунітету у хворих на хронічний ентерит в динаміці лікування ( $M \pm t$ )*

після лікування	3-тя група (n=21)		4-та група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
0,99±0,11*	1,80±0,17	0,96±0,10*	1,78±0,16	0,92±0,10*
8,91±0,61*	16,40±1,22	8,83±0,58*	16,40±1,22	8,52±0,56*
226,4±8,4*	106,6±4,3	237,4±8,8*	106,7±4,3	253,0±9,2* **
14,3±0,63*	11,80±0,34	14,80±0,67*	11,70±0,33	15,90±0,72*
1,51±0,10	1,13±0,10	1,58±0,11*	1,14±0,12	1,73±0,12*
2,38±0,24*	1,38±0,18	2,87±0,23*	1,36±0,18	3,14±0,47*
1,64±0,16	1,12±0,13	1,93±0,18*	1,12±0,13	2,16±0,21*
13,2±0,77*	9,88±0,72	13,80±0,84*	9,87±0,72	14,10±0,92*
0,83±0,02*	0,60±0,02	0,89±0,03*	0,60±0,02	0,91±0,02* ** #
44,30±0,86*	32,10±0,62	47,60±0,93*	32,10±0,62	48,80±1,06* ** #
0,130±0,004	0,140±0,002	0,120±0,004*	0,14±0,02	0,120±0,003*
8,26±0,21	8,94±0,24	8,02±0,19*	8,94±0,24	7,96±0,18*
0,93±0,02*	1,16±0,03	0,87±0,02*	1,16±0,03	0,85±0,02* ** #
47,40±0,48*	58,90±0,63	44,30±0,44*	58,90±0,63	43,20±0,41* ** #
0,94±0,01*	1,04±0,02	0,92±0,01*	1,04±0,02	0,89±0,01* **
48,30±0,50*	53,20±0,72	47,60±0,48*	53,40±0,73	46,10±0,47* **
0,240±0,006*	0,200±0,007	0,250±0,007*	0,200±0,007	0,260±0,007* **
12,80±0,19*	10,90±0,18	13,20±0,21*	10,90±0,18	13,90±0,22* **
3,77±0,13*	4,89±0,15	3,60±0,13*	4,99±0,15	3,31±0,12* **

\*\* достовірно при порівнянні показників після лікування у хворих 1-ї та 4-ї груп; # достовірно при

рігається тенденція до нормалізації складу мікрофлори. Однак у хворих 2-ї та 4-ї груп нормалізація складу мікрофлори була більш повною.

#### Висновки.

1. Запропоновані методи (дослідження ентерокинази та лужної фосфатази в кишковому вмісті та калі, стану клітинного та гуморального імунітету) доцільно використовувати у хворих на хронічний ентерит як додаткові критерії діагностики ступеня важкості та перебігу захворювання.

2. Використання хілак-форте в комплексній терапії у пацієнтів на хронічний ентерит є ефек-

тивним методом, що сприяє нормалізації мікрофлори кишечника в більш короткий термін.

3. Використання настойки ехінацеї пурпурної в комплексній терапії хронічного ентериту нормалізує клітинний та гуморальний імунітет у даної категорії хворих.

4. Включення в комплексну терапію препарату хілак-форте (30–40 крапель 3 рази на день під час їжі) та настойки ехінацеї пурпурної (20 крапель 3 рази на день) є додатковим ефективним методом патогенетичного лікування, що поліпшує клінічні прояви захворювання, нормалізує дисбіоз кишечника та стан імунної реактивності організму.

#### Список літератури

1. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. М.: Медицина, 1994. 397 с.
2. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов; Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Мед. лит-ра, 2002: 175–296.
3. Edlung C., Nord C.E. Ecological effect of gatifloxacin on the normal human intestinal microflora. J. Chemoth. 1999, 11 (1): 50–53.
4. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Новые подходы к диагностике и лечению дисбактериоза кишечника. Consilium medicum 2001; 3, 6: 270–273.
5. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин В.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях: Метод. рекомендации. НИИ иммунологии МЗ России. Иммунология 1992; 5: 51–63.
6. Харченко Н. Синдром диареи. Doctor 2002; 2: 20–25.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. М.: Гэотар Медицина, 2000. 135 с.
8. Votaw H.G. Innate immunity and the normal microflora. Immunol. Rev. 2000; Feb.; 173: 5–16.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭНТЕРИТОВ

*И.О. Фещенко, В.Н. Хворостинка*

Рассмотрены клинические проявления хронического энтерита и вопросы его современной диагностики. Установлено, что предложенные схемы лечения, включающие комбинацию препаратов хилак-форте и настойку эхинацеи пурпурной в общетерапевтических дозах, являются более эффективными в сравнении с общепринятой терапией и положительно влияют на отдельные звенья патогенеза заболевания. Отмечено, что препарат хилак-форте положительно влияет на состояние полостного пищеварения, микробиоциноз кишечника, процессы ПОЛ и АОЗ, а настойка эхинацеи пурпурной способствует повышению иммунитета и положительно влияет на общее состояние организма.

**Ключевые слова:** хронический энтерит, диагностика, патогенетическая терапия, хилак-форте, эхинацея пурпурная.

#### EFFICIENCY OF PATHOGENIC THERAPY WITH CHRONIC ENTERITIS

*I.O. Feschenko, V.N. Chvorostynka*

The clinical manifestation of chronic enteritis and questions of modern diagnostic has been examined. It was investigated that the offer scheme of therapy with chillac-forte and tincture Echinacea in therapeutically dosage are efficiency positive include on pathogenic mechanisms of disease. Marked that chillac-forte positive include to the state of cavities digestion, microbiocenosis of colon, state of POL and AOS. Tincture Echinacea are increased of immune state and positive include on common state of organism.

**Key words:** chronic enteritis, diagnostic, pathogenic therapy, chillac-forte, Echinacea purpuria.

Поступила 06.10.2003

## ТИРЕОПАТИИ В ХАРЬКОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*Н.А. Никулина, Л.А. Атраментова*

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

Установлено, что повозрастная заболеваемость тиреоидными патологиями увеличивается до 15–19 лет (0,0855 %), после чего снижается к 30–34 годам (0,0585 %) и снова значительно повышается к 50–54 годам (0,1655 %), после этого наблюдается спад заболеваемости. Конечная вероятность заболеть тиреопатиями в популяции, живущей неопределенно долго, составила для мужчин 0,745 %, для женщин 1,779 %.

**Ключевые слова:** тиреоидные патологии, повозрастная заболеваемость, популяционная частота.

Во всем мире наблюдается значительное повышение частоты эндокринной патологии, в том числе и тиреопатий, что обычно связывают с ухудшением экологической обстановки [1–5].

Гормоны, синтезируемые щитовидной железой, обеспечивают рост и дифференцировку скелета, умственное и физическое развитие, стимулируют энергетический обмен, синтез белка и окислительный катаболизм жиров и углеводов, поглощение кислорода и метаболизм всех клеток, повышение чувствительности клеток к катехоламинам, активацию натриевого насоса, стимуляцию водного и электролитного обмена, регуляцию работы центральной и периферической нервных систем. Триiodтиронин связывается с рецепторами в ядре клетки и воздействует на геном, охватывая процессы транскрипции и трансляции, вследствие чего стимулирует синтез белка во всех клетках организма [5–7]. Заболевания щитовидной железы приводят человека к социальной дезадаптации, инвалидизации и даже смерти [8].

В настоящее время имеется большое количество работ, свидетельствующих о том, что тиреопатии относятся к заболеваниям с наследственной предрасположенностью. Частота таких заболеваний определяется особенностями окружающей среды, а также структурой популяции [9–15].

В санитарной статистике для количественной характеристики случаев заболеваний используют понятие «распространенность». Это понятие включает сведения о совокупности всех имеющихся среди населения заболеваний (как впервые выявленных в текущем году, так и зарегистрированных в предыдущие годы). Этот показатель зависит от уровня медицинского обслуживания, половой и возрастной структуры популяции и других негенетических причин. В частности, нелеченный врожденный гипотиреоз приводит к задержке умственного и физического развития, сни-

жает вероятность дожить до половозрелого возраста [7]. В связи с этим показатель распространенности не может быть использован в эпидемиологической генетике [16].

Для выделения группы риска по тиреопатиям среди населения с целью их профилактики необходима информация о типе наследования, которая устанавливается с помощью генетического анализа и исходным показателем в которой является популяционная частота, рассчитываемая на основе данных по заболеваемости.

Цель данной работы — оценка частоты тиреопатий в харьковской популяции на основании данных медицинской и демографической статистики.

**Материал и методы.** Были проанализированы данные по впервые выявленным больным с патологией щитовидной железы (кроме онкозаболеваний), зарегистрированным на территории города Харькова в 2002 г. Данные были получены в статотделе на базе городской клинической больницы № 2 г. Харькова, куда они поступили из городских лечебных учреждений. При разработке материала учитывали возраст больных, пол и диагноз. Расчет популяционной частоты проведен на основе данных санитарной статистики по заболеваемости тиреопатиями. Обработка данных проводилась общепринятыми статистическими методами с использованием критериев  $\chi^2$  и F [17].

**Результаты и их обсуждение.** Для заболеваний с варьирующим возрастом манифестации популяционную частоту рассматривают как накопленную к концу жизни [16]. Под заболеваемостью понимается количество вновь выявленных (заболевших) в текущем году (табл. 1).

Повозрастная заболеваемость для населения в целом была рассчитана как среднеарифметическое от заболеваемости мужчин и женщин (рис. 1). Первое повышение по возрастной заболеваемости приходится на возраст 15–



Таблиця 1. Заболеваемость и популяционная частота тиреопатий среди жителей г. Харькова

Возрастные группы	Мужчины				Женщины			
	общее кол-во	кол-во заболевших	повозрастная заболеваемость, %	«накопленная» заболеваемость, %	общее кол-во	кол-во заболевших	повозрастная заболеваемость, %	«накопленная» заболеваемость, %
До 1 года	4041	0	0	0	3958	0	0	0
0–4	21882	0	0	0	20753	3	0,014	0,014
5–9	28755	4	0,014	0,014	27070	11	0,041	0,055
10–14	44390	7	0,016	0,030	42282	22	0,052	0,107
15–19	69987	30	0,043	0,073	64710	83	0,128	0,235
20–24	68803	21	0,031	0,104	61619	66	0,107	0,342
25–29	55956	12	0,021	0,125	55832	54	0,097	0,439
30–34	48805	11	0,023	0,148	52376	49	0,094	0,533
35–39	49703	20	0,040	0,188	56531	61	0,108	0,641
40–44	53573	39	0,073	0,261	66105	95	0,144	0,785
45–49	48342	50	0,103	0,364	62695	123	0,196	0,981
50–54	47421	53	0,112	0,476	62587	137	0,219	1,200
55–59	25496	21	0,082	0,558	34450	61	0,177	1,377
60–64	41286	13	0,031	0,589	58079	64	0,110	1,487
65–69	21683	5	0,023	0,612	33540	43	0,128	1,615
70–74	20168	7	0,035	0,647	37034	29	0,078	1,693
75–79	10511	2	0,019	0,666	27634	19	0,069	1,762
80–84	3858	1	0,026	0,692	12022	2	0,017	1,779
85–89	1897	1	0,053	0,745	6887	0	0	1,779
90–94	499	0	0	0,745	2041	0	0	1,779
95–99	69	0	0	0,745	288	0	0	1,779
100 и старше	3	0	0	0,745	22	0	0	1,779
Всего	667128	297	0,450		788515	922	0,117	

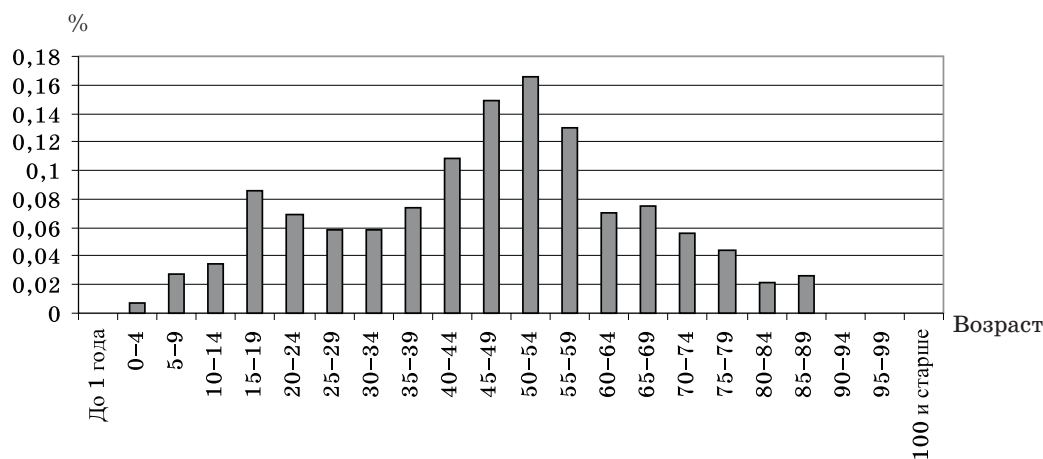


Рис. 1. Повозрастная заболеваемость для населения г. Харькова

19 лет (0,086 %), затем наблюдается спад (0,06 %,  $p < 0,05$ ), второе повышение — на 50–

54 года (0,17 %,  $p < 0,001$ ). В последующем заболеваемость снижается.

Такая динамика заболеваемости, по-видимому, связана с особенностями щитовидной железы. Во время полового созревания и в постпубертатный период она достигает наибольшей массы, а после 50 лет постепенно уменьшается [7]. На увеличение риска развития заболеваний щитовидной железы могут влиять гормональные перестройки в пубертатном периоде и при угасании половых функций.

Разница в заболеваемости тиреопатиями у мужчин и женщин, возможно, вызвана гормональными отличиями полов. Мужчины от общего числа заболевших составили 28 %, женщины — 72 %. Заболеваемость среди женщин во всех возрастных группах выше, чем у мужчин (рис. 2).

Из по возрастной заболеваемости рассчитали «накопленную» заболеваемость для мужчин и женщин. Для женщин риск заболеть к концу жизни составляет 1,79 %, для мужчин — 0,7 % (табл. 1, рис. 3).

С учетом клинического полиморфизма тиреопатии были распределены на следующие группы: увеличение щитовидной железы, аутоиммунный тиреодит, образование узлов в щитовидной железе, гипофункция щитовидной железы, гиперфункция щитовидной железы, воспалительные процессы в щитовидной железе и киста щитовидной железы. Для каждой группы болезней рассчитали заболеваемость и популяционную частоту (табл. 2, рис. 4).

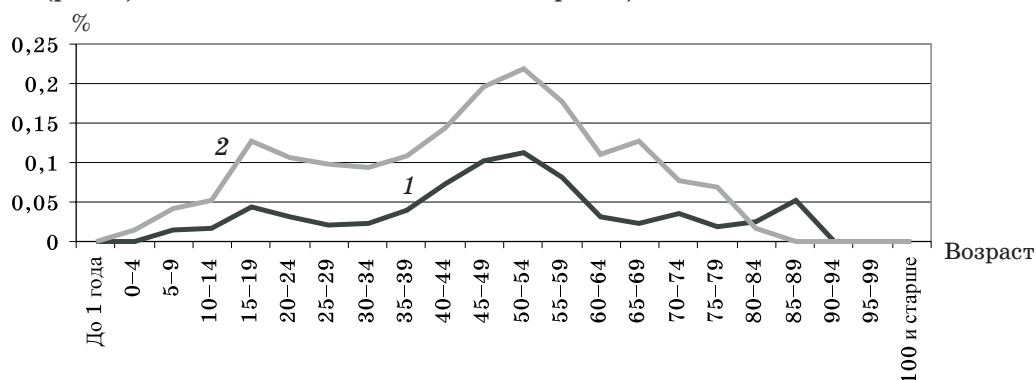


Рис. 2. Заболеваемость тиреопатиями в различных возрастных группах среди мужчин (1) и женщин (2)

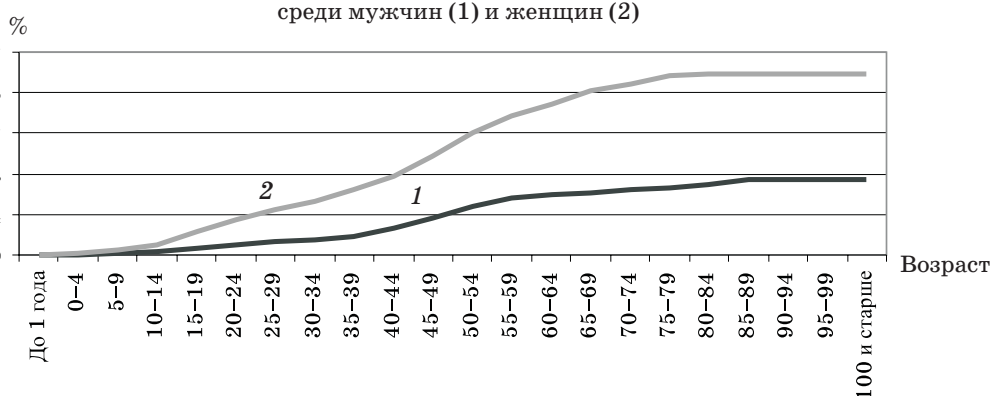
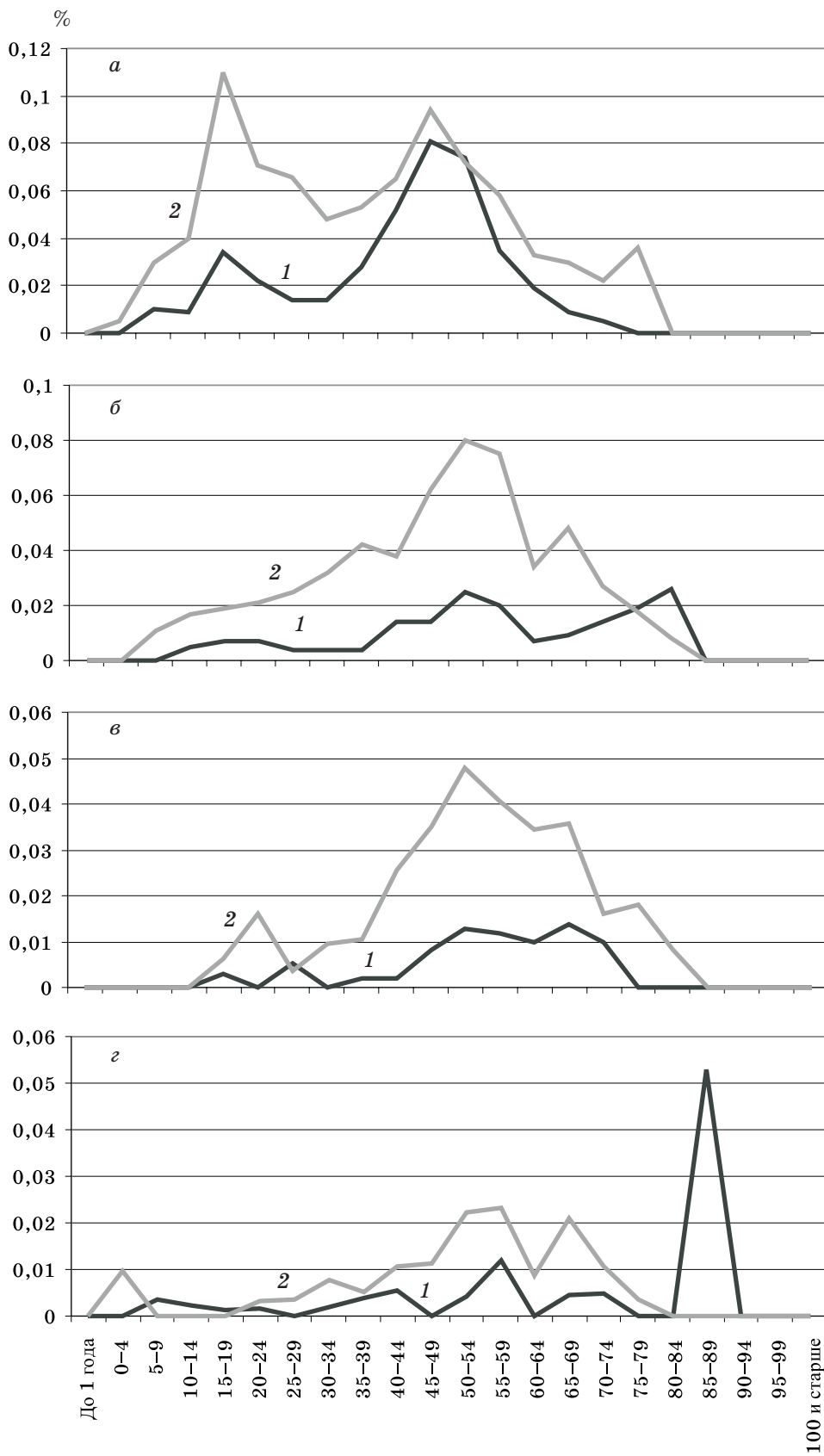


Рис. 3. Накопленная заболеваемость тиреопатиями среди мужчин (1) и женщин (2) в зависимости от возраста

Таблица 2. «Накопленная» заболеваемость тиреопатиями (популяционная частота)

Группы тиреопатий	Популяционная частота, %		
	мужчины	женщины	все население
Увеличение щитовидной железы	0,4060	0,8330	0,6195
Аутоиммунный тиреодит	0,1790	0,3860	0,2825
Образование узлов в щитовидной железе	0,0784	0,2124	0,1454
Гипофункция щитовидной железы	0,0990	0,1406	0,1198
Гиперфункция щитовидной железы	0,0178	0,0958	0,0568
Воспалительные процессы в щитовидной железе	0,0015	0,0418	0,02165
Киста щитовидной железы	0	0,0027	0,00135



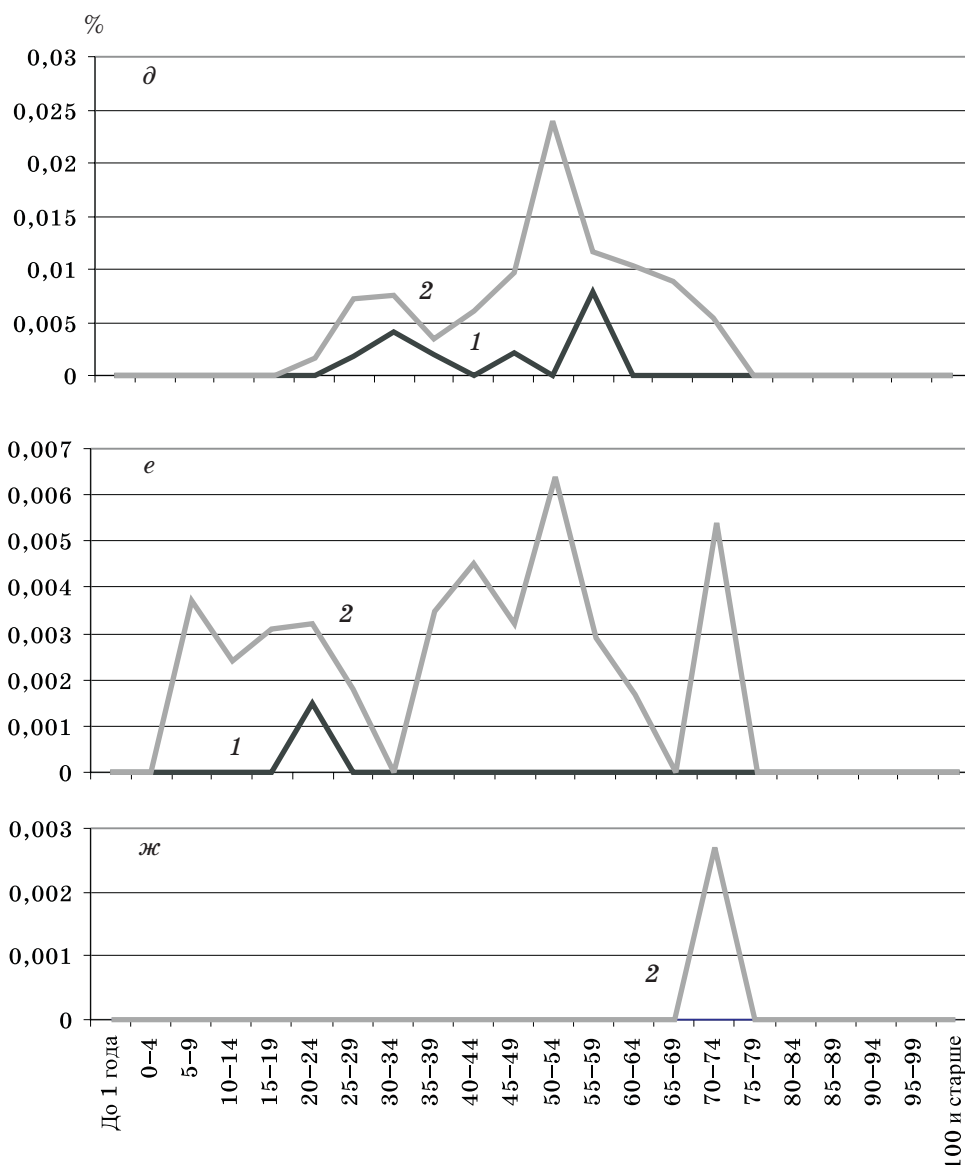


Рис. 4. Повозрастная заболеваемость отдельными тиреопатиями среди мужчин (1) и женщин (2): а — увеличение щитовидной железы; б — аутоиммунный тиреодит; в — образование узлов в щитовидной железе; г — гипопункция щитовидной железы; д — гиперфункция щитовидной железы; е — воспалительные процессы в щитовидной железе; ж — киста щитовидной железы.

Максимум заболеваемости отдельными тиреопатиями приходится на разный возраст. Аутоиммунный тиреодит, образование узлов, гиперфункция щитовидной железы и воспалительные процессы в щитовидной железе чаще проявляются в возрасте 50–54 года, увеличение щитовидной железы — в возрасте

15–19 лет, а гипопункция щитовидной железы — в 85–89 лет.

Полученные популяционные оценки могут служить отправными точками для мониторинга тиреопатий в изучаемой популяции и использоваться для определения наследуемости этих заболеваний.

#### Список литературы

1. Терпухова О.В. Эндемический зоб в условиях урбанизации: структура заболеваемости, факторы этиопатогенеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997. 48 с.
2. Очерedyкo O.M., Проценко O.G. Епiдеміологічне дослідження моделей поширення хвороб ендокринної системи серед жителів села за різних екологічних умов. Лікарська справа 2000; 7–8: 15–18.
3. Касаткина И.П. Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии. Проблемы эндокринологии 2001; 47, 4: 3–6.

4. Левит И.Д. Аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Челябинск, 1991. 254 с.
5. Физиология. Основы и функциональные системы: Ф50. Курс лекций; Под ред. К.В. Судакова М.: Медицина, 2000: 163–195.
6. Гальперин С.И. Физиология человека и животных: Уч. пособие для ун-тов и пед. ин-тов. М.: Высшая школа, 1977: 273–277.
7. Потемкин В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 1986. 432 с.
8. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Медицина, 1989. 416 с.
9. Brix T.H., Kyvik K.O., Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Feb; 85 (2): 536–39.
10. Stenszky V., Kozma L., Balars Cs. et al. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61, 4: 735–740.
11. Шешарова Е.Я. Клинико-генеалогическое исследование семей с заболеваниями щитовидной железы. Генетика человека и патология: Мат. 1-й итог. конференции НИИ мед. ген. Томск, 1989: 127.
12. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник для мед. вузов. М.: Медицина, 1997. 288 с.
13. Савина Л.В., Белоножкин С.Л., Кадыгроб Г.В. и др. Роль экологических факторов в формировании заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом. Проблемы эндокринологии 1999; 45, 5: 26–29.
14. Дедов И.И., Цыб А.Ф., Матвиенко Е.Г. и др. Оценка состояния щитовидной железы у детей из загрязненных радионуклидами районов России (последствия чернобыльской аварии). Проблемы эндокринологии 1992; 38, 4: 21.
15. Winsa B., Adami H.O., Bergstrom R., Carlsson A. Genetic predisposition and stressful life vents, as risk factors for diffuse toxic goiter (Graves' disease). *Ann. Endocrinol.* 1991; 52, 1: 43.
16. Сергеев А.А. Генетический анализ структуры предрасположения к сахарному диабету. Сообщение I. Генетико-эпидемиологические подходы к анализу возрастзависимых мультифакториальных заболеваний. Генетика 1983; 19, 9: 1551.
17. Лакин Г.Ф. Биометрия: Уч. пособие для биологич. спец. вузов. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Высшая школа, 1980. 293 с.

#### ТИРЕОПАТІЇ В ХАРКІВСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

*Н.О. Нікуліна, Л.О. Атраментова*

Встановлено, що повікова захворюваність тиреоїдною патологією зростає до 15–19 років (0,0855 %), після чого знижується у 30–34 роки (0,0585 %) і знову значно підвищується у 50–54 роки (0,1655 %), після цього спостерігається спад захворюваності. Остаточна вірогідність захворіти тиреопатіями в популяції, яка живе невизначено довго, склала для чоловіків 0,745 %, для жінок 1,779 %.

**Ключові слова:** тиреоїдні патології, повікова захворюваність, популяційна частота.

#### THYROID PATHOLOGY IN KHARKOV POPULATION

*N.A. Nikulina, L.A. Atramentova*

It was found that age-specific morbidity risks of thyroid pathology increased to the age of 15–19 years (0,0855 %) and then decreased to the age of 30–34 years (0,0585 %), and then significantly increased to the age of 50–54 years (0,1655 %), after that age age-specific morbidity risks decreased. The values of «cumulative» morbidity risk for the population living long enough, derived from the estimates of age-specific morbidity risks were 0,745 % for males and 1,779 % for females.

**Key words:** thyroid pathology, age-specific morbidity risks, «cumulative» morbidity risks.

Поступила 02.07.2003



## ИНГИБИТОРЫ АПФ И СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*С.В. Краснокутский*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изложены результаты лечения ангиопатии нижних конечностей комбинацией ингибиторов АПФ и статинов у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Исследованы периферическое кровообращение нижних конечностей, липидный спектр и гликемия у 37 пациентов, средний возраст ( $62,4 \pm 4,8$ ) лет, с продолжительностью заболевания СД2 от 7 до 18 лет. В результате 4–5-месячного лечения получено достоверное улучшение клинических и инструментальных показателей кровообращения нижних конечностей.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, кровообращение нижних конечностей.

Сейчас в мире насчитывается более 124 млн больных сахарным диабетом (СД), 97 % из них страдают сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Ожидается, что к 2010 г. количество больных СД превысит 200 млн человек [1].

Диабетическая ангиопатия развивается у 60–80 % диабетиков спустя 15 лет после начала болезни. Наиболее частая локализация диабетических ангиопатий — сосуды нижних конечностей. Сосудистые нарушения в голенях и стопах обусловлены, как правило, сочетанием атеросклероза и микроангиопатий. Ангиопатия нередко приводит к формированию диабетической стопы, которая в половине случаев заканчивается ампутацией одной или обеих ног. Примерно треть всех госпитализаций больных СД связана именно с этим осложнением [2].

В лечении и профилактике макрососудистых осложнений СД в настоящее время перспективны ингибиторы АПФ [3] и гиполипемические препараты группы статинов [4]. Но применение комбинации препаратов этих групп при диабетической ангиопатии нижних конечностей изучено недостаточно, что послужило основанием для проведения настоящего исследования. В задачи исследования входило: 1) выяснение целесообразности применения ингибиторов АПФ в сочетании со статинами для лечения диабетической ангиопатии нижних конечностей; 2) определение существования зависимости между выраженностью гипотензивного и гиполипемического эффектов и степенью улучшения кровообращения голеней.

**Материал и методы.** В процессе проведения исследования по сочетанному применению каптоприла и ловастатина у больных СД2 в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) обратил на себя внимание факт значительного уменьшения жалоб на ишемические боли в нижних конечностях. Мы проанализировали

клинику и результаты реовазографии (РВГ) голеней у больных СД2 с поражением сосудов нижних конечностей до и после 4–5-месячного лечения сочетанием каптоприла и ловастатина в сравнении с группой пациентов, получавших только каптоприл. Для исследования отобрали 37 пациентов с клиническими проявлениями ишемии нижних конечностей (15 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 53 до 70 лет, средний возраст ( $62,4 \pm 4,8$ ) лет. Продолжительность заболевания СД2 — от 7 до 18 лет. По общепринятой классификации [5] у 21 человека была II стадия ишемии и у 16 — III (боли возникали при ходьбе на небольшое расстояние и в покое). Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1 и 2. Пациенты принимали метформин, манинил, четверо получали инсулин в дозе от 36 до 60 ед. в сутки. У 32 обследованных была выявлена АГ, боли стенокардитического характера — у 17. Никто из обследованных никогда не принимал препараты группы статинов, ингибиторы АПФ ранее получали только 6 человек, но доза их была недостаточной.

Контрольную группу составили 12 больных (7 мужчин, 5 женщин), средний возраст ( $58 \pm 4,2$ ) года, достоверных различий в уровне АД не было.

Помимо общеклинических исследований проводили РВГ голеней (ReoCom, ХАИ-Медика, г. Харьков). Учитывали наиболее воспроизводимый параметр — реографический индекс (РИ), который определяли как отношение амплитуды систолической волны РВГ к амплитуде калибровочного импульса. При наличии асимметрии в кровообращении голеней учитывался худший показатель.

Уровень гликемии определяли натощак. Содержание в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) измеряли натощак, не ранее чем через 12 ч после еды ферментативными способами (при помощи анализа-

тора фирмы «Вауер», Германия), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) определяли в супернатанте после осаждения липопротеинов других классов раствором хлористого магния. Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedwald [6]:  $\text{ХСЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХСЛПВП} - (\text{ТГ} \times 0,45)$ . Учитывали, что расчет ХСЛПНП по формуле W. Friedwald правомерен только в том случае, если концентрация триглицеридов не превышает 5 ммоль/л (450 мг/дл) [7]. Холестериновый коэффициент атерогенности (К) рассчитывали по общепринятой в клинике методике:  $\text{К} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) / \text{ХСЛПВП}$ . Чем выше этот коэффициент (у здоровых лиц он не превышает 3), тем выше опасность развития (или наличия) ИБС [8].

Применяли следующие препараты: Каптоприл-КМП (суточная доза 50–150 мг), Энап (КРКА, Словения, суточная доза 20–40 мг), Ловастатин-КМП (суточная доза 20 мг). Дозу ингибиторов АПФ определяли уровнем артериального давления. До начала исследования никто из пациентов никогда не принимал ловастатин (как и другие статины). Лечение продолжалось от 3 до 4 мес.

Полученные данные были статистически обработаны с применением t-критерия Стьюдента, парного теста Вилкоксона, коэффициентов корреляции Пирсона (уровень достоверной вероятности — 0,05).

**Обсуждение результатов.** При анализе клинических данных (табл. 1 и 2) обращает на

себя внимание, что продолжительность клинически выраженной ишемии нижних конечностей более 4 лет прочно ассоциирована с АГ, стенокардией и перемежающейся хромотой.

При выявлении ишемии по данным РЭГ стопа у многих больных была теплая, что, наряду с сухостью кожи, заставляет предположить наличие у этих больных диабетической нейропатии. Такой признак, как ослабление пульсации на тыльной и задней большеберцовых артериях, в расчетах не учитывался из-за субъективности его оценки. Шумов в проекции артериальных сосудов бедра и голени не выявлено. У 8 пациентов была проведена доплерография сосудов голени, при которой у 6 человек при наличии клинических и реографических изменений патологии выявлено не было. В связи с этим можно предположить, что РВГ при диабетической ангиопатии более информативна, чем доплерография сосудов голени, так как последняя не позволяет выявить нарушения на уровне артериол и в зоне микроциркуляции.

Реографический систолический индекс был достоверно выше у больных с длительностью заболевания до 1 года по отношению к остальным группам (табл. 1).

В соответствии с критериями Американской кардиологической ассоциации [9] 24 пациента опытной группы в начале исследования имели погранично высокую (>5,2 мм/л) и высокую (>6,2 мм/л) концентрацию ОХС. Содержание ХСЛПНП было выше рекомендуемой нормы (>3,4 мм/л) у 32 обследован-

Таблица 1. Зависимость некоторых клинических параметров и реографического индекса от продолжительности клинических проявлений перемежающейся хромоты в опытной группе

Симптомы, параметры	Кол-во больных с продолжительностью клинических проявлений ишемии нижних конечностей		
	до 1 года (n=9)	от 1 до 3 лет (n=17)	от 4 до 6 лет (n=11)
«Перемежающаяся хромота», возникающая при ходьбе			
более чем на 200 м	0	15	0
менее чем на 200 м	—	2	11
Артериальная гипертензия	7	14	11
Стенокардия	0	6	11
Боли в голени в покое	0	2	7
Судороги икроножных мышц	2	2	2
Возникновение боли во время пробы*	2	5	6
Изменение цвета кожи голени	—	6	11
Курение	12	17	8
Средний по группе реографический индекс голени	0,720±0,014	0,610±0,019	0,430±0,018

*Примечание.* Здесь и в табл. 2 \* – проба с созданием возвышенного положения для ног (45°) расценивалась как положительная, если в течение 5 мин возникала боль в голени.

Таблица 2. Некоторые показатели состояния пациентов опытной группы до и после лечения (n=37)

Параметр	До лечения		Через 4–5 мес		% изменения (разница)
	кол-во больных	% к общему кол-ву	кол-во больных	% к общему кол-ву	
«Перебегающая хромота» при ходьбе					
более чем на 200 м	24	65	14	38	-27
менее чем на 200 м	13	35	12	32	-3
Боли в голенях в покое	9	24	7	19	-5
Судороги икроножных мышц	6	16	3	8	-8
Возникновение боли при пробе*	13	35	9	24	-11
Изменение цвета кожи голеней	16	43	12	32	-11
Кол-во пациентов с ишемией					
I ст.	0	0	11	30	30
II ст.	21	57	14	38	-19
III ст.	16	43	12	32	-11

ных. По критериям состояния липидного обмена у больных СД2 (ВОЗ, 1999), у всех больных уровень ОХС и ХСЛПНП был выше рекомендуемых значений.

За время лечения состояние пациентов опытной группы улучшилось: уменьшилась частота клинических проявлений ишемии нижних конечностей (табл. 2), снизилось или нормализовалось АД; снизились уровни ОХС, ХСЛПНП, гликемии; улучшилось кровообращение голеней по данным реографии (табл. 3, 4).

В контрольной группе также наблюдалось улучшение кровообращения голеней клини-

чески, но достоверного увеличения РИ в этой группе больных не произошло.

Для выявления наличия или отсутствия связи между выраженностью гипотензивного и гиполипидемического эффектов и степенью улучшения кровообращения голеней выполнен корреляционный анализ. Обнаружена достоверная существенная положительная связь между степенью снижения САД и степенью увеличения РИ ( $r=0,62$ ;  $p=0,042$ ). Зависимости степени увеличения РИ от выраженности гиполипидемического эффекта не выявлено ( $r=0,35$ ;  $p=0,08$ ), возможно, вследствие небольшого количества наблюдений.

Таблица 3. Артериальное давление и реографический индекс больных опытной и контрольной групп до и после лечения ( $M \pm SD$ )

Параметр	Опытная группа (n=37)			Контрольная группа (n=12)		
	до лечения	через 4–5 мес	p	до лечения	через 4–5 мес	p
САД	162,10±7,11	133,00±6,03	0,00001	167,30±7,23	132,00±5,43	0,00001
ДАД	93,10±6,29	87,20±4,97	0,00024	97,20±6,38	85,20±4,05	0,00012
РИ голени	0,660±0,088	0,730±0,122	0,033	0,680±0,097	0,710±0,133	0,067

Таблица 4. Гликемия и уровень липидов больных опытной группы до и после лечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	До лечения	После лечения	% изменения	p
Гликемия, ммоль/л	8,94±0,98	8,28±0,95	-7	0,043
ОХС, мм/л	6,47±0,89	5,66±0,90	-13	0,014
ХСЛПНП, мм/л	3,99±0,98	3,43±1,04	-14	0,002
ХСЛПВП, мм/л	1,11±0,24	1,15±0,24	4	н/д
ТГ, мм/л	4,55±0,25	4,43±0,24	-3	н/д
Коэффициент атерогенности	4,83±1,03	3,92±4,62	-19	0,008

**Выводы**

1. Сочетанное применение ингибиторов АПФ и статинов (в течение не менее 4-х месяцев) существенно улучшает кровообращение нижних конечностей у больных диабетической ангиопатией в сочетании с АГ.

2. При диабетической ангиопатии и ишемии голени II–III стадии существует параллелизм между степенью улучшения кровообращения голени и степенью снижения артериального давления под влиянием ингибиторов АПФ.

**Список литературы**

1. Amos A. The rising global burden of diabetes and its complications. Estimates and projections to the year 2010. *Diabetes Med.* 1997; 14 (suppl. 5): S1–S85.
2. Любарский М.С., Шевела А.И., Шумков О.А. и др. Синдром диабетической стопы. Патогенетические подходы к лечению. *РМЖ* 2001; 9, 24: 24–26.
3. Шестакова М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета. *РМЖ* 2000; 8, 15–16: 8–20.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
5. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
6. Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
7. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. *РМЖ* 2000; 8, 7: 12–15.
8. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней: Справочник. М.: МЕДпресс, 1999: 140.
9. Шлант Р.К., Александер Р.В. Клиническая кардиология. Пер с англ. М.: Бином, 1998: 92–93.

**ІНГІБІТОРИ АПФ ТА СТАТИНИ В ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ АНГІОПАТІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**С.В. Краснокутський**

Наведені результати лікування ангиопатії нижніх кінцівок комбінацією інгібіторів АПФ і статинів у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). Вивчені периферичний кровообіг нижніх кінцівок, ліпідний спектр і глікемія у 37 пацієнтів, середній вік досліджених (62,4±4,8) років, з тривалістю захворювання на ЦД2 від 7 до 18 років. У результаті 4–5-місячного лікування отримано достовірне поліпшення клінічних та інструментальних показників кровообігу нижніх кінцівок.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, кровообіг нижніх кінцівок.

**INHIBITORS ACE AND STATINS IN TREATMENT THE DIABETIC ANGIOPATHY OF LOWER LIMBS**

**S.V. Krasnokutskiy**

The article presents the results of treatment the diabetic angiopathy of lower limbs by a combination of inhibitors ACE and statins in type 2 diabetic patients. The lipids, glycaemia and peripheral circulation of lower limbs in 37 patients, average age — (62,4±4,8) years, with duration of type 2 diabetes from 7 till 18 years are investigated. As a result of 4–5 months period treatments the authentic enriching of circulation of lower limbs is obtained.

**Key words:** type 2 diabetes, circulation of lower limbs.

Поступила 20.02.2003

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БЕСКАМЕННОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

*А.Е. Степанов*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучена эффективность применения настоев из смеси трав, обладающих многофакторным действием (желчегонное, противовоспалительное, обезболивающее, спазмолитическое, десенсибилизирующее), у больных хроническим бескаменным холециститом с дискинезией по гипертонически-гиперкинетическому типу в санаторных условиях.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, дискинезия желчного пузыря, растительные желчегонные.

Ведущее место среди заболеваний гастроэнтерологического профиля занимают хронические холециститы. В комплексном лечении больных хроническим бескаменным холециститом широко применяются холеретики, холекинетики, спазмолитики, антибиотики, антиоксиданты, иммуномодуляторы и другие препараты [1–6]. В стадии обострения заболевания лечебные мероприятия, как правило, проводятся в условиях стационара.

Однако после лечения в стационаре не всегда достигается восстановление функционального состояния желчного пузыря и биохимического состава желчи. При этом немало больных нуждаются в пролонгированном лечении и реабилитации в санаторно-курортных условиях.

Целью данной работы было повышение эффективности лечения больных хроническим холециститом в санаторных условиях путем комплексного применения физиотерапевтических методов и настоев из смеси трав, обладающих многофакторным действием.

В задачи исследования входило изучение особенностей течения хронических холециститов с дискинезией по гипертонически-гиперкинетическому типу, определение функционального состояния гепатобилиарной системы и биохимического состава желчи в динамике лечения.

**Материал и методы.** В условиях гастроэнтерологического отделения санатория «Березовские минеральные воды» обследовано 34 больных хроническим бескаменным холециститом в стадии неполной ремиссии с дискинезией желчного пузыря по гипертонически-гиперкинетическому типу, в возрасте от 20 до 59 лет, с длительностью заболевания от одного до десяти и более лет. Диагноз верифицировался на основании клинико-лабораторных, биохимических, рентгенологических, эхонографических и функциональных методов исследования.

Всем больным с диагностической и лечебной целью выполняли многомоментное дуоденальное зондирование в модификации В.А. Максимова с последующим лабораторным, бактериологическим и биохимическим исследованием дуоденального содержимого (определением его количества, рН, содержания билирубина, общего белка, холестерина, желчных кислот, показателей холатохолестеринового коэффициента в пузырной и печеночной порциях желчи).

В зависимости от способа лечения больные были разделены на две группы: проходившие лечение традиционным и предложенным методами (по 17 больных в каждой). Больным обеих групп назначали санаторно-курортный режим, лечебное питание (стол № 5), ЛФК, безрезовую гидро-карбонатно-кальциево-магниевою маломинерализованную воду, аппликации с озокеритом, индуктотермию на верхнюю половину живота, спазмолитики (индивидуально, при болях).

Наряду с этим больные первой группы принимали настой из смеси трав (цветки календулы — 10,0; мята перечная — 20,0; трава зверобоя — 10,0; листья шалфея — 10,0; корень валерианы — 15,0) по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды. Больные второй группы утром натощак принимали настойку плодов шиповника — по 1/2 стакана на прием. В последующем, в течение дня, — настоек из смеси трав (цветки календулы — 10,0; корень девясила — 15,0; мята перечная — 20,0; плоды тмина — 20,0; корень валерианы — 15,0) по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды.

**Результаты и их обсуждение.** После проведенного лечения в обеих группах больных наблюдалось улучшение общего состояния и уменьшение клинических проявлений заболевания, но с различными сроками проявления. У больных первой группы исчезновение или уменьшение болевого синдрома наблюдалось на 8–10-й день лечения, у больных второй группы —



на 5–6-й день лечения. Улучшение субъективного состояния больных сопровождалось улучшением функционального состояния желчного пузыря и желчевыделительных протоков (табл. 1). После проведенного лечения в обеих группах больных улучшились показатели многомоментного дуоденального зондирования: достоверно уменьшились время выделения и объем желчи в период холедоховой фазы и в период закрытого сфинктера Одди, а также время

ние настоев из смеси трав, обладающих противовоспалительным, желчегонным и успокаивающим действием, в комплексе с физиотерапевтическими методами лечения благоприятно влияло на восстановление биохимических свойств желчи, уменьшение литогенных, улучшение мицеллярных, коллоидных и физико-химических свойств пузырной желчи.

Результаты подтверждают наличие положительного лечебного эффекта у больных хро-

Таблица 1. Показатели многомоментного дуоденального зондирования больных хроническим бескаменным холециститом с гипертонически-гиперкинетической дискинезией билиарного тракта в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Фаза	Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=17)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я холедоховая	t, мин	24,0±0,62	19,4±0,32*	24,0±0,62	18,3±0,29*
	V, мл	29,0±0,67*	22,0±0,34*	29,0±0,67	20,0±0,30*#
2-я закрытого сфинктера Одди	t, мин	7,7±0,27	6,4±0,23*	7,9±0,28	6,2±0,21*
	V, мл	0	0	0	0
3-я открытого сфинктера Одди	t, мин	6,6±0,22	5,9±0,12	6,6±0,22	5,6±0,11*
	V, мл	6,8±0,23	6,4±0,19	6,8±0,23	6,2±0,12
4-я пузырная	t, мин	13,0±0,51	29,0±0,47*	15,0±0,53	26,0±0,46*#
	V, мл	24,0±2,12	49,0±0,66*	26,0±2,15	46,0±0,72*#
5-я печеночная	t, мин	16,7±0,46	14,8±0,33*	16,9±0,49	13,2±0,19*#
	V, мл	27,0±0,61	25,0±0,46*	29,0±0,63	22,0±0,42*#

Примечания: 1. t — время; V — объем желчи.  
2.  $p < 0,05$ ; \* достоверно при сравнении показателей в группах; # после лечения между группами.

выделения и объем желчи в период как печеночной фазы, так и в период пузырной фазы. Однако эти показатели были достоверно более выражены у больных второй группы. У больных второй группы был менее выражен тонус сфинктера Люткенса. Скорость желчеотделения в первой группе составляла 1,6 мл/мин, во второй — 1,8 мл/мин. Применяемые схемы лечения, как видно, способствовали улучшению функции билиарного тракта, в большей степени у больных второй группы.

Улучшение желчевыделительной функции у больных обеих групп протекало с восстановлением биохимических свойств желчи (табл. 2). У больных первой группы установлено достоверное повышение показателей холатохолестеринового коэффициента при тенденции к повышению содержания билирубина и суммы желчных кислот в пузырной желчи. Наряду с этим, у больных второй группы отмечалось достоверное повышение содержания билирубина, желчных кислот и показателей холатохолестеринового коэффициента в пузырной желчи. Степень восстановления показателей биохимических свойств желчи после лечения у больных второй группы была более выраженной. Следует отметить, что примене-

нием бескаменным холециститом, пролеченных традиционным способом. Однако более выраженный лечебный эффект наблюдался в случае лечения предложенным методом, что, вероятно, связано с дифференцированным применением растительных веществ, входящих в состав настоев. Больным первой группы применяли смесь трав, включающих растения, содержащие алкалоиды и флавоноиды, которые оказывают противовоспалительное (календула, шалфей), спазмолитическое (мята перечная), желчегонное (зверобой) и успокаивающее (корень валерианы) действие. Вторая группа больных утром натощак принимала настойку плодов шиповника, что вызывало холеретический эффект и способствовало восстановлению окислительно-восстановительных процессов вследствие обогащения органическими веществами и витамином С. В течение дня больные этой группы принимали настой из смеси трав, обладающих противовоспалительным (календула), спазмолитическим (мята перечная), желчегонным, антимикробным и противоаллергическим (девясил высокий), успокаивающим (корень валерианы) действием [7].

Таким образом, применение комплексной схемы физиотерапевтического лечения в ком-

Таблиця 2. Показатели биохимических свойств желчи у больных хроническим бескаменным холециститом с дискинезией желчевыводящих путей по гипертонически-гиперкинетическому типу в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Пор-ция	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=17)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин, мкмоль/л	В	569±10	594±11	571±10	628±11*
	С	282±8	293±9	286±8	302±9
Холестерин, ммоль/л	В	4,13±0,17	3,96±0,15	4,11±0,15	3,91±0,14
	С	0,93±0,09	0,89±0,08	0,91±0,09	0,90±0,08
Желчные кислоты, ммоль/л	В	33,3±1,11	36,5±1,16	33,5±1,13	39,6±1,42*
	С	8,33±0,37	8,35±0,34	8,35±0,39	8,38±0,34
Холатохолестериновый коэффициент	В	8,06±0,23	9,22±0,26*	8,15±0,25	10,2±0,31*
	С	8,96±0,26	9,38±0,27	9,18±0,28	9,31±0,29
Белок, г/л	В	4,18±0,15	4,02±0,16	4,16±0,13	3,98±0,15
	С	3,37±0,17	3,31±0,13	3,35±0,15	3,29±0,12
рН, ЕД	В	7,26±0,11	7,36±0,10	7,28±0,10	7,62±0,11
	С	7,11±0,10	7,12±0,09	7,13±0,10	7,14±0,09
Сиаловые кислоты, мкмоль/л	В	1,88±0,18	1,79±0,16	1,90±0,18	1,72±0,16
	С	1,35±0,13	1,29±0,12	1,37±0,14	1,26±0,12

Примечания: 1. В — пузырная желчь; С — печеночная. 2. \*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении показателей в группах. 3. С-реактивный протеин не изменился.

бинации с дифференцированным использованием настоев из смеси трав, обладающих многофакторным действием (желчегонное, спазмолитическое, антибактериальное, противовоспалительное, гепатопротекторное, седативное), у больных хроническим бескамен-

ным холециститом с дискинезией по гипертонически-гиперкинетическому типу в санаторных условиях оказывает умеренно выраженный лечебный эффект, проявляющийся улучшением общего состояния, восстановлением желчеобразования и желчевыделения.

### Список литературы

1. Анохіна Г.А. Дискінезії жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів. Укр. мед. часопис 1997; 1: 31–36.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1996. 515 с.
3. Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Современные подходы к лечению желчнокаменной болезни. Тер. архив 1993; 8: 86–90.
4. Пелешук А.П., Передерій В.Г., Свінцицький А.С. Гастроентерологія. К.: Здоров'я, 1995. 304 с.
5. Кан В.К. Холелитиаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1977; 3: 25–30.
6. Хворостинка В.Н., Яблучанский Н.И., Панчук С.Н., Пасиешвили Л.М. Терапевтическая гастроэнтерология: Руководство для практических врачей. Харьков: Основа, 1999. 368 с.
7. Хворостинка В.Н., Москаленко О.И., Журавлева Л.В., Савченко В.Н. Фитотерапия сахарного диабета. Харьков: Прапор, 1995. 255 с.

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОТЕРАПІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ БЕЗКАМ'ЯНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ А.Є. Степанов

Вивчено ефективність застосування настоїв із суміші трав, які мають багатофакторну дію (жовчогінну, протизапальну, обезболюючу, спазмолітичну, десенсибілізуючу), хворим на хронічний безкам'яний холецистит із дискинезією за гіпертонічно-гіперкінетичним типом у санаторних умовах.

**Ключові слова:** хронічний холецистит, дискинезія жовчного міхура, рослинні жовчогінні.

### EFFICACY OF HERBAL TREATMENT IN CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS

#### А.Е. Степанов

The efficacy of administration the conditions of sanatorium of a mixture of herbs with multifactor effect (cholagogue, antiinflammatory, analgetic, spasmolytic, desensibilizing) in patients with chronic noncalculous cholecystitis with dyskinesia of hypertonic-hyperkinetic type was investigated.

**Key words:** chronic cholecystitis, gallbladder dyskinesia, herbal cholagogues.

Поступила 09.09.2003

## ПЕДІАТРІЯ

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ*В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены данные, обосновывающие применение иммунокорригирующей терапии с использованием в качестве антигенов тканевых аутоантител, осажденных с помощью  $H_1$ -блокаторов гистамина для лечения детей с бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, иммунокорригирующая терапия, тканевые аутоантитела,  $H_1$ -блокаторы гистамина, аутоиммунный процесс.

Согласно Международному консенсусу по бронхиальной астме (БА) это заболевание рассматривается как хронический воспалительный процесс бронхолегочной системы, и, вне зависимости от этиогенеза и клинических проявлений, основу его индукции определяют иммунопатологические сдвиги [1, 2].

Базовым моментом в развитии БА является активизация экзогенной и индигенной микрофлоры, персистирующей в респираторном тракте в результате направленного снижения иммунного гомеостаза у данного контингента детей. При этом необходимо учитывать, что формированию БА у детей в подавляющем большинстве случаев предшествуют как острые (грипп, парагрипп, аденовирусные инфекции, бронхиты, пневмонии и др.), так и хронические (тонзиллит, фарингит и др.) заболевания, которые универсально способствуют открытию «секвестрированных» антигенов из структур бронхов и легких, которые в норме являются «запрещенными» для иммунной системы организма. Переключение иммунологического контроля на «секвестрированные» антигены, появляющиеся в результате патологической деструкции клеточных элементов бронхолегочной системы, приводит, по нашему мнению, к единству этиологических изменений индуктивных факторов основных клинических форм БА у детей [2–4].

В связи с тем, что аутоиммунные нарушения во многом определяют клинико-патогенетические особенности формирования и усугубления течения БА, разработка методов коррекции этих нарушений является актуальной при отработке оптимальной схемы комплексной терапии БА у детей [3, 5, 6].

Целью настоящей работы явилось изучение иммунокорригирующего действия модифицированного метода аутогемотерапии при бронхиальной астме у детей.

В этой связи при лечении БА существенное значение приобретают методы и способы, обеспечивающие восстановление иммунного гомеостаза за счет снятия патологического аутоиммунного контроля тканевых, органических и клеточных антигенов. Наиболее перспективной при этом считается регуляция антиидиотипических антител с использованием метода аутогемотерапии и его различных модификаций (гемолизирующая кровь и др.). Однако использование нативной аутоплазмы, аутосыворотки или гемолизированной крови обеспечивает формирование многопланового антитетельного ответа на всю сумму вводимых антигенных субстанций крови. В результате этого, наряду со специфическим иммунорегуляторным эффектом, возникают побочные проявления, связанные с антигенным потенциалом ферментов, липопротеидов, полисахаридов и т. д. [6]. Кроме того, вводимые в составе плазмы крови альбумины блокируют эффект конгломерации иммуноглобулинов, тем самым значительно снижая иммуногенность используемого субстрата [6]. Это в значительной степени обосновывает в качестве перспективного направления выделение из плазмы крови агрессивных (цитотоксических) аутоантител, ответственных за иммунопатологический статус больного с целью дальнейшего их использования по соответствующим схемам иммунизации. При этом прошли апробацию методы аффинной хроматографии, различные модификации

фракционирования плазмы крови по Кону. Однако все перечисленные методы не обеспечивают избирательное выделение агрессивных аутоантител и реагинов. К очевидным недостаткам использования для иммунизации моноклональных антител следует отнести их строгую моноспецифичность, что предопределяет возможность воздействия лишь на один из антигенных компонентов, участвующих в определении или развитии аутоиммунного заболевания. В то же время известно, что клинические проявления инфекционно-аллергических заболеваний, в том числе и БА, иммунологически характеризуются широким спектром аутоантигензависимых реакций организма, которые строго индивидуализированы у каждого больного как по спектру, так и по соотношению уровня патологической активности.

Строгая индивидуальность соотношения аутоантигенов и аутоантител делает весьма проблематичной возможность приготовления антитительных композиций из гомо- или гетероантител. Кроме того, гомологичный и гетерологичный генез применяемых антител повышает их антигенную способность и может приводить к отягощению аутоиммунного статуса вследствие цитотоксического действия соответственно формирующихся антител второго поколения.

В современной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения о возможности дифференциального по специфичности выделения таких антител с образованием иммунных комплексов в результате использования соответствующих тканевых антигенов. Они не получили клинического применения из-за отсутствия сообщений о безопасности и достоверных сведений не только последующей диссоциации иммунного комплекса на антиген и антитело, но и возможности раздельного присутствия тканевого антигена в сывороточном препарате.

При экспериментальной оценке ряда химических веществ (спирт, кислоты, щелочи, металлы и др.) установлено, что они не обеспечивают целевого эффекта. В результате последующих поисковых исследований нами в качестве отправной позиции для выделения агрессивных аутоантител и реагинов из плазмы крови использованы вновь открытые свойства применяемых для гипосенсибилизации антигистаминных препаратов, блокирующих  $H_1$ -рецепторы гистамина.

Предполагая эффективность применения антигистаминных препаратов для выделения суммы агрессивных аутоантител, мы исходили из данных литературы о способности их соединения с белками на поверхности клеток-мишеней [3, 4].

На основании проведенных контрольных испытаний сделано предположение, что тавеги и супрастин могут обладать способностью к избирательному осаждению из плазмы крови аутоантител, определяющих иммунопатологический статус.

**Материал и методы.** С целью идентификации осаждения белков проведено изучение протеинограмм и иммунограмм исследуемой крови у 112 детей в возрасте от 6 до 14 лет, из них у 62 была выявлена инфекционно-аллергическая, у 15 — смешанная, у 35 — атопическая форма БА до и после добавления соответствующих доз антигистаминных препаратов. Эффект осаждающей способности исследуемых антигистаминных препаратов оценен при увеличении объема их добавления к плазме крови. При этом установлено зависимое от объема добавляемого препарата и тяжести клинического течения заболевания образование гомогенного помутнения плазмы и последующее формирование хлопьевидного осадка, осаждающегося из плазмы с последующим ее просветлением. Тяжесть заболевания и объемная дозировка применяемых препаратов находилась в обратно пропорциональной зависимости, то есть чем выраженнее был симптомокомплекс заболевания, тем меньшие объемы препаратов  $H_1$ -блокаторов гистамина требовались для осаждения белков сыворотки крови.

**Результаты и их обсуждение.** По данным сравнительного сопоставления протеинограмм установлено, что в результате добавления препаратов  $H_1$ -блокаторов гистамина из плазмы крови преимущественно осаждаются фракции  $\gamma$ -глобулинов, в то время как со стороны альбуминов,  $\alpha$ -,  $\beta$ -глобулиновых фракций количественные изменения были несущественными (табл. 1).

Исследование осадка сывороточных белков показало, что по иммунологической характеристике они преимущественно представляли соответствующие аутоантитела и реагины, участвующие в определении патогенеза заболевания. Для выделения аутоагрессивных антител предложены антигистаминные препараты, обладающие не только осаждающей, но и комплексообразующей способностью с антителами плазмы крови детей, больных БА (табл. 2).

Проведенные исследования показали, что применяемые в клинике антигистаминные препараты обладают дифференцированной способностью универсально осаждавать белковые компоненты сыворотки крови и фракции  $\gamma$ -глобулинов. Так, димедрол практически не обладает осаждающей и комплексообразующей способностью; пипольфен универсально осаждает из плазмы крови нормальные и им-

Таблица 1. Сравнительная оценка осаждающей способности  $H_1$ -блокаторов

Показатель протеинограмм	Клиническая форма БА	Значения протеинограмм при различных формах БА
Общий белок (62–82 г/л)	Неатопическая (n=62)	73,60±1,32
	Смешанная (n=15)	71,08±1,08
	Атопическая (n=35)	74,33±3,14
Альбумины (50–60 %)	Неатопическая (n=62)	54,76±2,36
	Смешанная (n=15)	54,42±1,72
	Атопическая (n=35)	52,42±2,68
Глобулины альфа-1(4–6 %)	Неатопическая (n=62)	7,17±0,04
	Смешанная (n=15)	7,78±0,15
	Атопическая (n=35)	7,45±0,08
Глобулины альфа-2 (8–11 %)	Неатопическая (n=62)	9,68±0,32
	Смешанная (n=15)	9,26±0,10
	Атопическая (n=35)	10,13±1,14
Бета-глобулины (9–13 %)	Неатопическая (n=62)	12,13±1,20
	Смешанная (n=15)	11,37±0,84
	Атопическая (n=35)	11,29±1,38
Гамма-глобулины (11–21 %)	Неатопическая (n=62)	16,26±2,15
	Смешанная (n=15)	17,17±1,27
	Атопическая (n=35)	18,71±1,16

Примечание. Значения достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Сравнительная оценка осаждающей способности  $H_1$ -блокаторов

Тканевой антиген	Клиническая форма БА	Титр аутоантител при различных формах БА
Трахеи	Неатопическая (n=62)	1:128,3±0 3,17
	Смешанная (n=15)	1:230,41±5,86
	Атопическая (n=35)	1:98,29±8,14
Бронхов	Неатопическая (n=62)	1:268,11±9,10
	Смешанная (n=15)	1:304,26±9,10
	Атопическая (n=35)	1:126,37±7,15
Легких	Неатопическая (n=62)	1:309,15±6,22
	Смешанная (n=15)	1:273,15±11,26
	Атопическая (n=35)	1:304,19±11,40

Примечание. Значения достоверны при  $p < 0,05$ .

мунные ауто- и противомикробные антитела, альбумины,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины; тавегил избирательно осаждаёт лишь органо- и тканеспецифические антитела, а супрастин обладает сочетанной способностью осаждаёт аутоантитела и реагины к антигенам микроорганизмов.

Таким образом, применение в комплексной схеме терапии бронхиальной астмы у детей парентерально выделенных из сыворотки крови комплексов аутоантител с  $H_1$ -блокаторами гистамина обеспечивает снятие аутоиммунных процессов, основанное на ингибитор-



*гистамина белковых фракций сыворотки крови*

Препараты H <sub>1</sub> -блокаторов гистамина			
димедрол	пипольфен	тавегил	супрастин
70,20±3,44	27,50±2,84	69,50±2,89	70,20±3,89
68,50±2,38	21,60±1,98	70,00±2,48	69,80±3,12
70,50±3,10	30,50±4,22	69,50±2,44	70,50±2,36
50,80±3,26	18,90±2,85	50,70±2,22	48,30±3,16
51,60±2,33	13,60±2,73	48,90±3,18	50,70±2,28
49,30±3,18	18,30±2,44	50,70±2,48	47,50±3,26
6,38±0,60	1,89±0,04	6,28±1,19	6,85±1,07
7,09±0,42	1,48±0,16	7,05±1,45	7,19±1,44
6,92±0,45	2,33±0,42	6,89±1,48	7,06±0,89
8,13±2,35	3,19±0,58	8,45±1,27	9,15±2,10
9,06±2,37	3,48±0,66	7,96±2,21	8,91±2,44
9,33±4,48	2,75±0,81	9,15±2,24	9,17±2,85
11,0±3,11	2,88±0,51	11,72±2,37	11,60±2,15
9,44±2,33	3,12±0,90	9,44±2,35	13,30±2,18
9,70±2,10	4,16±0,66	10,66±1,28	10,80±2,30
14,70±1,92	3,11±0,77	2,91±0,35	4,20±1,11
12,50±2,70	4,05±0,61	1,89±0,26	2,80±0,70
15,60±2,44	3,95±0,92	2,73±0,58	1,90±0,16

*гистамина тканевых антигенов*

Препараты H <sub>1</sub> -блокаторов гистамина			
димедрол	пипольфен	тавегил	супрастин
1:105,80±4,08	1:50,70±3,11	1:60,9±3,2	1:70,90±3,22
1:204,50±6,72	1:87,20±4,12	1:100,00±4,62	1:112,50±3,75
1:80,60±4,18	1:28,60±2,44	1:44,50±1,12	1:51,90±1,85
1:208,70±7,66	1:100,50±4,11	1:118,30±3,92	1:93,20±2,85
1:289,50±11,82	1:128,90±6,15	1:114,80±3,88	1:105,60±7,19
1:113,50±6,12	1:47,80±4,11	1:66,20±2,89	1:55,90±2,16
1:289,5±13,9	1:112,40±4,19	1:88,80±4,29	1:116,8±11,3
1:248,30±6,89	1:89,60±2,84	1:112,50±3,18	1:90,50±5,89
1:281,50±11,05	1:113,90±4,19	1:90,60±2,44	1:116,50±2,89

ном действии антиидиотипических антител, и выраженный десенсибилизирующий эффект,

нивелируя при этом побочное действие H<sub>1</sub>-блокаторов гистамина.

**Список литературы**

1. Беклемишев Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция. М.: Медицина, 1986. 256 с.
2. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 271 с.

3. Чернуский В.Г., Дикая Е.М. Некоторые особенности иммунотерапии бронхиальной астмы. Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней: Тез. докл. науч.-практ. конф. Харьков, 1993: 359.

4. Чернуский В.Г. Патогенетическое обоснование иммунотерапии бронхиальной астмы у детей. Вестник проблем современной медицины 1995; 4: 124–127.

5. Сергеева К.М., Успенская Е.П. Бронхиальная астма у детей. Л.: Медицина, 1984. 260 с.

6. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. М.: Медицина, 1991. 224 с.

**ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОКОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ  
В.Г. Чернуський, Ю.В. Одинець**

Наведені дані, що обґрунтовують застосування імунокоригуючої терапії, в якій антигенами виступають тканинні аутоантитіла, які осаджуються під впливом  $H_1$ -блокаторів гістаміну, для лікування дітей з бронхіальною астмою.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, імунокоригуюча терапія, тканинні аутоантитіла,  $H_1$ -блокатори гістаміну, аутоімунний процес.

**THE GROUNDING OF IMMUNOCORRECTION USE IN A CASES OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

**V.G. Chernuskiy, U.V. Odinets**

The data grounding the use of immunocorrective therapy with sedimented by  $H_1$ -histamine blockers tissue autoantibodies as antigenes is presented in this article.

**Key words:** bronchial asthma, immunocorrection, tissue antibodies,  $H_1$ -histamine brockers, autoimmune process.

Поступила 04.03.2003

## ТЕРАПИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

*О.В. Николаева*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Исследовано 92 ребенка 6–14 лет с дисфункцией вегетативной нервной системы при хронических заболеваниях пищеварительной системы (ХЗПС). Разработан терапевтический комплекс для коррекции нарушений вегетативного гомеостаза, включающий ноотропные препараты, глицин, транквилизаторы, седативные средства,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты ионов кальция, пумпан, холинолитические средства, триовит, магне-В<sub>6</sub>, поливитамины с микроэлементами. Установлена его эффективность при лечении детей с ХЗПС.  
**Ключевые слова:** нарушения вегетативного гомеостаза, коррекция нарушений, вегетотропные препараты, дети.

В структуре патологии детского возраста хронические заболевания пищеварительной системы (ХЗПС) занимают одно из ведущих мест, составляя 60–65 % всех заболеваний детского возраста [1, 2]. Значительная распространенность, сочетанность поражения различных органов пищеварительной системы, стойкость морфологических изменений слизистой оболочки на фоне выраженного клинического улучшения, трудности в достижении длительных ремиссий обуславливают медико-социальный характер этой проблемы и диктуют необходимость поиска новых подходов к вопросам лечения заболеваний пищеварительной системы у детей [3].

Механизмы регуляции функции желудочно-кишечного тракта включают кору и подкорковые образования, в которых локализируются высшие центры висцеральной нервной системы (гипофиз и гипоталамус), многосторонне влияющие на функциональное состояние пищеварительной системы через вегетативную нервную систему (ВНС) [4–6]. В результате вегетативной дисфункции нарушается иннервация внутренних органов, в них возникают стереотипные морфологические изменения (спазм сосудов, дистрофия), связанные с выделением нейромедиаторов, гормонов коры надпочечников, биологически активных веществ. Эти гуморальные изменения, в свою очередь, усугубляют вегетативный дисбаланс [4, 7]. Поэтому подход к вопросам совершенствования терапии больных ХЗПС с позиций изучения функционального состояния ВНС является весьма перспективным. В литературе имеются немногочисленные работы, в которых авторы отмечают необходимость коррекции вегетативных расстройств у детей с ХЗПС [8–10]. Однако конкретные рекоменда-

ции относительно дифференцированного подхода к терапии нарушений вегетативного гомеостаза и терапевтическая программа (критерии выбора препаратов, длительность курса лечения, комбинация препаратов и др.) не представлены.

Целью настоящего исследования явилась разработка терапевтического комплекса для коррекции различных вариантов нарушения вегетативного гомеостаза и оценка его эффективности при лечении детей с ХЗПС.

**Материал и методы.** Обследовано 92 ребенка 6–14 лет с ХЗПС. Среди больных мальчиков было 58,1 %, девочек — 41,9 %. Верификация диагноза проводилась на основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных. Для оценки функционального состояния ВНС использовали общепринятые методики. Изучали исходный вегетативный тонус (ИВТ) по таблице, разработанной в отделе вегетативной патологии I ММИ [4], вегетативную реактивность методом кардиоинтервалографии (КИГ) [11], вегетативное обеспечение функций методом клиноортостатической пробы [11]. Варианты изменения вегетативного гомеостаза оценивали по данным КИГ [12].

Для коррекции нарушений вегетативного гомеостаза использовали комплекс препаратов. Обязательной составной частью терапии был базовый комплекс, включающий пирацетам + триовит + седативные средства. Этот комплекс, а также глицин, магне-В<sub>6</sub>, поливитамины (на различных этапах лечения) назначался всем больным, независимо от характера нарушений вегетативного гомеостаза. Транквилизаторы (сибазон) назначались больным с симпатико-тоническими вариантами нарушения вегетативного гомеостаза в усло-

виях стационара коротким курсом (1–3 недели).  $\beta$ -адреноблокаторы (анаприлин), антагонисты ионов кальция (фенигидин), пумпан использовали у больных с истинной некомпенсированной симпатикотонией под контролем АД. Холинолитические средства (белластезин, желудочные капли) назначали больным с истинной некомпенсированной парасимпатикотонией. Все препараты использовались в возрастной дозировке.

Для изучения эффективности терапевтической коррекции вегетативной дисфункции проводилась балльная оценка степени выраженности изменения общего состояния больных (24 признака), оценка ИВТ и КИГ. Изучение вегетативного гомеостаза осуществлялось при госпитализации больных в стационар (исходный этап) и через один год наблюдения. Полученные данные статистически обрабатывались.

**Результаты и их обсуждение.** У всех больных была установлена хроническая патология пищеварительной системы: у 12,8 % больных основным заболеванием был хронический гастрит, у 61,6 % — хронический гастроудоденит, у 16,2 % — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 4,7 % — хронический холецистохолангит, у 4,7 % — хронический панкреатит. У 67 (72,8 %) детей наблюдался парасимпатико-тонический ИВТ, у 25 (27,2 %) — симпатико-тонический.

Лечение проводилось по общепринятым принципам: у подавляющего большинства больных режим был общий, диета назначалась соответственно диагностированной патологии, медикаментозное и немедикаментозное лечение заболеваний пищеварительной

системы осуществлялось в соответствии с современными рекомендациями. Больные, наряду с этим получавшие вегетотропные препараты, составили основные группы — 1а (с парасимпатико-тоническим ИВТ — 36 чел.) и 2а (с симпатико-тоническим ИВТ — 13 чел.); дети, не получавшие вегетотропные препараты, составили группы сравнения — 1б (с парасимпатико-тоническим ИВТ — 31 чел.) и 2б (с симпатико-тоническим ИВТ — 12 чел.).

Результаты оценки объективных данных больных детей (общего состояния и самочувствия, клинических симптомов заболевания) представлены в табл. 1. Оказалось, что исходное состояние у больных всех групп было практически одинаковым. Через 12 месяцев отмечается положительная динамика состояния больных всех групп в сравнении с исходным, однако у детей основной (1а и 2а) группы улучшение существенное, а у детей группы сравнения (1б и 2б) — менее выраженное. Это свидетельствует о положительном влиянии предлагаемого терапевтического комплекса вегетотропных препаратов как на функциональное состояние ВНС у больных, так и на течение у них основного заболевания.

Оценка исходного вегетативного тонуса через год наблюдения за больными показала, что принципиально его характер под влиянием вегетотропной терапии не меняется, однако степень ваготонии и симпатикотонии значительно уменьшается, в то время как у больных, не получавших такую терапию, степень нарушений вегетативного гомеостаза нарастает (табл. 2).

Оценка интегративного показателя вегетативного гомеостаза по данным КИГ (ИН)

Таблица 1. Динамика объективной оценки состояния больных основной группы и группы сравнения, ( $M \pm t$ ) баллы

Этап исследования	Больные с парасимпатико-тоническим ИВТ		Больные с симпатико-тоническим ИВТ	
	1а группа	1б группа	2а группа	2б группа
Исходный	74,8 $\pm$ 5,4	72,3 $\pm$ 4,9	66,5 $\pm$ 7,3	65,7 $\pm$ 6,1
Через 12 мес	28,3 $\pm$ 1,3*	59,2 $\pm$ 6,7 <sup>#</sup>	26,5 $\pm$ 2,3*	58,7 $\pm$ 6,3 <sup>#</sup>

Примечание.  $p < 0,001$ ; \* сравнение с исходными данными; <sup>#</sup> сравнение с основной группой.

Таблица 2. Динамика вероятности преобладания тонуса симпатического ( $P_c$ ) и парасимпатического ( $P_n$ ) отделов ВНС у детей основной группы и группы сравнения ( $M \pm t$ )

Показатель ИВТ	Больные с парасимпатико-тоническим ИВТ		Больные с симпатико-тоническим ИВТ	
	1а группа	1б группа	2а группа	2б группа
$P_c$ (исходный)	33,4 $\pm$ 0,8	35,3 $\pm$ 1,1	60,5 $\pm$ 0,9	62,6 $\pm$ 1,2
$P_c$ (через 12 мес)	42,8 $\pm$ 0,9*	31,4 $\pm$ 1,2**	54,7 $\pm$ 1,0*	61,8 $\pm$ 1,3 <sup>#</sup>
$P_n$ (исходный)	66,3 $\pm$ 0,8	64,7 $\pm$ 1,1	39,5 $\pm$ 0,9	37,4 $\pm$ 1,2
$P_n$ (через 12 мес)	57,2 $\pm$ 0,9*	68,6 $\pm$ 1,2**	45,3 $\pm$ 1,0*	38,2 $\pm$ 1,3 <sup>#</sup>

Примечание. \* $p < 0,001$  и \*\* $p < 0,05$  — сравнение с исходным уровнем; <sup>#</sup>  $p < 0,001$  — сравнение с основной группой.

показала, що у больных основної групи з парасимпатико-тонічним ІВТ його вихідне значення було на 52,6 % нижче норми, а через рік з моменту початку лікування показник ІН наближається до вікової норми (його зниження становить 6,5 %), табл. 3. У больних групи порівняння з парасимпатико-тонічним ІВТ вихідний рівень не відрізнявся від такового у больних основної групи, а через 12 місяців його величина на 6,2 % нижче вихідного значення. Це свідчить про наростання ступеня ваготонії.

Таблиця 3. Динаміка індекса напруження (в % від норми) у больних основної групи та групи порівняння ( $M \pm m$ )

Етап дослідження	Больні з парасимпатико-тонічним ІВТ		Больні з симпатико-тонічним ІВТ	
	1а група	1б група	2а група	2б група
Вихідний	47,4 $\pm$ 1,9	49,9 $\pm$ 2,4	254,6 $\pm$ 8,5	236,8 $\pm$ 6,4
Через 12 міс	93,5 $\pm$ 2,4*	43,7 $\pm$ 4,6 <sup>#</sup>	112,4 $\pm$ 3,7*	165,3 $\pm$ 7,6 <sup>#</sup>

Примітка.  $p < 0,001$ ; \* порівняння з вихідними даними; <sup>#</sup> порівняння з основною групою.

У больних основної групи та групи порівняння з симпатико-тонічним ІВТ вихідний рівень ІН значно підвищений (на 154,6 і на 136,8 % відповідно). Через 12 місяців у больних 2а групи спостерігається суттєва позитивна динаміка (ІН перевищує нормальний рівень всього на 12,4 %), а у больних 2б групи динаміка незначительна (ІН перевищує норму на 65,3 %). Причому в основі зниження ІН у больних цієї групи лежить підвищення ступеня парасимпатикотонії ( $\Delta X$ ), в той час як у больних основної групи — зниження ступеня симпатикотонії ( $\Delta Mo$ ) в поєднанні з помірним зниженням то-

нуса парасимпатического відділу. Отже, у больних, отримувалих вегетотропні препарати, відбувається зниження напруження компенсаторних механізмів підтримання вегетативного гомеостазу, а у больних групи порівняння — наростання їх напруження.

Таким чином, результати досліджень свідчать про позитивний вплив терапевтичного комплексу, що включає ноотропи, гліцин, транквілізатори, седативні засоби,  $\beta$ -адреноблокатори, антагоністи іонів кальцію, пумпан, холинолітиче-

ські засоби, триовіт, магне- $B_6$ , полівітаміни з мікроелементами, на стан вегетативного гомеостазу у дітей з хронічними захворюваннями травної системи (ХЗПС). Розроблена схема диференційованого підходу до корекції вегетативних порушень у больних адаптована до умов роботи лікарів практичного здоров'я і може використовуватися на всіх етапах спостереження за больними. Підхід до питань удосконалення терапії больних ХЗПС з позицій вивчення функціонального стану ВНС є перспективним напрямком сучасної педіатрії.

### Список літератури

1. Баранов А.А., Щербаків. Актуальні питання дитячої гастроентерології. Питання сучасної педіатрії 2002; 1, 1: 12.
2. Майданник В.Г. Педіатрія: Учебник для студентів виш. мед. уч. завед. III–IV рівня акредитації. Харків: Фолио, 2002: 416.
3. Ісаєв Д.Н. Психосоматическа медицина дитячого віку. СПб.: Спец. лит.-ра, 1996. 453 с.
4. Вегетативні порушення: Клиника, лікування, діагностика. Під ред. А.М. Вейна. М.: Мед. інформ. агентство, 1998. 752 с.
5. Хаулік І. Вегетативна нервна система: Анатомія і фізіологія. Пер. з румунск. Бухарест: Мед. изд-во, 1978: 178–192.
6. Рафф Г. Секрети фізіології. Пер. з англ. М. – СПб.: БІНОМ–Невський діалект, 2001: 185–231.
7. Майданник В.Г. Вегетативні дисфункції у дітей. (Патогенетичні механізми та клінічні форми). Педіатрія, акушерство та гінекологія 1998; 4: 5–11.
8. Мороз О.Д. Профілактика та індивідуалізоване лікування хронічних захворювань гастроудоденальної зони у дітей з урахуванням стресогенних впливів та особливостей ендокринної системи. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1998. 38 с.
9. Кішко Н.Ю. Корекція порушень вегетативного гомеостазу у дітей з гастроєзофагеальним рефлюксом. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2003; 4: 17–20.
10. Лобода В.Ф., Шидловська Н.В., Балацька Н.В. та ін. Стан вегетативної нервової системи у дітей при рефлюксах на фоні хронічного гастроудоденіту. Зб. наук. праць «Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування». Харків, 2002: 69–71.
11. Белоконь Н.А., Шварков С.Б., Осокіна Г.Г. та др. Підходи до діагностики синдрому вегетососудистої дистонії у дітей. Педіатрія 1986; 1: 37–41.
12. Пат. України 58286А. Спосіб діагностики варіантів вегетативного гомеостазу у дітей: Приходько В.С., Ніколаєва О.В., Осама С.А. Саламех. Опубл. 15.07.2003. Бюл. 7.



**ТЕРАПІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ****О.В. Ніколаєва**

Досліджено 92 дитини 6–14 років з дисфункцією вегетативної нервової системи при хронічних захворюваннях травної системи (ХЗТС). Розроблено терапевтичний комплекс для корекції порушень вегетативного гомеостазу, який включає ноотропні препарати, гліцин, транквілізатори, седативні ліки,  $\beta$ -адреноблокатори, антагоністи іонів кальцію, пумпан, холінолітичні препарати, тріовіт, магне-В<sub>6</sub>, полівітаміни з мікроелементами. Встановлено його ефективність при лікуванні дітей з ХЗТС.

**Ключові слова:** порушення вегетативного гомеостазу, корекція порушень, вегетотропні препарати, діти.

**THERAPY VEGETATIVE DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC DIGESTIVE SYSTEM DISEASES****О. V. Nikolaeva**

We investigated 92 children aged 6–14 years old with vegetative dysfunction in combination with chronic digestive system diseases. We designed a complex therapy for correction the disturbance of vegetative homeostasis, this include nootropic drugs, glicin, tranquilizers, sedative agents,  $\beta$ -adrenoblockers, calcium antagonistics, pumpan, cholinolytic agents, trioovit, magne-B<sub>6</sub>, multivitamins in a combination with microelements. The effectiveness of this therapy complex was proved.

**Key words:** violations of vegetative homeostasis, correction of violations, vegetotropic agents, children.

Поступила 23.10.2003

## СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*И.М. Галдина*

*Областная детская клиническая больница, г. Харьков  
Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 80 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с врожденными заболеваниями сердца и клиническими признаками сердечной недостаточности. На основании клинико-инструментального обследования выделены критерии диагностики варианта и оценки степени тяжести сердечной недостаточности у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** *сердечная недостаточность, диагностика, дети раннего возраста.*

В последние годы отмечается рост врожденной патологии сердечно-сосудистой системы среди детского населения Украины [1–3]. В формировании структуры детской смертности на долю патологии сердца приходится 26 % общей летальности в детских стационарах [4]. Одной из основных причин инвалидности и смертности детей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, является возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности [5–7]. Объективная диагностика сердечной недостаточности в раннем детском возрасте вызывает особый интерес клиницистов в связи с трудностями клинической и инструментальной диагностики, нивелированием симптомов нарушения кровообращения экстракардиальной патологией. Разработанные ранее клинические критерии сердечной недостаточности [6, 8, 9] в полной мере отражают тяжесть гемодинамических нарушений, не позволяют объективно диагностировать вариант и степень тяжести сердечной недостаточности.

Целью настоящего исследования явилось совершенствование клинико-инструментальных диагностических критериев определения варианта и оценки степени тяжести сердечной недостаточности у детей раннего возраста.

**Материал и методы.** Обследовано 80 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет (49 мальчиков и 31 девочка) с врожденными заболеваниями сердца. Клинические признаки сердечной недостаточности (СН) определяли согласно классификации [8]. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью инструментальных методов исследования: электрокардиографии на аппарате «Bioset 6000» (Германия), эхокардиографии на ультразвуковом диагностическом комплексе «Sigma 21M» (Франция), доплероэхокардиографии при помощи ультразвуковой системы

«AU 3 Partner» (Италия) с использованием общепринятых методик. Для оценки кислородного бюджета кровообращения использовали газовый анализатор крови AVL «Compact 1» (Австрия). Полученные результаты статистически обработали.

**Результаты.** У (73,80±5,53) % обследованных установлены врожденные пороки сердца, у (17,50±4,27) % — кардиомиопатии, у (6,25±2,72) % — эндомикардиальный фиброэластоз. Врожденная патология сердца в родильном доме выявлена только у (32,50±5,27) % больных, у (33,75±5,32) % в первые три месяца жизни, у остальных — в более позднем возрасте, что способствовало формированию тяжелых форм СН. В отделение интенсивной терапии и анестезиологии в тяжелом и терминальном состоянии поступило (75,0±4,87) % обследованных. Летальный исход наступил у (18,75±4,39) % больных, преимущественно с комбинированными врожденными пороками сердца и кардиомиопатиями. Среди умерших (60,0±5,1) % имели фракцию изгнания менее 60 %. Причиной смерти была прогрессирующая СН, рефрактерная к проводимой терапии.

При осмотре были выявлены клинические признаки СН: тахипноэ [(92,50±2,96) %], тахикардия [(91,25±3,18) %], одышка [(87,50±3,72) %], кардиомегалия [(87,50±3,72) %], цианотичный оттенок кожных покровов, периферический цианоз [(83,75±4,15) %], глухость сердечных тонов [(72,50±5,02) %], увеличение размеров печени [(75,00±4,87) %], снижение массы тела [(41,25±5,54) %], периферические отеки [(7,50±2,96) %]. По данным рентгенологических исследований, кардиомегалия отмечена у (58,70±6,10) % больных.

При изучении результатов клинических, электрокардиографических и рентгенологических исследований у детей раннего возраста с врожденной кардиальной патологией специ-

фических данных для объективной диагностики варианта и оценки степени тяжести СН получено не было. Все обследованные дети в зависимости от тяжести гемодинамических нарушений, в основу которой положен интегральный показатель сократительной способности миокарда левого желудочка — фракция изгнания (ФИ), разделены на четыре группы: 1-я (39 чел.) — больные с ФИ > 60 %, 2-я (19 чел.) — с ФИ = 41–60 %, 3-я (13 чел.) — с ФИ = 25–40 % и 4-я (9 чел.) — с ФИ < 25 %.

Результаты исследования систолической функции левого желудочка среди обследованных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Значения основных показателей центральной гемодинамики в группах (в % от возрастных нормативов)  $M \pm t$

Показатель гемодинамики	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=13)	4-я группа (n=9)
КДР, см	96,86±3,82	106,56±5,44*	121,53±10,54*	158,12±9,29*
КСР, см	93,15±3,71	122,22±6,13*	155,47±15,05*	226,66±13,77*
КДО, мл	101,26±11,26	125,22±15,80	184,13±38,68	316,07±37,73*
КСО, мл	91,02±9,30	172,28±20,46*	359,96±86,61*	684,75±94,80*
УО, мл	107,73±4,43	103,65±4,80	101,89±8,17	76,47±4,83*
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	62,94±8,69	120,87±10,10*	112,61±22,47*	188,42±22,94*
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	54,96±6,92	110,08±14,02	224,87±8,17	469,46±63,49*
УИ, мл/м <sup>2</sup>	87,17±4,47	82,93±3,78	74,59±5,17	56,67±3,07*
МОС, л/мин	112,62±4,25	115,12±5,29	109,11±6,66	89,52±5,22
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	127,91±5,01	130,39±5,76	115,19±6,06	97,08±4,94*
ФИ, %	106,08±1,80	82,60±2,26*	58,49±4,67*	23,99±3,16*
ΔS, %	107,14±2,63	76,52±2,76*	52,49±5,68*	19,78±2,77*
V <sub>ср</sub> , с <sup>-1</sup>	108,83±3,15	78,72±3,36*	56,12±5,45*	23,36±2,79*

\* p < 0,05.

При анализе полученных данных выявлено нарастание конечно-систолического и конечно-диастолического размеров и объемов левого желудочка от 1-й к 4-й группе. Более значительное увеличение этих параметров отмечено в систолу. Показатели контрактильности миокарда оставались в пределах возрастных нормативов в 1-й группе и достоверно снижались во 2, 3 и 4-й группах. Наиболее низкие значения ФИ, степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу (ΔS) и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда в систолу (V<sub>ср</sub>) определены в 4-й группе. Ударный индекс (УИ) был ниже нормативных значений во всех группах, при этом он снижался по мере ухудшения сократительной активности миокарда. Ударный объем (УО), минутный объем сокращения (МОС) и сердечный индекс (СИ) в первых трех группах были несколько выше в сравнении с нормативными показателями и достоверно не

отличались от них. УО, МОС и СИ в 4-й группе снижены, но достоверных отличий от нормативов не выявлено. Увеличение этих показателей в 1, 2 и 3-й группах на фоне снижения сократительной способности миокарда указывало на формирование гипердинамического режима центральной гемодинамики в этих группах. Наличие у больных 4-й группы СИ, близкого к средневозрастному, на фоне значительного снижения сократительной способности миокарда, выраженного дилатационного синдрома, сниженных УО, УИ и МОС не может рассматриваться как проявление нормодинамического режима центральной гемо-

динамики. Это так называемая «патологическая нормодинамия», отражающая явное истощение компенсаторных реакций организма. У больных 1-й группы систолическая функция была сохранена, но клинические проявления СН присутствовали, что было обусловлено наличием диастолической дисфункции. В табл. 2 представлены относительные значения, характеризующие диастолическую функцию левого желудочка в этой группе детей.

Проведенное исследование позволило выделить три варианта нарушения диастолической функции левого желудочка. У 10 больных с ФИ > 60 % имело место аномальное расслабление левого желудочка (I тип), которое характеризовалось снижением пиковой скорости раннего (V<sub>Р</sub>) и увеличением пиковой скорости позднего (V<sub>А</sub>) диастолического наполнения, соотношением пиковых скоростей V<sub>Р</sub>/V<sub>А</sub> < 1, удлинением времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT)

Таблиця 2. Относительные показатели (в % от норматива) диастолической функции левого желудочка у обследованных детей раннего возраста, имеющих фракцию изгнания ФИ &gt; 60 %

Показатель	$V_E/V_A < 1$ (n=10)	$1 < V_E/V_A < 2$ (n=18)	$V_E/V_A > 2$ (n=5)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
$V_E$ , м/с	65,13±3,99*	101,29±3,80	77,59±8,24*	<0,001	>0,05	<0,05
$V_A$ , м/с	111,94±6,86*	101,59±0,04	40,30±4,28*	>0,05	<0,05	<0,05
$V_E/V_A$ , ед.	59,38±3,64*	103,68±3,89*	201,6±21,4*	<0,001	<0,05	<0,05
AT <sub>E</sub> , с	89,62±5,49*	109,91±4,12*	127,4±13,5*	<0,05	<0,05	>0,05
DT <sub>E</sub> , с	124,14±7,61*	139,44±5,23*	208,6±22,1*	>0,05	<0,05	<0,05
AT <sub>E</sub> /RR, усл. ед.	85,80±5,26*	100,05±3,76	142,17±15,1*	>0,05	<0,05	>0,05
DT <sub>E</sub> /RR, усл. ед.	109,10±6,69*	120,72±4,53*	216,92±23,0*	>0,05	<0,05	<0,05
IVRT, с	129,30±6,08	113,03±4,24*	106,38±11,3*	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание.  $p_{1-2}$  — достоверность различий показателей между группами, имеющими соотношения пиковых скоростей  $V_E/V_A < 1$  и  $1 < V_E/V_A < 2$ ;  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  — достоверность различий показателей между подгруппой с соотношением  $V_E/V_A > 2$  и соответственно подгруппами с соотношением пиковых скоростей диастолического наполнения левого желудочка  $V_E/V_A < 1$  и  $1 < V_E/V_A < 2$ ; \* достоверная разница по отношению к нормативным значениям ( $p < 0,05$ ).

свыше 0,06 с. У 18 обследованных детей 1-й группы выявлена псевдонормализация митрального доплеровского спектра диастолического наполнения, что определялось умеренным нарастанием  $V_E$  и умеренным снижением  $V_A$ , соотношением пиковых скоростей  $V_E/V_A$  от 1 до 2, IVRT от 0,04 с до 0,05 с. У 5 больных, имеющих врожденную кардиальную патологию и ФИ > 60 %, встречался рестриктивный (II) тип нарушения диастолической функции левого желудочка. У этих больных отмечалось значительное снижение скорости потока в фазу предсердной систолы ( $V_A$ ) и сокращение времени изоволюмического расслабления левого желудочка менее 0,04 с, умеренное нарастание  $V_E$ , увеличение соотношения  $V_E/V_A > 2$ .

Исследование диастолической функции левого желудочка также проведено в четырех основных группах (табл. 3).

Среди наблюдаемых больных выявляется тенденция к нарастанию пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, снижение их соотношения и уменьшение IVRT на фоне ухудшения контрактильных свойств миокарда (табл. 3).

При этом характер диастолических нарушений в первых двух группах соответствует переходному типу (псевдонормализация); в 3-й

группе диастолические расстройства нарастают, что реализуется в формировании более тяжелого, рестриктивного типа диастолической дисфункции, и в 4-й группе можно достоверно диагностировать рестриктивный тип диастолических нарушений, который усугубляет расстройства гемодинамики в систолу и ведет к тяжелой степени СН.

Для выявления дополнительных критериев оценки степени тяжести СН и уточнения характера изменения кислородного бюджета кровообращения проведено исследование среди больных с тяжелыми (ФИ < 40 %) и менее выраженными гемодинамическими нарушениями (ФИ > 40 %), табл. 4. У всех наблюдаемых больных отмечалось относительно высокое потребление кислорода, которое обеспечивалось главным образом повышением тканевой экстракции кислорода, а не высоким кислородным потоком.

Среди больных с ФИ < 40 % отмечалось более низкое соотношение ИКП/ИПО<sub>2</sub>, оно составляло 75 % от нормативного значения. У больных с ФИ > 40 % соотношение возрастало и составляло не менее 85–90 % от норматива. Следовательно, его можно использовать в качестве дополнительного критерия диагностики степени тяжести СН.

Таблиця 3. Относительные значения основных показателей (в % от возрастных нормативов), характеризующих диастолическую функцию у детей раннего возраста ( $M \pm t$ )

Показатель	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=13)	4-я группа (n=9)
$V_E$	91,95±3,19	96,55±6,70	142,53±17,13*	183,53±9,18*
$V_A$	97,51±3,39	100,99±7,01	168,66±20,27*	193,60±9,68*
$V_E/V_A$	101,07±3,51	107,55±7,47	85,94±10,34*	66,90±3,35*
IVRT	106,38±3,69	120,57±10,40	63,83±7,69*	44,80±2,24*

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Показатели кислородного бюджета кровообращения у детей раннего возраста ( $M \pm m$ )

Показатель	Дети с врожденной кардиальной патологией		Здоровые дети (n=15)
	ФИ<40 % (n=16)	ФИ>40 % (n=38)	
Нв, г/л	113,31±2,81*	114,01±1,97*	136,71±11,63
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	5,16±0,64	6,40±0,58* <sup>#</sup>	5,42±0,30
СаО <sub>2</sub> , мл/л	140,51±4,84*	130,87±8,69*	184,60±7,70
СvО <sub>2</sub> , мл/л	68,95±8,87*	76,02±7,46*	123,71±5,10
АВРО <sub>2</sub> , мл/л	79,18±9,83*	71,92±12,32*	69,92±2,50
ИПО <sub>2</sub> , мл/мин·м <sup>2</sup>	313,61±64,11*	383,49±86,63* <sup>#</sup>	252,86±20,41
ТО <sub>2</sub> , мл/мин	207,98±44,36*	248,38±35,53* <sup>#</sup>	312,38±32,55
ИКП, мл/мин·м <sup>2</sup>	574,63±115,52*	682,94±88,06* <sup>#</sup>	894,20±66,90
ИКП/ИПО <sub>2</sub> , отн. ед.	2,01±0,32*	2,41±0,36* <sup>#</sup>	2,72±0,34
ИТЭ, %	56,98±7,70*	54,23±7,47* <sup>#</sup>	27,11±1,59

Примечание. p<0,05; \* в сравнении со здоровыми детьми раннего возраста; # в сравнении с детьми раннего возраста с ФИ<40 %.

**Обсуждение результатов.** Полиморфизм клинических проявлений, лабильность симптомов не дают возможность определить вариант и объективизировать степень тяжести СН в раннем детском возрасте. Единственным объективным методом является эхокардиография.

У 48,8 % детей с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФИ>60 %) и имеющих клинические признаки СН в последняя была обусловлена диастолической дисфункцией. У 51,2 % больных выявлено нарушение систолической функции левого желудочка (ФИ<60 %). Основными критериями оценки степени тяжести систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) считали ФИ,  $\Delta S$  и  $V_{cf}$ . Среди детей с систолическим вариантом СН с учетом выраженности нарушений центральной гемодинамики выделили три степени тяжести: I степень (минимальная СДЛЖ) — ФИ от 41 до 60 %,  $\Delta S$  от 16 до 30 % и  $V_{cf}=0,75-1,15 \text{ с}^{-1}$ ; II степень (умеренная СДЛЖ) — ФИ от 25 до 40 %,  $\Delta S$  от 7 до 15 % и  $V_{cf}=0,35-0,74 \text{ с}^{-1}$ ; III степень (тяжелая СДЛЖ) — ФИ<25 %,  $\Delta S<7 \%$ ,  $V_{cf}<0,35 \text{ с}^{-1}$ .

Критериями степени тяжести диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) считали соотношение пиковых скоростей  $V_E/V_A$  и IVRT. Анализ показателей диастолической функции среди этих больных позволил диагностировать три степени тяжести ДДЛЖ: I степень (минимальная ДДЛЖ) —  $V_E/V_A<1$  или  $1<V_E/V_A<2$  и  $IVRT>60 \text{ мс}$ , II степень (умеренная ДДЛЖ) —  $V_E/V_A<1$  и  $IVRT=40-50 \text{ мс}$ , III степень (тяжелая ДДЛЖ) —  $V_E/V_A>2$  и  $IVRT<40 \text{ мс}$ . Смешанный (систолюдиастолический) вариант СН можно диагностировать при наличии эхокардиографических признаков систолической и диастолической дис-

функции, при этом необходимо выделять ведущий вариант дисфункции миокарда, определяющий клинические проявления. При минимальном отклонении ( $\pm 10-15 \%$ ) от возрастных нормативных значений одного или нескольких эхокардиографических параметров и отсутствии клинических признаков СН необходимо диагностировать миокардиальную дисфункцию (систолическую, диастолическую, смешанную) или доклиническую стадию СН.

Обеспечение адекватного кислородного бюджета кровообращения среди всех обследованных детей раннего возраста с врожденной кардиальной патологией осуществлялось за счет высокой тканевой экстракции кислорода при низком индексе кислородного потока. Но этот путь является крайне нестабильным, ведущим к срыву компенсаторно-приспособительных резервов организма, так как ни высокое содержание кислорода в крови, покидающей легкие, ни удовлетворительная способность крови отдавать кислород в капиллярах не в состоянии обеспечить должный уровень оксигенации в тканях, если кровоток в них недостаточный. Поскольку взаимоотношения между потреблением кислорода и тканевой экстракцией кислорода наиболее полно отражают пути и степень компенсации гипоксии, то ИПО<sub>2</sub>, ИКП и ИТЭ, вероятно, могут являться дополнительными критериями в оценке степени тяжести СН.

#### Выводы

1. Клинические признаки сердечной недостаточности не позволяют объективно дифференцировать вариант и оценить степень тяжести сердечной недостаточности. Объективным неинвазивным методом диагностики сердечной недостаточности у детей раннего воз-



раста является только эхокардиографическое исследование.

2. При наличии у детей раннего возраста клинических признаков сердечной недостаточности и фракции изгнания  $ФИ < 60\%$  диагностируют систолический вариант, более  $60\%$  — диастолический вариант сердечной недостаточности.

3. Объективными критериями оценки степени тяжести систолического варианта сер-

дечной недостаточности являются  $ФИ$ ,  $\Delta S$ ,  $V_{ст}$ , диастолического —  $V_E/V_A$  и  $IVRT$ .

4. Соотношение  $ИКП/ИПО_2$  является дополнительным критерием оценки степени тяжести сердечной недостаточности. Снижение соотношения  $ИКП/ИПО_2$  на  $25\%$  и более от нормативного значения свидетельствует о наличии  $ФИ < 40\%$ . При  $ФИ > 40\%$  в раннем детском возрасте соотношение  $ИКП/ИПО_2$  не менее  $15\%$  от нормативного.

### Список литературы

1. Волосовець О.П. Природжені вади серця у новонароджених: стратегія і тактика лікаря у ранньому постнатальному періоді. Перинатол. та педіатр. 1999; 2: 28–33.
2. Толмачева С.Р. Подходы к профилактике и инвалидности у детей и подростков с хроническими заболеваниями органов кровообращения: Мат. науч.-практ. конф. «Медико-социальные аспекты реабилитации детей-инвалидов». Харьков, 2000: 96–97.
3. Школьникова М.А., Леонтьева И.В. Современная структура сердечно-сосудистых заболеваний у детей, лечение и профилактика. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1997; 42, 6: 14–18.
4. Приходько В.С., Лысков Я.Е., Бужинская Н.Р. и др. Новые аспекты кардиологии детского возраста. Харьк. мед. журн. 1995; 2: 16–17.
5. Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А. Рефрактерная сердечная недостаточность у детей. Укр. кардіол. журн. 2001; 5: 79–83.
6. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей; В 2-х т. М.: Медицина, 1987; 2: 364–402.
7. Леонтьева И.В. Этиология, патогенез и классификация сердечной недостаточности у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2002; 5: 28–32.
8. Белоконь Н.А. Неревматические кардиты у детей. М.: Медицина, 1994. 213 с.
9. Галькевич Н.В. Диагностика и лечение начальной стадии сердечной недостаточности у детей 1-го года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1991. 23 с.

### СУЧАСНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

*I.M. Galdina*

Обстежено 80 дітей у віці від 1 місяця до 3 років з уродженими захворюваннями серця і клінічними ознаками серцевої недостатності. На підставі клініко-інструментального обстеження виділено критерії діагностики варіанта й оцінки ступеня тяжкості серцевої недостатності у дітей раннього віку.

**Ключові слова:** серцева недостатність, діагностика, діти раннього віку.

### UP-TO-DATE CRITERIA FOR THE DIAGNOSTICS OF HEART FAILURE IN CHILDREN

*I.M. Galdina*

80 children from one month to three years of age with congenital heart disease and clinical signs of heart failure were investigated. On the basis of clinical instrumental investigation we determined the criteria for the diagnostics of variant and estimation of degree of the severity of heart failure in children.

**Key words:** heart failure, diagnostics, children.

*Поступила 28.10.2003*

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОДРОСТКОВ С СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

*Л.Ф. Богмат, И.М. Яковлева, Ж.В. Полищук*

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

Изучены клиничко-функциональные и эндоскопические особенности хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у подростков в возрасте 11–18 лет с системной дисплазией соединительной ткани. Отмечено более длительное торпидное течение с возникновением обострений на фоне физической и психоэмоциональной нагрузки. Превалировали тупые неинтенсивные боли с локализацией их у мечевидного отростка и в эпигастрии. Эндоскопическая картина характеризовалась сочетанием воспалительного процесса с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта в виде недостаточности сфинктерного аппарата, что способствовало развитию рефлюксов.

**Ключевые слова:** системная дисплазия соединительной ткани, хроническая гастродуоденальная патология, рефлюксы, подростки.

В структуре соматических заболеваний у детей и подростков одно из первых мест занимает патология органов пищеварения, которая в крупных городах Украины и России имеет тенденцию к увеличению [1]. Наиболее распространена хроническая гастродуоденальная патология (58–72 %), особенностью которой является сочетанный характер поражения, увеличение эрозивных процессов слизистой оболочки с тенденцией к рецидивирующему течению [2]. Отдельным аспектам этой патологии посвящены многочисленные исследования, однако вопросы патогенеза и ранней диагностики, определяющие тактику лечения, прогноз заболевания, а также подходы к профилактике прогрессирования и формирования осложнений, изучены недостаточно.

В последние годы особое значение в возникновении и развитии заболеваний органов пищеварения придается структурно-функциональным изменениям основного вещества и волокнистых образований соединительной ткани, составляющей 50 % массы тела и формирующей единую интегрирующую систему организма [3, 4]. Внимание ученых привлекает проблема дисплазии соединительной ткани, для которой, кроме формирования структурных аномалий органов и систем, характерно также развитие разнообразных нарушений её функций [5, 6]. Выделяют две группы дисплазий. Первая из них объединяет системные наследственные синдромы, в основе которых лежат хорошо известные дефекты генов. Эти заболевания проявляются чёткой клинической симптоматикой и называются дифференцированными мезенхимальными или соединительнотканными дисплазиями (синдромы Марфана, Элерса–

Данлоса и др.). В другую группу вошли так называемые недифференцированные дисплазии соединительной ткани с висцеральными, локомоторными и локомоторно-висцеральными проявлениями, при которых отмечаются разнообразные поражения сердца, почек, органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, кожи [10]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) при этом неизбежно вовлекается в патологический процесс. Дисплазии соединительной ткани пищеварительной системы проявляются микродивертикулёзом кишечника, нарушением экскреции пищеварительных соков и перистальтики полых органов.

Склонность к воспалительным процессам в слизистой оболочке желудка и кишечника является одним из осложнений дисплазии соединительной ткани [4].

Тесная взаимосвязь между состоянием структуры и функциями соединительной ткани и патологией ЖКТ определяет клинические особенности заболеваний гастродуоденальной зоны у подростков с системной дисплазией соединительной ткани (СДСТ). Изучение их позволит уточнить патогенез указанной патологии, а также определить тактику диспансерного наблюдения таких подростков.

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение клиничко-функциональных особенностей гастродуоденальной патологии у подростков с СДСТ.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 87 больных в возрасте от 11 до 18 лет (50 юношей и 37 девушек), у которых при обследовании в клинике были выявлены хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (хрони-

ческие гастриты, гастродуодениты, эзофагиты, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). Основную группу составили 60 подростков с гастродуоденальной патологией, сформировавшейся на фоне СДСТ. В группу сравнения вошли 27 подростков с гастродуоденальной патологией без признаков дисплазии СТ. Диагноз заболевания устанавливали на основании тщательно собранного анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопических методов исследования: эзофагофиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС), компьютерной внутриволокнистой рН-метрии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ультразвукового исследования органов брюшной полости и сердца. Для оценки степени дисплазии СТ использовали диагностические критерии болгарских авторов Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева, для оценки гипермобильности суставов — диагностические критерии по 9-балльной системе Байтона [7].

Полученные данные статистически обработали. Достоверность различий определяли с помощью метода углового преобразования Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Симптомы СДСТ определяли с различной частотой и в различном сочетании у всех больных основной группы. Особое значение имели следующие признаки: высокое небо (83,3 %), гипермобильность суставов (83,3 %), астеническое телосложение (76,7 %), различные виды деформации позвоночника и грудной клетки (76,7 %), «сандалиевидная» щель (55,0 %), гиперрастяжимость кожи (50,0 %), аномалии ушных раковин (41,7 %), неправильный рост зубов (30,0 %), изогнутые мизинцы (26,7 %), плоскостопие (25,0 %). У 96,7 % подростков были выявлены различной степени так называемые недифференцированные синдромы дисплазии СТ и лишь у 2 (3,3 %) больных — дифференцированные синдромы (Марфана, Элерса-Данлоса). Наиболее часто встречался синдром дисплазии СТ 2-й степени (66,7 %), а синдром дисплазии СТ 1-й и 3-й степени

определен соответственно в 18,3 и в 15,0 % случаев. Малые структурные аномалии сердца как одно из проявлений СДСТ регистрировались в 91,7 % случаев.

Среди обследованных подростков с гастродуоденальной патологией больные с хроническим гастродуоденитом составили большинство как в опытной группе (71,7 %), так и в сравнительной (81,5 %). Реже регистрировался хронический гастрит (соответственно у 11,7 и 11,1 %). ЯБДПК в сочетании с хроническим гастродуоденитом выявлена у 5,0 % больных опытной группы, из них у двух подростков отмечался хронический эзофагит; в группе сравнения ЯБДПК встречалась у 7,4 % больных. Однако сочетание хронического гастродуоденита с хроническим эзофагитом выявлено только в опытной группе (11,7 %). Следовательно, лишь у подростков с СДСТ отмечался воспалительный процесс пищевода в сочетании с воспалительным процессом в желудке и двенадцатиперстной кишке (15,0 %).

Изучение неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов, способствующих обострению заболеваний ЖКТ (табл. 1), показало, что у подростков обеих групп ведущая роль принадлежит наследственно-конституциональному, алиментарному, нервно-психическому факторам, что согласуется с результатами [8]. Такой фактор, как раннее искусственное вскармливание, чаще отмечался в группе сравнения. Характерным для пациентов с СДСТ является обострение гастродуоденальной патологии на фоне чрезмерной физической нагрузки (18,3 %).

При изучении анамнестических данных установлено, что большинство обследуемых подростков (60,9–63,0 %) имели хронические очаги инфекции (кариес, тонзиллит, аденоидит, синусит). Частыми были и острые респираторные заболевания (соответственно в 70,7 и 65,2 % случаев). Сезонность обострений выявлена у 8,3 % больных опытной группы и у 11,1 % — группы сравнения.

Длительность заболевания у подростков обеих групп до выявления хронической гас-

Таблица 1. Факторы, предрасполагающие к возникновению гастродуоденальной патологии, и процент их встречаемости у подростков с системной дисплазией соединительной ткани

Факторы	Опытная группа (n=60)	Группа сравнения (n=27)	p
Наследственная отягощённость по заболеваниям ЖКТ	58,9	66,7	>0,05
Острые кишечные инфекции, пищевые отравления	18,9	20,0	>0,05
Раннее искусственное вскармливание	32,8	50,0	<0,1
Нарушение режима и характера питания	45,0	44,4	>0,05
Психоэмоциональное перенапряжение	33,3	25,0	>0,05
Физические перегрузки	18,3	0	<0,001

родуоденальной патологии в большинстве случаев не превышала трех лет (соответственно в 56,6 и 66,6 % случаев). Однако у пациентов с СДСТ длительность заболевания свыше пяти лет имела место в 26,7 % случаев против 7,4 % в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Клиническая картина гастродуоденальной патологии у подростков обеих групп отли-

чалась многообразием симптоматики. Ведущими были болевой и диспепсический синдромы. Особенности болевого и диспепсического синдромов у подростков с СДСТ представлены в табл. 2.

Ранняя боль у пациентов обеих групп наблюдалась почти так же часто, как и поздняя боль, возникающая через 1–2 ч после еды. Од-

*Таблица 2. Характеристика болевого и диспепсического синдромов и частота их встречаемости у подростков с гастродуоденальной патологией на фоне системной дисплазии соединительной ткани*

Клинический признак	Опытная группа, абс. ч. (%)	Группа сравнения, абс. ч. (%)	p
<b>Наличие боли</b>	59 (98,3)	26 (96,3)	>0,05
<i>Время возникновения боли</i>			
Ранние боли (после еды)	12 (20,3)	6 (23,0)	>0,05
Поздние боли (через 1-2 ч после еды)	16 (27,1)	7 (26,9)	>0,05
Ночные голодные боли	9 (15,3)	9 (34,6)	<0,03
Боли, не связанные с приёмом пищи	8 (13,6)	3 (11,5)	>0,05
Боли, возникающие после физической и психоэмоциональной нагрузки	7 (11,9)	0	<0,05
Сочетание ранней и поздней боли	7 (11,9)	1 (3,8)	<0,1
<i>Характер боли</i>			
Длительные или постоянные	1 (1,7)	1 (3,8)	>0,05
Интенсивные	5 (8,5)	2 (7,7)	>0,05
Схваткообразные	6 (10,2)	3 (11,5)	>0,05
Ноющие	35 (59,3)	16 (61,5)	>0,05
Давящие	9 (15,3)	6 (23,1)	>0,05
Колющие	9 (15,3)	1 (3,8)	<0,03
<i>Локализация болей</i>			
У мечевидного отростка, за грудиной	9 (15,3)	1 (3,8)	<0,05
В эпигастрии	27 (45,8)	18 (69,2)	<0,05
В пилородуоденальной зоне	1 (1,7)	1 (3,8)	>0,05
В околопупочной области	2 (3,4)	2 (7,7)	>0,05
В эпигастрии и левом подреберье	4 (6,8)	0	<0,05
В эпигастрии и правом подреберье	12 (20,3)	4 (15,4)	>0,05
Неопределённая локализация	4 (6,8)	0	<0,05
<b>Наличие желудочной диспепсии</b>	57 (95,0)	26 (96,2)	>0,05
Изжога	39 (68,4)	15 (57,7)	>0,05
Тошнота	27 (47,4)	15 (57,7)	>0,05
Рвота	2 (3,5)	4 (15,3)	<0,05
Отрыжка воздухом	17 (29,8)	2 (7,7)	<0,01
Отрыжка кислым	13 (22,8)	5 (19,2)	>0,05
Отрыжка тухлым	5 (8,8)	1 (3,8)	>0,05
Отрыжка съеденной пищей	9 (15,8)	1 (3,8)	<0,04
Отрыжка горьким	13 (22,8)	4 (15,3)	>0,05
Сниженный аппетит	15 (26,3)	1 (3,8)	<0,01
Повышенный аппетит	0	2 (7,7)	<0,05
<b>Наличие кишечной диспепсии</b>	44 (73,3)	13 (48,1)	<0,02
Запоры	16 (36,4)	6 (46,1)	>0,05
Поносы	7 (15,9)	5 (38,5)	<0,05
Чередование запоров и поносов	8 (18,1)	0	<0,05
Метеоризм	11 (25,0)	3 (23,0)	>0,05
Урчание в животе	2 (4,5)	0	>0,05

нако ночные, голодные боли чаще встречались в группе сравнения ( $p < 0,03$ ), что можно объяснить более частыми эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Для подростков с СДСТ характерной была боль, возникающая после физической и психоэмоциональной нагрузки. Интенсивные, длительные гастралгии встречались в единичных случаях в обеих группах. В основном боли носили ноющий и давящий характер, лишь у подростков опытной группы достоверно чаще отмечались колющие боли ( $p < 0,03$ ). Локализация болевого синдрома была разнообразной и различалась у подростков исследуемых групп. Так, боли у мечевидного отростка и за грудиной достоверно чаще наблюдались у пациентов с СДСТ ( $p < 0,05$ ), а локализация болей в эпигастрии — в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частыми симптомами желудочной диспепсии в сравниваемых группах являлись изжога и тошнота. Следует отметить, что у подростков группы сравнения рвота наблюдалась достоверно чаще, чем в опытной ( $p < 0,05$ ), но пациенты с СДСТ чаще отмечали отрыжку воздухом ( $p < 0,01$ ), съеденной пищей ( $p < 0,04$ ), а также снижение аппетита ( $p < 0,01$ ). Характерными для них были также частые симптомы кишечной моторной дисфункции ( $p < 0,02$ ) в виде чередования запоров и поносов.

Исследование эндоскопических изменений слизистой оболочки гастроуденальной зоны (табл. 3) показало, что у всех обследованных подростков чаще наблюдалась картина

поверхностного гастрита и дуоденита (51,8–61,6 %). Гипертрофический гастрит, а также его гиперпластические формы в виде «зернистого» рельефа или рельефа «булыжной мостовой» в области фундального или антрального отделов желудка отмечались с одинаковой частотой у больных обеих групп. На фоне как поверхностного, так и гипертрофического гастрита, а также бульбита у 6,7 % подростков опытной и у 14,8 % подростков группы сравнения ( $p < 0,1$ ) выявлялись эрозивные поражения слизистой оболочки. Эрозии чаще локализовались в луковице двенадцатиперстной кишки и антральном отделе желудка, имели вид множественных мелкоочечных эрозий геморрагического типа, диам. не более 0,3 см, либо эрозий в виде эпителиальных поверхностных дефектов слизистой оболочки округлой формы, диам. не более 0,2–0,4 см, с фибринозным налётом. Локализация воспалительного процесса в слизистой оболочке у подростков обеих групп чаще носила диффузный характер в виде распространенного гастродуоденита и пангастрита в сочетании с локальным бульбитом.

Таким образом, у обследованных больных обеих групп при ЭФГДС диагностировано преимущественно сочетанное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (соответственно в 88,3 и 88,9 % случаев), но деструктивные формы (эрозии, язвы) отмечались чаще в группе без признаков СДСТ ( $p < 0,1$ ). Однако не всегда эндоскопическая картина поражений слизистой оболочки ЖКТ

*Таблица 3. Эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при гастродуоденальной патологии у подростков с системной дисплазией соединительной ткани*

Изменения слизистой оболочки	Опытная группа, абс. ч. (%)	Группа сравнения, абс. ч. (%)	p
<b>Характер изменений</b>			
Деструктивные формы (эрозии, язвы)	7 (11,7)	6 (22,2)	<0,1
Поверхностный гастродуоденит	37 (61,6)	14 (51,8)	>0,05
Эрозивный гастрит	1 (1,7)	0	>0,05
Гиперпластический гастрит	5 (8,3)	2 (7,4)	>0,05
Гипертрофический гастрит	14 (23,3)	7 (25,9)	>0,05
Поверхностный гастрит, эрозивный бульбит	1 (1,7)	2 (7,4)	<0,1
Гипертрофический гастрит, эрозивный бульбит	2 (3,3)	1 (3,7)	>0,05
Эрозивно-гипертрофический гастрит	0	1 (3,7)	<0,05
<b>Локализация изменений</b>			
Распространённый гастродуоденит	25 (41,7)	10 (37,0)	>0,05
Пангастрит	4 (6,7)	2 (7,4)	>0,05
Пангастрит, бульбит	26 (43,3)	10 (37,0)	>0,05
Фундальный гастрит	3 (5,0)	1 (3,7)	>0,05
Фундальный гастрит, бульбит	1 (1,7)	3 (11,1)	<0,05
Антральный гастрит, бульбит	1 (1,7)	1 (3,7)	>0,05



соответствовала клинической симптоматике, что отмечено в работе [8].

Учитывая роль рефлюксов в генезе хронических воспалительных заболеваний верхних отделов ЖКТ [9, 10], мы не оставили без внимания этот факт при проведении эндоскопического исследования.

Установлено, что у пациентов с СДСТ рефлюксы отмечаются значительно чаще, чем у больных без признаков СДСТ (соответственно 66,7 и 7,4 %,  $p < 0,001$ ). Наиболее часто регистрировали дуоденогастральный рефлюкс (50,0 %), реже — сочетание гастроэзофагеального с дуоденогастральным (13,3 %). Изолированный гастроэзофагеальный рефлюкс регистрировался лишь у 3,3 % подростков. При его наличии эндоскопические признаки эзофагита были выявлены у 15,0 % больных. Из них поверхностный эзофагит зарегистрирован у 11,7 % больных, эрозивный и язвенный — регистрировались одинаково часто (у 1,7 %).

Дуоденогастральный рефлюкс чаще наблюдался при сочетании распространенной формы гастрита и локального бульбита (у 80,0 %) и при поверхностном гастрите (43,3 %).

Таким образом, у подростков с СДСТ гастродуоденальная патология характеризуется сочетанием воспалительного процесса с нарушением моторики ЖКТ в виде недостаточности сфинктерного аппарата.

При изучении кислотообразующей функции в сравнимых группах установлено, что нормоацидность отмечалась у 48,3 % пациентов опытной и у 42,3 % — группы сравнения; повышенная кислотообразующая функция желудка — соответственно в 51,2 и в 57,7 % случаев. Не исключено, что нормальная кислотообразующая функция желудка связана с наличием дуоденогастрального рефлюкса и забросом желчи.

Известно, что гастродуоденальная патология нередко сопровождается нарушениями моторной функции желчевыводящих путей и воспалительными процессами в них. Проведенные эхосонаографические исследования показали, что различные виды дискинезий желчного пузыря имелись у 50 (86,2 %) подростков с СДСТ и у всех пациентов без призна-

ков СДСТ. Как правило, в обеих группах выявлялась гипомоторная дискинезия, частота которой не различалась по группам (у 68,0 и у 56,0 % соответственно). Гипермоторная дискинезия выявлялась реже и составила 10,0 % для основной группы и 24,0 % для группы сравнения. Хронический некалькулезный холецистит достоверно чаще определялся у подростков без признаков СДСТ (в 76,0 % против 53,4 %;  $p < 0,05$ ). Эхографические изменения со стороны поджелудочной железы выявлялись с одинаковой частотой у подростков обеих групп (25,9 и 36,0 % соответственно). Хронический вирусный гепатит зарегистрирован лишь у одного пациента основной группы.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить клинические особенности и причинно-значимые факторы формирования гастродуоденальной патологии у подростков с системной дисплазией соединительной ткани.

#### Выводы

1. Гастродуоденальная патология у подростков с системной дисплазией соединительной ткани отличается длительным торпидным течением с возникновением обострений на фоне физической и психоэмоциональной нагрузки.

2. Клиническая картина гастродуоденальной патологии у подростков с дисплазией соединительной ткани характеризуется, как правило, превалированием тупых неинтенсивных периодических болей ноющего и колющего характера с локализацией их у мечевидного отростка и в эпигастрии; наличием диспептических жалоб (отрыжка воздухом, съеденной пищей, снижение аппетита) и симптомов кишечной моторной дисфункции (чередование запоров и поносов).

3. Эндоскопическая картина гастродуоденальной патологии у подростков с системной дисплазией соединительной ткани характеризуется сочетанием воспалительного процесса с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта в виде недостаточности сфинктерного аппарата, что влечёт за собой развитие гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов различной степени выраженности.

#### Список литературы

1. Белоусов Ю.В., Павленко Н.В., Волошина Л.Г. и др. Современные аспекты гастродуоденальной патологии в педиатрии. Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування. Зб. наук. праць. Харків, 2002; 5–6.
2. Мазурин А.В., Цветкова Л.Н., Филін В.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. Педиатрия 2000; 5: 19–22.
3. Денисова М.Ф., Мягка Н.М. Сучасні уявлення про систему захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та її роль у патогенезі хронічних гастродуоденальних хвороб у дітей. ПАГ 2000; 1: 54–58.
4. Коломоєц М.Ю., Федієв А.І. О состоянии соединительной ткани при заболеваниях органов пищеварения. Врач. дело 1993; 7: 37–43.

5. *Земцовский Э.В.* Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: Политекс, 1998. 57 с.
6. *Steinmann B., Royce P.M.* Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. N.Y., 1993: 351–407.
7. *Артамонова В.А., Захарова Ю.Н.* Особенности течения реактивных артритов на фоне дисплазии соединительной ткани и её диагностические критерии. Детская ревматология 1997; 1: 10–14.
8. *Филимонов Р.М.* Подростковая гастроэнтерология. М.: Медицина, 1990. 274 с.
9. *Филин В.А.* Значение рефлюксного механизма в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Педиатрия 1994; 1: 95–97.
10. *Givelli C.M., Cuvello P., Limido E., Rocca F.* Duodenogastric reflux: an update. Amer. J. Gastroenterology 1996; 91: 648–653.

#### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПІДЛІТКІВ ІЗ СИСТЕМНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

*Л.Ф. Богмат, І.М. Яковлева, Ж.В. Поліщук*

Вивчені клініко-функціональні та ендоскопічні особливості хронічних запальних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у підлітків 11–18 років з системною дисплазією сполучної тканини. Відмічено більш тривалий торпідний перебіг захворювань з виникненням загострень на фоні фізичних і психоемоційних навантажень. Переважали тупі неінтенсивні болі з локалізацією їх у мечоподібного відростка та в епігастрії. Ендоскопічна картина характеризувалася поєднанням запального процесу з порушенням моторики шлунково-кишкового тракту у вигляді недостатності сфінктерного апарату, що сприяло розвитку рефлюксів.

**Ключові слова:** системна дисплазія сполучної тканини, хронічна гастродуоденальна патологія, рефлюкси, підлітки.

#### CLINIC PECULIARITIES OF GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN ADOLESCENTS WITH SYSTEMIC DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

*L.F. Bogmat, I.M. Yakovleva, Tz.V. Polishchuc*

Clinicofunctional and endoscopic peculiarities of chronic inflammatory diseases of superior digestive tract were studied in adolescents, aged 11–18, with systemic dysplasia of connective tissue. Protracted torpid course of the disease with manifestations of exacerbation against the background of physical and emotional loads was registered in the patients. Dull nonintensive pains with their localization in the area of xiphoid process and in epigastrium were prevailing in the patient. Endoscopic aspect of the disease was characterized by combination of inflammatory process with certain disorders in gastrointestinal tract motility in a form of sphincteral apparatus insufficiency, contributing to refluxes development.

**Key words:** systemic dysplasia of connective tissue, chronic gastroduodenal pathology, reflux, adolescents.

*Поступила 12.03.2003*

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

СОСТОЯНИЕ БИОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ  
У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ  
ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИМИ СУДОРОГАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА*И.А. Григорова, Л.В. Тихонова, Исмаил А.К. Абу-Даия**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено состояние оксидантной и антиоксидантной систем у 50 больных с тонико-клоническими судорогами в зависимости от этиологического фактора и степени тяжести течения заболевания. Во всех группах больных наблюдалось довольно выраженное повышение интенсивности как спонтанного, так и индуцированного хемилюминесцентного свечения плазмы крови. Интенсивность спонтанной хемилюминесценции в 2,5 раза выше, чем в контроле, отмечалась у больных с сосудистым этиологическим фактором. При анализе биохемилюминесценции, индуцированной  $H_2O_2$  (которая явилась более информативной), наибольшее повышение (более чем в 5 раз) отмечалось у больных с тяжелой степенью течения заболевания. В комплексное лечение этой категории больных необходимо включать препараты, обладающие мембраностабилизирующим, антирадикальным и антиоксидантным действием.

**Ключевые слова:** оксидантная и антиоксидантная системы; спонтанная и индуцированная биохемилюминесценция, эпилепсия.

В последние годы во всех экономически развитых странах отмечается тенденция к повышению заболеваемости эпилепсией [1].

В связи с развитием экспериментально-клинической биохимии имеются неоспоримые доказательства чрезвычайно важной патогенетической роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии агрессивно-повреждающего эффекта клеточных мембран, в том числе и головного мозга, поэтому в последнее время всё большее внимание уделяется проблеме свободнорадикального окисления (СРО) в организме. Свободнорадикальный процесс окисления протекает в норме во всех органах и тканях, являясь важным звеном метаболизма, причем низкие концентрации перекисей и гидроперекисей в цепи дыхательных ферментов необходимы для транспорта электронов синтеза белков, жиров, углеводов, нуклеотидов, простагландинов, дифференцировки клеток, фагоцитоза и др., а ускорение или торможение СРО приводит к патологии [2–4].

Авторы [4] считают, что длительная активация СРО неизбежно приводит к изменениям в составе липидов мембран, их проницаемости, что проявляется в нарушении функции структурных единиц мембран.

Сейчас уже не вызывает сомнения особое значение накопления метаболитов ПОЛ,

активных форм кислорода в патогенезе многих заболеваний нервной системы. При острой патологии нервной системы (ишемия мозга, травма, эпилепсия) и ряде других патологических состояний оксидантный стресс можно рассматривать как один из основных механизмов повреждения нервной ткани [5–11].

Анализ экспериментальных данных позволяет характеризовать эпилепсию как свободнорадикальную патологию (СРП) [8], которая не только генетически предопределяет возникновение повышенной судорожной активности, сопутствует ей, но и постоянно иницирует ее проявление [9]. Вместе с тем имеющиеся данные об участии СРП в генезе судорожной патологии [12, 13] еще не дают полного представления о механизмах развития судорожной активности у больных эпилепсией. Это объясняется небольшим количеством исследовательских работ и, в частности, дефицитом данных, характеризующих активность ПОЛ в зависимости от этиологического фактора и тяжести течения болезни.

Одним из распространенных способов изучения СРО является регистрация спонтанного сверхслабого свечения — биохемилюминесценции (БХЛ), которое образуется при неферментативном окислении тканевых липидов [14]. Это новый перспективный биофизиче-

ский метод, который является основным тестом в комплексной диагностике СРП, поскольку патологические процессы, протекающие в организме, вызывают нарушение стационарности и приводят к изменению уровня интенсивности свечения. Только этот метод показывает интеграцию взаимодействия оксидантной и антиоксидантной систем и улавливает преимущественно первичные продукты ПОЛ (свободные радикалы, перекиси, гидроперекиси), которые являются наиболее агрессивными цитотоксичными и не выявляются с помощью общепринятых традиционных методик [15, 16].

Целью работы явилось изучение состояния оксидантной и антиоксидантной систем у больных с тонико-клоническими судорогами в зависимости от этиологического фактора и степени тяжести течения заболевания.

**Материал и методы.** Нами было обследовано методом БХЛ 50 больных (35 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 17 до 60 лет, средний возраст 40–42 года, с тонико-клоническими приступами, находящимися на стационарном и амбулаторном лечении в неврологическом, нейрохирургическом и поликлиническом отделениях ОКБ г. Харькова. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (16 мужчин и 9 женщин) идентичной возрастной группы (30–50 лет).

Клинический диагноз эпилепсия устанавливался на основании клинико-параклинических показателей с использованием стандартных схем неврологического обследования; данных нейрофизиологических методов исследования: электроэнцефалографии, реоэнцефалографии, эхоэнцефалоскопии. Применялись нейровизуализационные методы: магнитно-резонансная томография, компьютерная томография головного мозга. Мозговую гемодинамику исследовали методом ультразвуковой доплерографии.

По этиологическому фактору больные были разделены 4 группы: 1-я — идиопатический фактор — 21 чел.; 2-я — сосудистый фактор (после перенесенных нарушений мозгового кровообращения) — 9 чел.; 3-я — инфекционно-токсический — 8 чел.; 4-я — травматический — 12 чел.

На основании тяжести заболевания больные были разделены на три клинические группы: с мягким течением эпилепсии по классификации Luhdorf [20] (за последний год было не более трех приступов) — 12 чел.; с течением средней тяжести (от 4 до 12 приступов в год) — 10 чел.; с тяжёлым течением (за последний год было более 12 приступов) — 30 чел.

В плазме крови больных изучали интенсивность спонтанной и индуцированной БХЛ на хемилюминометре медицинском ХЛМ Ц-01 по

количеству фотовспышек за секунду. Для измерения кинетики спонтанной хемилюминесценции (СХЛ) использовали 0,3 мл сыворотки крови больных в 1 мл трис-буферного раствора (1 л буферного раствора содержит 121,41 г триса и 7,8 г КСl при pH 7,5). После этого изучали хемилюминесценцию, индуцированную ионами двухвалентного железа с добавлением к сыворотке крови 0,05 мл  $Fe^{2+}$ , и хемилюминесценцию, индуцированную перекисью с добавлением 0,05 мл 3%-ного раствора  $H_2O_2$ . Во всех случаях регистрация осуществлялась в течение минуты (6 измерений по 10 с) с последующим пересчетом количества вспышек в 1 с [3]. Результаты оценивали по интенсивности и кинетике протекания реакции сверхслабого свечения до и после добавления индукента.

При статистической обработке результатов использовали критерий Стьюдента–Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов исследований свидетельствует, что у всех больных наблюдается довольно выраженное повышение интенсивности как спонтанного, так и индуцированного хемилюминесцентного свечения плазмы крови (табл. 1). Наибольшее повышение по сравнению с контрольной группой было отмечено при БХЛ, индуцированной  $H_2O_2$ , — на 510 % (более чем в 5 раз), затем при СХЛ — выше на 93,8 % (почти в 2 раза) и менее всего — при хемилюминесценции, индуцированной  $Fe^{++}$ , — на 29 % (в 1,3 раза).

Таблица 1. Показатели биохемилюминесценции у больных с тонико-клоническими судорогами, ( $M \pm m$ ) имп/с

Показатель	Общая (n=50)	Контроль (n=30)
СХЛ	37,36±2,93*	19,4±1,7
$Fe^{++}$	419,78±35,09*	340,50±48,96
$H_2O_2$	4739,22±376,58 <sup>#</sup>	779,20±85,91

\* p=0,05; <sup>#</sup> p=0,01.

Также выявлено повышение (усиление) СХЛ во всех этиологических группах, причём наибольшее во 2-й (сосудистой) группе — на 160 % (в 2,6 раза) и наименьшее — в 1-й (идиопатической) и 4-й (травматической) группах — на 166 и 153 % (в 1,6 и 1,5 раза соответственно), табл. 2.

В то же время для БХЛ, индуцированной  $Fe^{++}$  и  $H_2O_2$ , наибольшее отклонение от нормы отмечалось в 3-й (инфекционной) и 4-й (травматической) группах — на 532 % (более чем в 5 раз) и в меньшей степени во 2-й (сосудистой) — на 411 % (в 4 раза), табл. 2.

Анализ показателей в зависимости от тяжести течения заболевания свидетельствует,

Таблиця 2. Показатели биохемиллюминесценции у больных с тонико-клоническими судорогами различного происхождения, ( $M \pm m$ ) имп/с

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=9)	3-я группа (n=8)	4-я группа (n=12)	Контроль (n=30)
СХЛ	31,61±4,47*	50,44±6,67*	38,50±5,59*	29,50±5,99*	19,40±1,70
Fe <sup>++</sup>	435,04±78,7*	356,77±80,64*	455,0±104,4*	484,0±70,46*	340,50±48,96*
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5097,42±737,75 <sup>#</sup>	3770,5±477,5 <sup>#</sup>	5075,0±756,2 <sup>#</sup>	4686,0±640,6 <sup>#</sup>	779,20±85,91

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

что наибольшее отклонение от нормы в виде повышения интенсивности СХЛ было у больных со средней степенью тяжести — на 129 % (в 2,3 раза) в сравнении с контрольной (в основном это были больные эпилепсией сосудистого генеза), при тяжёлой — на 95,8 % (почти в 2 раза) и наименьшее — у больных легкой степени тяжести — на 60 % (в 1,6 раза).

При анализе показателей БХЛ, индуцированной Fe<sup>++</sup>, наибольшее отклонение от нормы в виде повышения интенсивности отмечалось при легкой степени тяжести — на 44,5 % (в 1,4 раза), это были в основном больные эпилепсией травматического генеза, при тяжелой — на 41 % (в 1,4 раза), наименьшее — у больных средней тяжести — на 38,4 % ниже нормы (ниже в 1,3 раза). А при анализе БХЛ, индуцированной H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, наибольшее отклонение было отмечено у больных с тяжелым течением заболевания — на 586 % выше нормы (более чем в 5 раз), при лёгкой — на 480,1 % (в 4 раза) и наименьшее у больных средней степени тяжести — на 377 % (в 3 раза), табл. 3.

Таблиця 3. Показатели биохемиллюминесценции у больных с тонико-клоническими судорогами в зависимости от тяжести течения болезни, ( $M \pm m$ ) имп/с

Показатель	Степень тяжести			Контроль (n=30)
	легкая (n=12)	средняя (n=8)	высокая (n=30)	
СХЛ	31,00±4,94*	44,50±8,83*	38,00±3,81*	19,4±1,7
Fe <sup>++</sup>	492,08±71,50*	209,75±60,33*	480,20±57,97*	340,50±48,96*
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	4501,71±542,9 <sup>#</sup>	3701,35±758,41 <sup>#</sup>	5111,00±544,54 <sup>#</sup>	779,20±85,91

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

БХЛ, индуцированная H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, была более информативной, чем индуцированная Fe<sup>++</sup>, показатели при которой наименее отличались от показателей контрольной группы. Это, вероятно, связано с тем, что Fe<sup>++</sup> является антиоксидантом и некоторое его количество идёт на связывание определённого процента свободных радикалов.

Таким образом, можно констатировать, что течению эпилепсии обязательно сопутствует выраженное изменение оксидантного и антиоксидантного статуса крови больных, проявляющееся в повышении показателей спонтанной и индуцированной биохемиллюминесценции. Степень выраженности наруше-

ний перекисно-окислительных процессов тесно связана с тяжестью и причинным фактором развития заболевания.

Выявленное нарушение соотношения оксидантной и антиоксидантной системы, независимо от этиологии и тяжести течения заболевания, свидетельствует о необходимости включения в лечение, кроме противоэпилептических средств, современных препаратов, обладающих антирадикальными, мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами (эспа-липон, альфа-токоферол, актовегин, инстенон, сермион, луцетам).

#### Выводы

1. У всех больных эпилепсией с генерализованными тонико-клоническими судорогами различной этиологии и степени тяжести заболевания наблюдалось изменение оксидантно-антиоксидантной системы, проявившееся в активизации процессов ПОЛ.

2. Внедрение в клиническую эпилептологию нового биофизического метода биохеми-

люминесценции позволило определить превалирование напряжения оксидантной системы над антиоксидантной.

3. Применение метода биохемиллюминесценции позволило выявить увеличенное количество первичных продуктов ПОЛ у больных в зависимости от степени тяжести и различного этиологического фактора эпилепсии.

4. При применении спонтанной гемиллюминесценции наибольшее отклонение от контроля наблюдалось в группе с сосудистой патологией, наименьшее — с травматической. При индуцированной биохемиллюминесценции наибольшее повышение наблюдалось в группах с травматической и инфекционной патологией.



5. При анализе биокемилуминесценции, индуцированной  $H_2O_2$  (которая явилась наиболее информативной), наибольшее повышение

показателей отмечено у больных с тяжелой степенью течения заболевания.

#### Список литературы

1. Jallon P., Loiseau P. Epileptic seizures and epilepsies in the elderly. SCIPP Vincennes 1995: 172–173.
2. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1995: 11–20.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972: 244–246, 320–325.
4. Владимиров Ю.А., Оленов В.И., Гаврилов В.Б. Свободные радикалы и хемилюминесценция в липидах биологических мембран. Свободные радикальные липиды в норме и патологии. М., 1976: 30–32.
5. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. Журн. неврол. и психиатр. 1996; 96: 2: 111–114.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии. Журн. неврол. и психиатр. 1999; 99: 2: 65–70.
7. Раевский К.С., Романова Г.А., Кудрин В.С., Маликова Л.А. Баланс нейромедиаторных аминокислот и нарушения интегративной деятельности мозга, вызванные локальной ишемией фронтальной коры у крыс. Бюл. эксперим. биол. 1997; 4: 370–373.
8. Шакаришвили Р.Р. Свободнорадикальная патология у больных эпилепсией. Клиника и лечение эпилепсии: Сб. научн. тр. Тбилиси, 1986: 131–145.
9. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов в ЦНС в норме и при патологии. Нейрохимия 1989; 8, 1: 124–145.
10. Крыжановский Г.Н. Сравнительный анализ содержания продуктов перекисного окисления липидов в коре головного мозга, спинномозговой жидкости и периферической крови при эпилептической активности. Бюл. эксперим. биол. и медицины 1983; 11: 36–38.
11. Окислительный стресс, апоптоз и повреждение мозга. Нейрохимия 1996; 13, 1: 61–64.
12. Болдырев А.А., Куклей М.Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге. Нейрохимия 1996; 13: 25–29.
13. Лалоногов О.А., Сутковой Д.А., Кузьменко Д.А. Активность свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты при различных формах эпилепсии: Бюл. Укр. асоц. нейрохир. 1999; 8: 1–5.
14. Журавлев А.И. Субстраты и механизмы эндогенной химической генерации возбужденных электронных состояний и сверхслабого свечения в тканях. Сверхслабое свечение в биологии; Т. 1. М., 1972: 1–31.
15. Luhdorf K., Jensen L.K., Plesner A.M. Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. Epilepsia 1986; 27: 135–141.
16. Конторицкова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Уч. пособие. Н. Новгород, 2000. 23 с.

#### СТАН БІОХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНІ ТОНІКО-КЛОНІЧНІ СУДОМИ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

*І.А. Григорова, Л.В. Тихонова, Ісмаїл А.К. Абу-Даїя*

Вивчено стан оксидантної та антиоксидантної систем у 50 хворих на тоніко-клонічні судоми в залежності від етіологічного фактора та ступеня тяжкості перебігу хвороби. У всіх групах хворих виявлено значне підвищення інтенсивності як спонтанного, так і індукованого хемилюминесцентного світіння плазми крові. Інтенсивність спонтанної хемилюминесценції у 2,5 рази вища, ніж у контролі, відмічена у хворих із судинним етіологічним фактором. При аналізі біохемілюминесценції, індукованої  $H_2O_2$  (цей метод був найбільш інформативним), найбільше підвищення (понад 5 разів) відмічалось у хворих з важким перебігом хвороби. В комплексне лікування цієї категорії хворих необхідно включати препарати з мембраностабілізуючою, антирадикальною та антиоксидантною дією.

**Ключові слова:** оксидантна та антиоксидантна системи; спонтанна та індукована біохемілюмінесценція, епілепсія.

#### STATE OF BIOCHEMILUMINESCENCE IN PATIENTS WITH TONIC-CLONIC SEIZURES WITH VARIOUS GENESIS

*I.A. Grygorova, L.V. Tikhonova, Ismail A.K. Abu-Daya*

The conditions of oxidant and antioxidant systems were studied in 50 patients with tonic-clonic seizures, depending on the etiologic factor and the severity of disease. In all groups of the patients the pleased expressed increase of intensity as spontaneous and  $Fe^{++}$  and  $H_2O_2$  induced chemiluminescence in 2.5 times is higher in comparison with the control group and it was marked in patients with vascular etiologic factor. By the analyses of inducible biochemiluminescence  $H_2O_2$  (which was more informative) — the highest indices — more than 5 times — was established in patients with a severe degree of epilepsy. It is necessary to include in complex treatment of this category of patients. The preparations, having membranostabilizing, antiradical and antioxidant effects.

**Key words:** oxidant and antioxidant systems, spontaneous and induced biochemiluminescence, epilepsy.

Поступила 09.10.2003

## СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ДАННЫХ КОАГУЛОГРАММЫ И ЛИПИДОГРАММЫ ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

*В.А. Яворская, Т.И. Чернышева*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Проведено обследование 120 больных в возрасте от 18 до 44 лет с разными вариантами острых нарушений мозгового кровообращения с помощью МР-томографии. Проведено сопоставление между локализацией и размером очага и данными коагулограммы и липидограммы. Выявлена высокая степень корреляции между гиперкоагуляцией, угнетением фибринолитической активности и размером ишемического очага.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, коагулограмма, липидограмма, МР-томография.

Инсульт является одной из основных причин смертности от цереброваскулярных заболеваний в европейских странах, среди которых Украина имеет самую высокую смертность. В настоящее время регистрируется все большее «омоложение» инсультов, что еще больше обостряет социально-экономическое значение этой проблемы. В современной ангионеврологии актуальное значение имеет более четкое определение факторов, влияющих на возникновение и исход острых нарушений мозгового кровообращения [1, 2].

Применение МР-томографии вследствие её неинвазивности, эффективности и более высокой по сравнению с другими клинико-инструментальными методами диагностической ценности, несомненно, открыло новую страницу в диагностике поражений центральной нервной системы [3]. Это и определило цель нашего исследования: обследовать молодых больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) с помощью высокоинформативного метода МР-томографии и провести сопоставления между локализацией и размером очага и данными коагулограммы и липидограммы.

**Материал и методы.** Магнитно-резонансная томография проводилась на МР-томографе «Образ-1» (НПК «АЗ», г. Москва, завод «Агрегат»), который имеет резистивный магнит с напряженностью основного магнитного поля 0,12 Т и рабочую частоту 5 МГц. Изображения строятся на матрице 128×28 и 256×256. Толщина сканируемого слоя 6–8 мм, количество одновременно получаемых срезов в режиме «мультистейк» от 5 до 16, время реконструкции изображения 6 с.

Методом МР-томографии головного мозга обследовано 120 больных в возрасте от 18 до

44 лет с различными вариантами ОНМК. Из них 45 с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) — 1-я группа; 45 с ишемическими инсультами (ИИ) — 2-я группа; 30 больных, которые перенесли ишемический инсульт в анамнезе — от 6 мес до 2 лет назад — 3-я группа.

Тромбоцитарное звено гемостаза — по количеству тромбоцитов и агрегации тромбоцитов (АТ) [4]. Коагуляционное звено гемостаза оценивали по активированному времени рекальцификации (АВР), протромбиновому времени (ПВ), активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), тромбиновому времени (ТВ), фактору XIII, концентрации фибриногена (ФГ), активности антитромбина III (АТIII), содержанию растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) [4]. Хронометрические параметры гемокоагуляции измеряли на коагулометре «Солар» (Беларусь). Состояние фибринолитической системы оценивали по концентрации плазминогена (ПГ) и Хагеман-зависимому фибринолизу (ХЗФ) [4]. Липидный обмен оценивали по уровню холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинам высокой плотности (ЛПВП), липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), коэффициенту атерогенности (КА).

Все показатели определяли с помощью реактивов фирмы «Ренам» (Россия).

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами.

**Результаты и их обсуждение.** Исследованием больных с ИИ (2-я группа) установлено, что в 15 случаях наблюдался очаг, производящий в  $T_2$ -взвешенных изображениях повышенный МР-сигнал в бассейне левой средней мозговой артерии. В 5 эпизодах очаг распола-

гался в височній долі, в 7 — в лобній і в 3 — в теменній долі. Також були виявлені сочтанні очаги в у одного больного в левій височній області розміром 39×35×19 мм і в глибоких отделах вещества мозга розміром около 12 мм, у другого больного в лобній долі розміром 78×44×28 мм і в області таламуса розміром до 13 мм. У 4 больных был диагностирован инфаркт мозга. В 15 случаях был диагностирован ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии. Из них в 8 случаях очаг располагался в правой лобно-височной области, в 5 — в теменной, 2 очага в области полюса правой височной доли. Сочетанные очаги были выявлены в 2 случаях. У первого больного один очаг располагался в лобно-островковой области размером 43×39×35 мм, второй очаг в области полюса правой височной доли размером 60×46×28 мм. У второго больного первый очаг располагался в правой височной доле размером 8×10×14 мм, а также было выявлено несколько очагов размером до 6 мм в глубоких отделах вещества мозга. В 3 случаях был диагностирован ИИ с геморрагическим компонентом. В вертебробазиллярном бассейне было выявлено 12 очагов, из них 7 локализовались в области варолиева моста и 5 — в области таламуса. Лакунарные инфаркты были выявлены в 8 случаях. В одном случае был диагностирован ИИ в бассейне левой задней мозговой артерии, а именно в области левого таламуса размером 11×16 мм, сочетанный с очагом в левой теменной области, размером 30×19 мм. Также один очаг был выявлен в области левой задней артерии мозжечка размером 46×22 мм. У 9 обследованных были диффузно сочетанно расширены ликворные пути мозга (боковые желудочки и субарахноидальное пространство) с двух сторон, расширение боковых желудочков с одной или двух сторон отмечалось в 5 случаях. Расширение субарахноидального пространства конвексимальной поверхности лобно-теменно-височной области и сильвиевых щелей — у 6 больных. В 5 случаях ишемический очаг сочетался с легкой наружной гидроцефалией, в 3 — с умеренной наружной гидроцефалией и в 5 — с умеренной наружно-внутренней гидроцефалией.

У больных с ТИА (1-я группа) в 19 случаях не было выявлено отклонений от нормы. В 6 случаях была диагностирована лакунарная болезнь мозга, в 10 — легкая наружная гидроцефалия, в 6 — умеренная наружная гидроцефалия, у 4 — признаки умеренной наружно-внутренней гидроцефалии, в 1 случае была выявлена умеренная наружная, асимметричная внутренняя гидроцефалия.

У больных 3-й группы в 12 случаях были выявлены постинсультные кисты, в 6 случаях в вертебробазиллярном бассейне, в 9 случаях в

ЛСМА и в 8 в ПСМА. У 5 больных диагностировано лакунарное состояние мозга. У 7 обследованных параллельно с постинсультными кистами была диагностирована легкая наружная гидроцефалия, у 2 — умеренная наружная гидроцефалия, у 5 — умеренная наружная, асимметричная внутренняя гидроцефалия, в 3 эпизодах — выраженная наружно-внутренняя гидроцефалия, в 2 случаях не было выявлено никаких патологических изменений.

При проведении сопоставлений результатов МРТ с данными коагулограммы и липидограммы были выделены 4 подгруппы больных. В 1-й подгруппе ишемический очаг локализовался в ЛСМА, во 2-й — ишемический очаг был расположен в ПСМА, в 3-й — в вертебробазиллярном бассейне, в 4-й — в ЛЗМА. Наиболее тяжелое течение отмечалось у больных с локализацией очага в ЛСМА, затем в ПСМА. Такие показатели коагулограммы, как ФГ, ПВ, при сопоставлении достоверно выше были в 1-й подгруппе, а АЧТВ, ХЗФ и ПГ ниже в этой подгруппе по сравнению с другими. Достоверные изменения липидограммы были у больных 2-й подгруппы, повышен уровень ХС, ТГ, ЛПВП. Остальные показатели во всех группах достоверно не отличались. Также были выделены еще 4 другие подгруппы в зависимости от размера ишемического очага: А — очаг до 10 мм (8), В — очаг 10–20 мм (13), С — очаг 20–30 мм (9), D — очаг 30–40 мм (10). Более тяжелое состояние отмечалось у больных с более крупными очагами. Достоверно выше были уровни ФГ, ПО, XIII фактора, РФМК, ХС, ТГ, ЛПНП, КА в подгруппе D и C, ниже — уровни АВР, АЧТВ, ХЗФ, ПГ, ЛПВП. Также следует отметить, что уровень ПВ был достоверно ниже в подгруппе А. Среди всех обследованных было выделено 15 случаев ИИ с геморрагическим пропитыванием. Эта группа сравнивалась с группой, в которой не было выявлено геморрагического компонента. Более тяжелое течение заболевания отмечалось у больных с геморрагическим инфарктом. Также в этой группе достоверно выше был уровень ФГ, ПВ, ТВ, XIII фактора и ниже уровень АЧТВ, ХЗФ, ПГ, АТ. В остальных показателях достоверных отличий выявлено не было.

В 3-й группе больных, по данным МРТ, также выделено 4 подгруппы больных. В 1-ю подгруппу вошли больные без изменений на МРТ (6), во 2-ю — обследуемые с кистой в ЛСМА (16), в 3-ю — с кистой в ПСМА (8), в 4-ю — с кистой в вертебробазиллярном бассейне (15). Наиболее тяжелое течение отмечалось у больных 2-й подгруппы. Такие показатели коагулограммы, как ХЗФ и ПГ, при сопоставлении с другими подгруппами были ниже, а уровень ХС достоверно повышен. Остальные показатели во всех группах достоверно не от-

личались. Также было выделено еще 4 подгруппы в зависимости от размера постинсультной кисты: А — очаг до 10 мм (18), В — очаг 10–20 мм (14), С — очаг 20–30 мм (4), D — очаг 30–40 мм (7). Более тяжелое состояние отмечалось у больных с более крупными кистами, то есть в подгруппах С и D. Достоверно выше в них были уровни ФГ, XIII фактора, ХС, ТГ, ЛПНП, КА. В остальных показателях достоверных отличий выявлено не было.

При сопоставлении данных в группе с ТИА было выделено 2 подгруппы больных: в 1-ю вошли больные, у которых на МРТ не было изменений (19), во 2-ю — с признакам ликворной гидроцефалии (26). Показатели коагулограммы и липидограммы у больных обеих подгрупп достоверно не отличались [1, 5].

#### Выводы

1. Наиболее часто инсульты были диагностированы в бассейне средних мозговых арте-

рий, наиболее тяжелое течение заболевания было у больных с очагом в бассейне левой средней мозговой артерии. При транзиторных ишемических атаках на МР-томографе наиболее часто диагностировались ликворная гидроцефалия. Наиболее выраженная гиперкоагуляция и гиперхолестеринемия отмечалась у больных с ишемическими инсультами, особенно при наличии крупных размеров поражения мозга, сочетанных очагов или геморрагического пропитывания очага.

2. Настоящее исследование, выполненное с использованием комплекса современных высокоинформативных методов, а также проведение сопоставлений позволили открыть новые возможности в оценке и трактовке совокупности патологических процессов при остром нарушении мозгового кровообращения у молодых людей, в создании новых подходов к разработке эффективной системы их прогноза и лечения.

#### Список литературы

1. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта. Укр. мед. часопис 2001; 5 (25)–9/10: 9–16.
2. Kristensen B., Malm S., Carberg B. et al. Epidemiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. Stroke 1997; 28, 9: 9.
3. Rubin G.D., Schiau M.C., Schmidt A.J. Computed tomographic angiography: historical perspective and new state of the 3 art multidetector row helical computed tomographic. JCAT 1999; 23, Suppl B1: 581–590.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: НьюДимед — АО, 2001. 285 с.
5. Graham G.D., Kalhal P., Balmir A.M. Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy finding after acute cerebral infarction. Stroke 1995; 26: 225–229.

#### ЗІСТАВЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА ДАНИХ КОАГУЛОГРАМИ Й ЛІПІДОГРАМИ ПРИ ГОСТРИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ

*В.О. Яворська, Т.І. Чернишова*

Було проведено обстеження 120 хворих у віці від 18 до 44 років з різними варіантами гострих порушень мозкового кровообігу за допомогою МР-томографії. Проведено зіставлення між локалізацією та розміром вогнища та даними коагулограми й ліпідограми. Виявлена висока ступінь кореляції між гіперкоагуляцією, пригніченням фібринолітичної активності та розміром ішемічного вогнища.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, коагулограма, ліпідограма, МР-томографія.

#### COMPARISON RESULTS MR-TOMOGRAPHY AND COAGULOGAM AND LIPIDOGRAM WHEN ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS IN YOUNG PATIENTS

*V.A. Yavorskaya, T.I. Chernyshova*

It was inspected 120 patients aged 18–44 with different versions acute cerebral circulation disorders with help MR-tomography. It has comparison between localization and proportion focus coagulogram and lipidogram. High correlation rates of hypercoagulation, depression of fibrinolysis happen and proportion ischemic focus.

**Key words:** ischemic stroke, coagulogram, lipidogram, MR-tomography.

Поступила 06.06.2003



## СТРЕСС И ПРАВОЕ ПОЛУШАРИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА В АСПЕКТЕ НЕДИРЕКТИВНОГО ПОДХОДА В ПСИХОТЕРАПИИ

*П.А. Цай*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Подтверждена роль правого полушария в защитной иммунной реакции и предупреждении невротического развития личности в условиях психогении стресса. Установлено, что психотерапия рассудочно-эмотивного направления, построенная только на логической интерпретации психосоматических конфликтов личностного уровня в ситуации стресса, является малоэффективной. Подключение санирующей саморегуляции глубинных трансгенных механизмов бессознательного правого полушария является решающим терапевтическим фактором.

**Ключевые слова:** *защитная иммунная реакция, рассудочно-эмотивная психотерапия, санирующая саморегуляция.*

В практике гипносуггестивной терапии алкоголизма, заикания эмоционально-стрессовые формы взаимоотношения с пациентами с суггестивной интервенцией в их сознание в авторитарном стиле являются достаточно эффективным методом директивной психотерапии [1–3]. Переживания стресса, сопровождаемые эмоциями страха, гнева, печали, являются, с одной стороны, ключевыми моментами в формировании патогенетических механизмов невротических и психосоматических заболеваний, а с другой — преодоление стресса является необходимым элементом для организма с целью осуществления видовых гетеропробований в условиях естественного отбора.

Поиск новых путей управления адаптогенными, антистрессовыми механизмами корковых и подкорковых структур мозга, которые будут способствовать преодолению срывов высшей нервной деятельности способом толерантной переработки стрессовой информации в пространстве сознания и бессознательного, является актуальной задачей.

До настоящего времени роль функции правого полушария в вопросах предупреждения невротических и психосоматических заболеваний в научных исследованиях не освещена в достаточной мере. В ходе изучения и применения трансовой техники в психотерапии в недирективных подходах, включающих в процесс взаимоотношения интуитивно-мнестические и рационально-логические программы, было отмечено, что при определении вариантов выхода из проблемной ситуации пациенты с интуитивно-мыслительным типом обработки когнитивной информации показали более креативное решение задач, чем пациенты, прогнозирующие ход событий, основываясь только на рационально-логическом умозаключении [4].

Выбор решения связан с различной функцией левого и правого полушарий. Известно, что левое и правое полушария головного мозга развиваются в различных направлениях [5]. Например, языковые способности больше относятся к компетенции левого полушария, в буквальном значении слов, но переносный метафорический смысл лингвистических сигналов, образное символическое понимание речи недоступно левому полушарию, ему доступна обработка фактического материала, анализ последовательного развития хода событий, имеющих логическую связь. Абстрактное мышление без связующих звеньев в цепи, синтезирование элементов в процессе дедуктивной или индуктивной операции, скрытой за пределами фактов, доступно только правому полушарию.

При анализе первичных жалоб пациентов, посещающих групповые сеансы психотерапии, следует учитывать особенности работы правого и левого полушарий у конкретных пациентов. Например, в образовании психосоматических симптомов болезни принимают участие негативные эмоции кортико-лимбической структуры мозга, преимущественно отделы правого полушария. Картина болезни, в которой отражены чувственные переживания стресса и составляющая фабулу психотравмы, образующие смысловой паттерн языка в модели сенсорного опыта восприятия, есть результирующая психосоматического уровня симптомокомплекса функциональных структур правого полушария. На раннем этапе развития болезни проблемы могут быть трансформированы во вторичный интеллектуальный опыт самопознания. Позитивная интерпретация формулой языка значимого субъективного опыта жизни, ориентирующего на решение проблемы в благоприятный



исход развития жизненных ресурсов, — это функция левого полушария [6].

Диалог психотерапевта с пациентом бывает успешным и достигает желаемых результатов в тех случаях, когда психотерапевтическая беседа происходит в обстановке измененного состояния сознания, в котором патогенетическая установка личностного характера, построенная на смысловых паттернах языка, переосмысливается новым когнитивным контекстом значимых для пациента утверждений, изменяющих ход развития симптомов, и в этом случае привлекаются подсознательные творческие структуры правого полушария.

**Материал и методы.** Выборочно обследовано 86 человек (61 женщина и 25 мужчин), перенесших тяжелый стресс, связанный с потерей близких им людей. Средний возраст обследованных составил 58 и 44 года соответственно. Они проходили курс психотерапии в реабилитационном отделении санатория «Ялинка». На почве стрессовых переживаний у 12 больных открылась язва двенадцатиперстной кишки, у 8 обнаружены вегетативные нарушения в форме симпатоадренальных и вагоинсулярных кризов; у 15 — невротические изменения на личностном уровне в форме обсессивно-депрессивных переживаний, у 51 — неврастении с нарушением сна, явлениями астении, с переживаниями витального страха, неуверенности, безысходной тоски и чувства вины.

Определяли степень ригидности мышления; сопротивляемость стрессу; агрессивность по А. Ассингеру, личностную мотивацию к избеганию неудач, степень готовности к риску по Шуберту, уровень социальной фрустрированности по Л.И. Вассерману, акцентуированные свойства личности, уровень субъективного контроля, степень внушаемости и гипнабельности, а также фактор доминирования правого или левого полушария при анализе поступающей информации.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование показало, что 52 пациента были преимущественно с правополушарной активностью, 34 — с левополушарной. (Смешанные типы не включали в исследование). Первые значительно быстрее входили в транс, чем вторые. Преодоление последствия психотравматического переживания и сопутствующих ему симптомов у больных с транзактивными способностями происходило более быстрыми темпами,

чем у больных с трансрезистентной констелляцией, обнаруженной при левополушарной активности. В каждом индивидууме существуют внутренние самоисцеляющие системы, и подключение к естественной способности организма к самоисцелению и самосовершенствованию происходит в состоянии гипнотического транса. Способность индивидуума погружаться в гипнотический транс связана с функцией правого полушария, и обычно в состоянии транса гипоталамус и гипофиз осуществляют иммунную связь с эндокринной системой через сеть нейропептидов и биоактивных рецепторов [7]. Существуют нервные проводники на физиологическом уровне, идущие от лимбико-гипофизарной структуры мозга к ключевым органам иммунной системы — селезенке, поджелудочной и щитовидной железам [8].

Воздействие стрессовой информации в период экзаменационной сессии у курсантов вызывает понижение активности иммунной системы, а трансковая терапия в тренинговых группах предупреждает и нормализует у учащихся функции иммунной защиты.

На этапе реабилитации больных после перенесенного стресса мозговые центры регуляции иммунной защиты собирают сигналы, подаваемые от периферических рецепторов, которые анализируют и прогнозируют адаптивное поведение человека. Человек на бессознательном уровне может быть ориентирован на внутреннюю мудрость природы, когда он погружает себя в транс и специальными ассоциативными упражнениями развивает функции правого полушария [9].

Таким образом, при выборе метода психотерапии следует учитывать тип личностного реагирования на стрессовую ситуацию, определяемый характером психотравмы. Учет характера психотравмы и типа личностного реагирования целесообразно проводить на основе исследования интуитивно-творческой активности правого полушария. Иммуннозащитная способность больного человека повышается при использовании трансгенной методики недирективной психотерапии.

Психотерапия рассудочно-эмотивного направления, основанная только на логической интерпретации травмирующего события, вызвавшего заболевания, лечебного успеха достичь не может, если не включены внутренние системы самоисцеления правого полушария.

#### Список литературы

1. Рожнов В.Е. К теории эмоционально-стрессовой психотерапии: Исследования механизмов и эффективности психотерапии при нервно-клинических заболеваниях. Л., 1982: 10–15.
2. Довженко А.Р. Возвращаю Вас к жизни. К., 1985. 176 с.
3. Пат. РФ 2006220 от 20.01.94 г. Лечение хронического алкоголизма эмоционально-стрессовой психотерапии. А.Р. Довженко.

4. Цай П.А. Метафизика Су-Джок и трансогипнотическая реальность: Уч.-метод. пособие. Х.: Роми, 2001. 180 с.
5. Зденек М. Развитие правого полушария; Пер. с англ.: Минск: ООО «Попурри», 1997: 29–30.
6. Дилтс Р. Фокусы языка: изменение убеждений с помощью НЛП. СПб.: Питер, 2000: 38–45.
7. Тукаев Р.Д. Психотерапия: Структуры и механизмы. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003: 122–131.
8. Андреас С., Андреас К. Сердце разума; Пер. с англ. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2001: 301–309.
9. Цай П.А. Альтернативная гипнотерапия: Руководство по недирективной индукции транса. Харьков: Гриф, 2003. 176 с.

#### СТРЕС І ПРАВА ПІВКУЛІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В АСПЕКТІ НЕДИРЕКТИВНОГО ПІДХОДУ В ПСИХОТЕРАПІЇ

*П.О. Цай*

Підтверджено роль правої півкулі в захисній імунній реакції й попередженні невротичного розвитку особи в умовах психогенного стресу. Установлено, що психотерапія розумово-емотивного напрямку, яка побудована тільки на логічній інтерпретації психосоматичних конфліктів на рівні особистості в ситуації стресу, є малоефективною. Підключення сануючої саморегуляції глибоких трансгенних механізмів безсвідомої правої півкулі є вирішальним терапевтичним фактором.

*Ключові слова:* захисна імунна реакція, розумово-емотивна психотерапія, сануюча саморегуляція.

#### STRESS AND RIGHT CEREBRAL HEMISPHERE IN THE ASPECT OF NON-DIRECTIVE APPROACH IN PSYCHOTHERAPY

*P.A. Tsai*

The role of right hemisphere in defensive immune reaction and prevention of personality neurotic development under psychogenous stress is confirmed. Psychotherapy of rational aspect based on logical interpretation of personal level psychosomatic conflicts under stress situation is hardly efficient. The decisive therapeutical factor can be inclusion of sanatory self-regulation of right hemisphere unconscious deep-root trance-forming mechanisms.

*Key words:* immunoprotective response, rational-emotional psychotherapy, healing self regulation.

*Поступила 03.02.2003*

## РОЗЛАДИ ПСИХІЧНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НЕЙРОФІБРОМАТОЗОМ

**В.І. Цимбалюк, М.В. Квасніцький\*, В.В. Деньгуб**

*Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ*

*\*Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського*

Проведено вивчення нейропсихологічного статусу у 91 хворого нейрофіброматозом 1-го та 2-го типу. Виявлено відхилення в психічному статусі у 70 % досліджуваних. Передусім, це зниження уваги, пам'яті, інтелекту, розлади мови та письма, які мають помірний прогресивний характер із хвилеподібним протіканням. Виявлені динаміка та різновиди інтелектуальних порушень при нейрофіброматозі, а також відмінності в психічних розладах в залежності від типу нейрофіброматозу. Запропоновано схеми медикаментозного лікування та соціальної адаптації хворих нейрофіброматозом із психічними розладами.

**Ключові слова:** *нейрофіброматоз, нейропсихологічна діагностика, психічна діяльність.*

Нейрофіброматоз є одним із найбільш розповсюджених спадкових захворювань нервової системи, поширеність якого складає 1/4900 [1]. В його основі лежить розвиток пухлин із оболонки нервів — нейрофібром. Першим описав ці пухлини, вказавши на походження й особливість, Реклінгаузен, у зв'язку з чим це захворювання і було названо його іменем. Локалізація пухлин може бути найрізноманітніша, починаючи із шкіри (найчастіше) і закінчуючи головним мозком, що відповідно характеризується полісистемністю ураження. Виділяються дві форми цього захворювання — нейрофіброматоз 1-го типу (НФ1) та нейрофіброматоз 2-го типу (НФ2), або периферичний та центральний нейрофіброматоз. В основі цього поділу лежать як клінічні [2], так і генетичні [3, 4] особливості.

Клінічно нейрофіброматоз проявляється шкірними пухлинами та плямами типу «кави з молоком», ластовинням. Серед інших проявів — порушення зору, кісткові аномалії, пухлини головного та спинного мозку і іншої локалізації [5]. Важливе місце в клінічних проявах нейрофіброматозу посідають нейропсихологічні порушення, частота яких, за даними різних авторів, коливається від 3 до 70 % [6–8]. Такий широкий розмах наведених розладів є побічним свідченням того, що психологічний статус і розумовий розвиток при нейрофіброматозі, конкретні прояви яких, їх динаміка та частота, не говорячи за способи корекції, вивчені недостатньо. Як справедливо зауважують автори [9], розумове відставання у хворих з нейрофіброматозом тільки недавно стало предметом дослідження. Аналіз літературних джерел [6, 8, 10] дає підставу стверджувати, що нейропсихологічні порушення при нейрофіброматозі вивчені недостатньо, не розроблені підходи та методи до

їх лікування. Тому метою даної роботи є вивчення цього пробілу, вивчення психологічного статусу у хворих з нейрофіброматозом, його особливостей в залежності від віку та типу нейрофіброматозу, а також у розробці конкретних рекомендацій по соціальній та медичній реабілітації для пацієнтів з цією вродженою патологією.

**Матеріал і методи.** Обстежено в динаміці 91 хворого, з яких 73 страждали НФ1, а 18 — НФ2, віком від 17 до 48 років. Нейропсихологічна діагностика проводилась за методикою В. Вассермана та ін. [11] на основі попереднього експериментально-психологічного дослідження [12] та клінічного спостереження. Досліджувались процеси вищої нервової діяльності (ВНД): сприйняття, увага, пам'ять, мова, інтелект, орієнтування у просторі і часі. Ця методика дозволяє вивчити патогенез порушень психічних процесів, передбачає використання різноманітних нейропсихологічних методів і прийомів, які дозволяють адекватно оцінити участь різних ланок нейроінтегративної регуляції в механізмах патологічних інтелектуальних реакцій. Для об'єктивної кількісної оцінки динаміки змін психологічного статусу хворих нейрофіброматозом нами розроблена формалізована історія хвороби, яка дозволяє проаналізувати зміни в нейропсихологічному статусі. Вона має комп'ютерне забезпечення і написана мовою «Fox Rose». Успішність виконання завдання умовно оцінюється за 4-бальною системою: бал «0» — безпомилкове виконання або неспецифічні помилки для тієї чи іншої проби, які властиві і здоровим піддослідним, наприклад, орфографічні помилки на письмі; бали «1», «2», «3» визначають незначні, середні та грубі порушення. При цьому враховуються тільки «специфічні» помилки, тобто помилки, пов'язані з наявністю

того симптому, на діагностику якого цілеспрямована та чи інша спроба. Наприклад, у спробі називання предметів специфічною помилкою буде вважатись саме порушення називання, а не впізнавання предметів.

**Результати та їх обговорення.** Проведеними дослідженнями виявлено загальну слабкість у 76 % досліджуваних, головокружіння у 65 %, зниження настрою у 47 %, симпато-адреналові кризи, що проявлялись тахікардією, внутрішнім тремором, відчуттям недостатності повітря, пітливістю на фоні підвищення артеріального тиску, у 32 %. Порушення волі виявлено у 27 % хворих. Нейросенсорна глухота спостерігалась у 11 % обстежених, у 12 % було порушене зорове сприймання і різке зниження зору — у 1 %. Порушення сприймання помічається у 42 % пацієнтів. У 36 % мали місце вербальні порушення. А епілептиформний синдром констатований у 8 % хворих. Нейродинамічні процеси були порушені у 91 % хворих. Найбільш чутливою виявилась емоційно-вольова сфера. Емоційні розлади мали місце у 90 %, із них у 63 % виявлена емоційна лабільність, у 28 % — дратівливість, легкодухість; у 17 % — депресії та субдепресії, афективні стани гніву. Мовні порушення за типом елементів сенсорної, моторної, амнестичної афазії (алалії), літеральних парафазій виявлені у 35 % обстежених. Порушення абстрактного мислення виявлено у 71 % хворих. У 13 % мала місце амнезія, у 60 % — гіпомнестичний синдром. Зниження інтелекту (1 бал) та сповільнення мислення виявлено у 3 обстежених з НФ2 і 49 з НФ1. Дефекти мови виявлені в 16 % досліджуваних з НФ2 і 37 % з НФ1. Причому зниження інтелекту найчастіше носило помірний характер (1 бал). У жодному випадку не виявлено глибокої розумової недостатності (3 бали), не відмічено прогресування інтелектуального дефекту з віком. Відмічалась несформованість навиків інтелектуальної діяльності, недостатній запас знань і бідність словникового запасу, обмеженість інтелектуальних інтересів і уявлень. Виявлена інтелектуальна недостатність не стільки пов'язана із недорозвитком власне розумової діяльності, скільки із недостатністю пам'яті, уваги, динаміки психічних процесів, чим суттєво відрізняється від олігофренії, де на перший план виступає слабкість власне розумової діяльності.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що при нейрофіброматозі страждають у різній мірі всі процеси ВНД. Виявлено зниження інтелекту, уваги, порушено сприймання та емоційно-вольова сфера, сповільнене мислення, вади мови. Причому найчастіше вони розпочинались у старшому дошкільному віці (4–6 років) і носили помірний характер.

При нейрофіброматозі легка розумова відсталість (F-70, згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду), або дебільність, має прогресивне протікання і виявлена в 3 % обстежених пацієнтів; поряд з цим розладом має місце вогнищева лакунарна деменція (18 %). Спираючись на отримані результати, виділено наступні клінічні синдроми, що часто переплітаються в кожного конкретного хворого. Гіпомнестичний синдром, який проявлявся зниженням пам'яті (зорової, слухової, механічної та на поточні події), був виявлений в 70 % (51 особа) хворих з НФ1 і 16 % (3 особи) хворих з НФ2. Астеносубдепресивний синдром, що проявлявся зниженням настрою, яке зумовлене реактивним станом на захворювання, втомлюваністю, слабкістю, виявлений у 47 % пацієнтів з НФ1 і 16 % — з НФ2. Псевдопсихоорганічний синдром проявлявся зниженням пам'яті та інтелекту, часто зумовлений вогнищевим ураженням головного мозку, і спостерігався при НФ1 в 57 % випадків і при НФ2 в 16 % випадків. Астенодепресивний синдром характеризувався різкою слабкістю, неадекватною оцінкою свого стану поведінки і деколи супроводжувався суїцидними спробами; він виявлений при НФ1 у 21 % хворих, при НФ2 — у 5 %. Апатико-абулічний синдром характеризувався зниженням відчуттів, емоційною тупістю, безвіллям та виявлявся при НФ1 у 12 %, при НФ2 в 5 % обстежених. Обесійно-фобічний синдром супроводжувався страхом смерті, невиліковності захворювання, замкнутого простору на фоні різкої слабкості та був виявлений при НФ1 у 23 %, при НФ2 в 5 % спостережень. При нейрофіброматозі зустрічались два типи епілептиформного синдрому (7 пацієнтів): генералізовані тоніко-клонічні (5 пацієнтів) і фокальні (2 пацієнти) судомні напади. Причому серед хворих НФ1 епілептичними нападами страждало 6 пацієнтів, а серед хворих НФ2 — 1 пацієнт. Дементний синдром проявлявся набутиим, стійким, прогресивним зниженням рівня інтелектуальної діяльності та був помічений лише у хворих з НФ1 (3 %). Розумова відсталість характеризувалась загальним, вродженим зниженням інтелектуальних процесів і зафіксована лише у хворих з НФ1 (3 %). Відмічено також різницю в психічному статусі між хворими з НФ1 та НФ2, а саме психічні порушення у хворих з НФ2 значно менші, у цих хворих відбувається неповне (парціальне) випадіння функцій, тоді як в пацієнтів з НФ1 у більшості випадків мають місце важкі порушення, повне випадіння тієї чи іншої функції ВНД.

Диференційний підхід до лікування психопатологічних станів включав загальну та індивідуальну терапію. Загальним лікуван-



ням для всіх груп хворих було за показами оперативне втручання, протипухлинна хіміотерапія та спостереження в динаміці. При астеносубдепресивних і астенодепресивних синдромах рекомендували транквілізатори та антидепресанти — інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які мають стимулюючий ефект до діяльності. Їх призначали замість трициклічних антидепресантів, враховуючи, що у цієї групи хворих виражена церебрастенічна симптоматика. Поряд з цим проводили психотерапію і гіпноз. При апатико-абулічному синдромі рекомендували транквілізатори, тільки в окремих випадках хворим з різко вираженою церебрастенією призначались психостимулятори. При обесійно-фобічному синдромі призначались анксиолітики та психокорекція. Епісиндром лікували протисудомними препаратами, пантогамом і транквілізаторами.

При диспансерному нагляді нейрофіброматозних хворих виявлено, що тривалість сприятливого періоду в цих хворих становила 3–5 місяців, після чого стан їх знову погіршувався на фоні емоційно-вольових і фізичних навантажень. Таким чином, психопатологічна симптоматика, що виникає у хворих з нейрофіброматозом, є дуже важливою в клінічній картині хвороби, що визначає їхню соціальну поведінку і значною мірою інвалідизує їх. Що стосується динаміки клінічної картини в процесі лікування, то у більшості хворих (близько 60 %) відзначалося деяке поліпшення психічного стану, до певної міри регресували астеничний синдром і депресивні стани. У деяких хворих зменшились прояви дратівливості, скорочувалася частота та вираженість дienceфальних пароксизмів і епілептичних нападів, пацієнти ставали більш соціально адаптованими. Поліпшення соматичного стану, підвищення працездатності були нестійкими, вони тривали від 1 міс до 1 року, після чого стан хворих знову погіршувався. Важлива особливість динаміки виявлених психічних розладів полягає у прогресивності процесу. Тому ця група хворих потребує систематичного нагляду та лікування.

Реабілітаційні заходи у хворих нейрофіброматозом проводились за наступною схемою:

- діагностика та традиційне лікування хворих, включаючи хірургічне;

#### Список літератури

1. *Huson S.M., Harper P.S., Compston A.S.* Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales. *Brain* 1988; 111, 6: 1355–1381.
2. *Stumpf D.A., Alksne J.F., Annegers J.F. et al.* Neurofibromatosis. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 575–578.
3. *Rouleau G.A., Merel P., Luchman M. et al.* Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organising protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363: 515–521.
4. *Vischocil D., Buchberg A.M., Xu G. et al.* Deletions and translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990; 62: 187–192.
5. *Савицкий В.А., Черепанов А.Н.* Нейрофиброматоз Реклингаузена. М.: Медицина, 1972. 250 с.

- постійне мультидисциплінарне спостереження;
- періодична візуалізація змін головного та спинного мозку;
- цілеспрямована психотерапія, направлена на певний дефект;
- соціальна адаптація хворих у сім'ї, колективі, суспільстві;
- лікувальні та оздоровчі заходи в групах «здоров'я»;
- санаторно-курортне лікування;
- трудова реабілітація.

Дефіцит спілкування та інформації у хворих з нейрофіброматозом — один із важливих факторів прогресування психічних розладів у цих хворих. У зв'язку з цим, окрім зазначеного, важливе місце в поліпшенні психічного статусу повинен зайняти Всеукраїнський фонд нейрофіброматозу як інформаційний, методичний, економічний та науковий центр з нейрофіброматозу, де б спілкувались не тільки пацієнти, але й їхні лікарі, педагоги, щоб обмінювались інформацією, розробляли пріоритетні напрями лікування.

#### Висновки

1. Важливе місце у хворих з нейрофіброматозом займають психічні порушення, які потребують адекватного лікування та соціальної адаптації.
2. Динаміка психічних порушень при нейрофіброматозі має помірний прогресивний характер з хвилеподібним протіканням.
3. Інтелектуальні розлади при нейрофіброматозі проявляються у вигляді псевдопсихоорганічного синдрому, структура якого складається з прогресивної розумової недостатності та вогнищевої (лакунарної) деменції. Інтелектуальна недостатність при нейрофіброматозі пов'язана переважно із браком пам'яті, уваги, динаміки психічних процесів.
4. Найбільш характерними ознаками психічних розладів у хворих з нейрофіброматозом 1-го типу є розумова недостатність, затримка розвитку мови і пізнання. Особливо страждають вищі мозкові функції — увага, пам'ять, мова. Серед мовних розладів частіше має місце дизлексія.
5. Виявлено відмінності в психічних розладах у залежності від типу нейрофіброматозу.



6. *Eliason M.J.* Neuropsychological Patterns: Neurofibromatosis compared to developmental learning disorders. *Neurofibromatosis* 1988; 1, 1: 17–25.
7. *Riccardi V.M.* Neurofibromatosis in children. *Cont Ed. Fan. Phys.* 1983; 18: 565–571.
8. *Samuelsson B., Axelsson R.* Neurofibromatosis. *Acta Dermatovenerol.* 1981; 95: 67–71.
9. *Danek A., Wahllander-Danek U., Stenglein-Krapf G., Uttner I.* Type 1 neurofibromatosis. A model for the study of molecular principles of cognition. *Nervenarzt* 2001; 72, 12: 963–967.
10. *Маринчева Г.С., Гаврилов В.И.* Умственная отсталость при наследственных болезнях. М., 1988. 256 с.
11. *Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А.* Методы нейропсихологической диагностики. М., 1997. 304 с.
12. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека. Под ред. И.А. Полищука, А.Е. Видренко. К.: Здоров'я, 1980. 99 с.

#### РАССТРОЙСТВА ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ

*В.И. Цимбалиук, Н.В. Квасницкий, В.В. Денъгуб*

Изучен нейропсихологический статус 91 больного нейрофиброматозом 1-го и 2-го типа. Выявлены отклонения в психическом статусе у 70 % исследуемых. Прежде всего, это снижение внимания, памяти, интеллекта, расстройства речи и письма, которые имеют умеренный прогрессивный характер с волнообразным протеканием. Выявлены динамика и разновидности интеллектуальных нарушений при нейрофиброматозе, а также отличия в психических нарушениях в зависимости от типа нейрофиброматоза. Предложены схемы медикаментозного лечения и социальной адаптации больных нейрофиброматозом с психическими расстройствами.

**Ключевые слова:** *нейрофиброматоз, нейропсихологическое исследование, психическая деятельность.*

#### MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSIS

*V.I. Tsimbaliuk, M.V. Kvasnitskiy, V.V. Dengub*

Neuropsychological status of 91 patients with neurofibromatosis type 1 and type 2 was analysed. We have revealed deviations in the mental status in 70 % of examined patients. First of all, they are: decreased attention, memory, intellect, speech disorders and writing disability, which had moderate progressed character with undulating course. Dynamics and versions of intellectual abnormalities in neurofibromatosis patients were revealed. Also differences in mental deviations depending on type of neurofibromatosis were revealed. We have suggested schemes of medicamentous treatment and social adaptation of NF-patients with mental deviations.

**Key words:** *neurofibromatosis, neuropsychological examination, mental activity.*

*Поступила 06.03.2003*

## ХІРУРГІЯ

АНАТОМО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСТЕОСИНТЕЗА  
ПЕРЕЛОМОВ ВЕРТЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ  
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА  
СТЕРЖНЕВЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

*В.В. Суховецкий, Д.Д. Битчук, М.Ф. Хименко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

*Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной помощи*

Изучены анатомо-структурные особенности проксимального отдела бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста. Разработаны базовый стержень с комбинированной спонгиозно-кортикальной резьбой и схема двухплоскостной фиксации переломов вертельной области стержневым аппаратом. 27 больным был выполнен закрытый остеосинтез с использованием базовых спонгиозных стержней и дополнительного кортикального по общепринятой методике одноплоскостной фиксации. У трех из них в процессе лечения отмечалось расшатывание и миграция стержней. 29 больным был выполнен остеосинтез по схеме двухплоскостной фиксации с использованием разработанного стержня, что позволило избежать расшатывания и миграции стержней в процессе лечения.

**Ключевые слова:** переломы вертельной области, стержневые конструкции, чрезкожный остеосинтез, двухплоскостная фиксация.

Трудности лечения больных пожилого и старческого возраста с переломами вертельной области обусловлены тем, что у 92 % из них имеется выраженная соматическая патология, которая после травмы неизбежно прогрессирует и часто приводит к неблагоприятным исходам независимо от выбранного травматологического пособия [1].

Консервативные методы лечения дают от 15,8 до 17,1 % летальных исходов из-за быстрого прогрессирования сопутствующих заболеваний и развития специфических осложнений вследствие неподвижности больных [1, 2]. Открытые оперативные вмешательства (металлоостеосинтез) часто невозможны из-за травматичности самого оперативного вмешательства и высокой степени риска развития послеоперационных осложнений, обуславливающих их суб- и послеоперационную летальность от 16,6 до 30 % [3].

Более перспективным методом лечения больных пожилого и старческого возраста с вертельными переломами является закрытый чрезкожный остеосинтез стержневыми конструкциями [2, 4–6]. По общепринятой технологии фиксация перелома осуществляется путем введения 2–3 спонгиозных базовых стержней через линию перелома в субхондральную часть головки. С целью повышения прочности фиксации дополнительно вводят от 1 до 3 корти-

кальных стержней дистальнее перелома в диафиз бедренной кости с латеральной поверхности. Базовые и дополнительные стержни соединяют между собой наружными узлами по линейному типу, что обеспечивает одноплоскостную фиксацию перелома.

Экспериментальные исследования степени прочности остеосинтеза свидетельствуют о достаточно высоких фиксационных свойствах, достигаемых при использовании одноплоскостных методик, но в процессе лечения у ряда больных отмечали расшатывание и миграцию базовых стержней, что приводило к снижению прочности фиксации [5, 6]. Это может быть обусловлено несколькими причинами:

- остеопоротическими возрастными изменениями проксимального отдела бедренной кости;
- конструктивными недостатками стержней, не обеспечивающими максимально возможную жесткость контакта их с костной тканью;
- процессами резорбции костной ткани вокруг стержней;
- расположением всех стержней во фронтальной плоскости (одноплоскостная фиксация), что с учетом перечисленных факторов и в связи с особенностями биомеханики нижней конечности и приводит к их расшатыванию и миграции.

Целью данной работы было повышение прочности фиксации переломов вертельной области у лиц пожилого и старческого возраста путем предотвращения расшатывания и миграции стержней.

**Материал и методы.** Исследования проведены на кафедре нормальной анатомии ХГМУ. Забирался проксимальный отдел бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста, умерших от соматической патологии, с последующим распилом его во фронтальной плоскости (18 исследований). Визуально и метрически определяли характер плотности и выраженности костных структур в местах контакта их с базовыми стержнями соответственно методике фиксации переломов вертельной области.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение анатомо-структурных особенностей проксимального отдела бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста при остеосинтезе вертельных переломов показало (рис. 1), что базовые стержни располагаются в костных структурах различной плотности и имеют два места контакта — в спонгиозном веществе головки и в компактном веществе вертельной области. Известно, что наиболее оптимальную устойчивость в спонгиозном веществе обеспечивает спонгиозная резьба конструкции, для компактного же вещества предусмотрена кортикальная нарезка. Учитывая это, мы разработали стержневую конструкцию, несущую спонгиозную резьбу в передней части и кортикальную резьбу соответственно месту контакта стержня в компактном веществе вертельной области. С целью обеспечения максимально возможной устойчивости в компактном веществе вертельной области стержень в месте кортикальной резьбы утолщен на 1 мм по сравнению со спонгиозной частью, что обеспечивает известный в технике запирающий эффект.

Учитывая максимальную выраженность компактного вещества вертельной области,

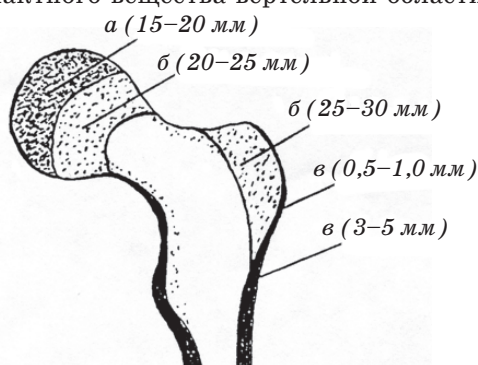


Рис. 1. Анатомо-структурные особенности проксимального отдела бедренной кости: *a* — зона спонгиозного вещества однородной плотности; *б* — зона спонгиозного вещества неоднородной плотности; *в* — компактное вещество

разработанный стержень целесообразно использовать как базовый дистальный; базовым проксимальным (с учетом незначительной выраженности компактного вещества в месте его проведения) должен быть стержень со спонгиозной резьбой. Мерой, способствующей улучшению устойчивости остеосинтеза, может служить введение дополнительного стержня в сагитальной плоскости в диафиз бедренной кости дистальнее перелома, чем обеспечивается двухплоскостная фиксация перелома.

С учетом полученных и уже известных сведений нами была принята схема закрытой чрезкожной фиксации переломов вертельной области у больных пожилого и старческого возраста (рис. 2) [7].

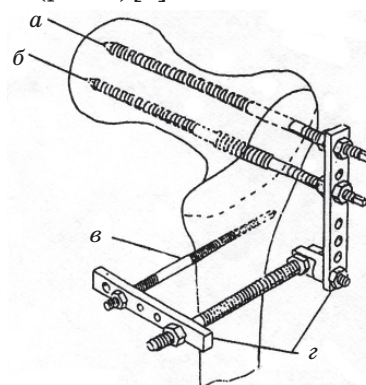


Рис. 2. Схема остеосинтеза переломов вертельной области:

*a* — базовый проксимальный стержень; *б* — базовый дистальный стержень; *в* — дополнительный стержень; *z* — соединительные узлы

Тактика лечения больных с вертельными переломами предусматривала первоначальное применение постоянного скелетного вытяжения за надмышечковую область бедренной кости с целью репозиции отломков. В последующем (спустя сутки–трое) фиксацию отломков осуществляли в условиях операционной (в постели), не демонтируя систему скелетного вытяжения стержневыми конструкциями.

После стандартной обработки операционного поля производили местную анестезию места перелома и тканей вертельной области 0,5% -ным раствором лидокаина в объеме 100–150 мл. По общепринятой методике проводили две тарированные спицы-ориентиры через вертельную область в головку бедренной кости, и их положение контролировали рентгенографически. Одну из спиц выбирали в качестве оптимального ориентира, и по ней рассчитывали длину базовых стержней и направление их введения, другую извлекали.

Ориентируясь по спице-направителю, вводили два базовых стержня, располагая их параллельно оси шейки бедренной кости как можно ближе к компактному веществу ее с внедрением в субхондральную часть головки.

Отступив 4–5 см дистальнее нижнего края перелома, в диафиз бедренной кости (после предварительного просверливания канала), в сагитальной плоскости вводили дополнительный стержень. Местную анестезию (при необходимости) на этапе введения стержней дополняли кратковременным внутривенным наркозом. Базовые и дополнительный стержни соединяли между собой стандартными узлами из набора аппарата Илизарова.

Мы располагаем опытом лечения 56 больных пожилого и старческого возраста с переломами вертельной области. У 27 из них был выполнен закрытый чрезкожный остеосинтез с использованием двух базовых стержней со спонгиозной резьбой и одного дополнительного с кортикальной по общепринятой методике линейного соединения. У трех из них спустя 1–1,5 мес после операции отмечалось

распатывание базовых стержней и их миграция. У 29 больным был выполнен остеосинтез по описанной схеме двухплоскостной фиксации с использованием разработанного нами стержня. Распатывания и миграции стержней в процессе лечения не отмечали.

#### Выводы

С учетом анатомо-структурных особенностей проксимального отдела бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста повышение прочности фиксации фрагментов при вертельных переломах стержневыми аппаратами требует специальных стержневых конструкций и их разноплоскостного введения.

Применение разработанной конструкции в сочетании с двухплоскостной фиксацией переломов вертельной области исключают возможность распатывания и миграции стержней в процессе лечения.

#### Список литературы

1. Лирцман В.М., Михайленко В.В., Лукин В.П. Сравнительная оценка и современные взгляды на лечение вертельных переломов бедренной кости у пожилых и старых людей. Ортопед. травматол. 1990; 2: 42–45.
2. Лоскутов О.Є., Дарогань С.Д., Бойко І.В. та ін. Медична реабілітація хворих та інвалідів з навколо- та внутрішньосуглобовими ушкодженнями ділянки кульшового суглоба. Ортопед. травматол. 2002; 4: 21–23.
3. Анкин Л.Н., Левицкий В.Б., Голдис В.А. Лечение переломов проксимального отдела бедренной кости. Ортопед. травматол. 1990; 2: 53–54.
4. Городниченко А.И., Бусков А.Н., Сорокин Г.В., Теймурханлы Ф.А. Лечение около- и внутрисуставных переломов аппаратами внешней фиксации. Ортопед. травматол. 2001; 3: 43–47.
5. Лазарев А.Ф., Николаев А.П., Солод Э.И. Политензофасцикулярный остеосинтез при переломах шейки бедренной кости у больных пожилого и старческого возраста. Вестн. травматол. ортопед. им. Н.Н. Приорова 1999; 1: 21–26.
6. Охотский В.П., Сергеев С.В., Малыгина М.А., Пирушкин В.П. Лечение больных с переломами проксимального отдела бедренной кости в условиях больницы скорой помощи: принципы и критерии эффективности. Вестн. травматол. ортопед. им. Н.Н. Приорова 1995; 1: 3–7.
7. Рішення про видачу патента України «Спосіб остеосинтезу вертлюгового перелому стегна кістки та пристрій для його здійснення» Д.Д. Бітчук, М.Ф. Хименко, В.В. Суховецький) від 18.09.03. Заявка 23021659. Заявлено 25.02.03.

#### АНАТОМО-ТЕХНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ПЕРЕЛОМІВ ВЕРТЛЮГОВОЇ ДІЛЯНКИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ СТЕРЖНЕВИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ

*В.В. Суховецький, Д.Д. Бітчук, М.Ф. Хименко*

Вивчені анатомо-структурні особливості проксимального відділу стегнової кістки у хворих похилого та старечого віку. Розроблено базовий стержень з комбінованою спонгіозно-кортикальною різьбою та схему двоплощинної фіксації вертлюгових переломів стержневим апаратом. У 27 хворим було здійснено закритий остеосинтез переломів вертлюгової ділянки з застосуванням базових спонгіозних стержнів і додаткового кортикального за загальноприйнятою методикою одноплощинної фіксації. У трьох із них відмічалось у перебігу лікування розхитування і міграція стержнів. У 29 хворим було здійснено остеосинтез за схемою двоплощинної фіксації з застосуванням розробленого стержня, що дозволило запобігти розхитуванню і міграції стержнів у перебігу лікування.

**Ключові слова:** переломи вертлюгової ділянки, стержневі конструкції, черезшкірний остеосинтез, двоплощинна фіксація.

#### ANATOMICAL-TECHNICAL BASIS OF THE TROCHANTERIC REGION FRACTURES OSTEOSYNTHESIS FOR OLD AND ELDERLY PATIENTS WITH RODS CONSTRUCTIONS

*V.V. Suhovetsky, D.D. Bitchuk, M.F. Himenko*

The peculiarity of the anatomic structure of femur has been studied in the aim for increasing tightness of fixation of fracture of trochanteric region in elderly, for preventing dislocation and movement of rod. 27 patients has been treated with closed osteosynthesis using basically spongiating metal rods and additional cortical rods by general use of fixation in one-plane. During treatment the metal rods moved and migrated in three of the patient. In 29 patients osteosynthesis with fixation of metal rods in two-planes was performed by the authors. This prevented moving and migration of metal rods during treatment.

**Key words:** trochanteric region fractures, rods constructions, percutaneous osteosynthesis, fixation in two-planes.

Поступила 07.04.2003



# АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСТИННОГО ПЕРЕНАШИВАНИЯ

*В.И. Грищенко, В.В. Лазуренко, Л.Ю. Стаселович*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты обследования 63 беременных женщин. Проведено изучение  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов при переносимой, пролонгированной и доношенной беременности. Определена прогностическая и диагностическая ценность метода при истинном перенашивании и пролонгированной беременности.

**Ключевые слова:** истинно переносимая беременность, пролонгированная беременность,  $\beta$ -адренореактивность.

Перенашивание беременности до настоящего времени остаётся сложной проблемой современного акушерства и является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [1–3].

Переносимой называют беременность, срок которой превышает обычный (280 дней) на 10–14 дней и составляет 42 недели и более. Истинная переносимая беременность заканчивается рождением ребенка с признаками перзрелости и нередко осложняется нарушением маточно-плацентарного кровообращения, родовым травматизмом, аспирационным синдромом и др. Частота этой патологии, по данным разных авторов, всё ещё остается высокой и колеблется от 2 до 14 % [1, 2]. В патогенезе перенашивания важное значение придают особенностям индивидуального развития плодного яйца, генетическим факторам, гормональным нарушениям, изменениям основных свойств миометрия, приводящим к снижению маточной активности.

Истинное перенашивание следует отличать от пролонгированной беременности, которая длится более 280 дней и заканчивается рождением доношенного и функционально зрелого ребёнка, без признаков перзрелости и риска для жизни [1, 2].

Однако до настоящего времени нет патогномичных признаков, которые позволяли бы дифференцировать переносимую и пролонгированную беременность [4, 5]. Поэтому поиск новых способов диагностики и прогнозирования перенашивания беременности в ожидаемый срок родов, ещё до развития календарного перенашивания, является актуальным.

Известно, что  $\beta$ -адренорецепторный механизм играет немаловажную роль в возникно-

вании регулярной родовой деятельности. Установлено, что  $\beta$ -адренореактивность (БАР) миометрия при беременности возрастает, а перед родами снижается, что способствует своевременному наступлению родов [4]. В связи с этим определение БАР миометрия у беременных и рожениц для диагностики истинного перенашивания представляет значительный интерес. Однако исследовать миометрий во время беременности практически невозможно, так как этот процесс сопровождается значительными техническими трудностями и большим числом осложнений как для матери, так и для плода.

Известно, что эритроциты также содержат  $\beta$ -адренорецепторы, концентрация которых коррелирует с изменениями БАР миометрия, в связи с чем БАР эритроцитов может служить маркером БАР организма, что доказано экспериментальным путём [4].

Изложенное послужило основанием для разработки нового способа прогнозирования истинного перенашивания по данным исследования БАР эритроцитов, что и явилось целью данной работы.

**Материал и методы.** Обследовано 63 женщины, из них 44 с переносимой беременностью (основная группа) и 19 — с доношенной беременностью (контрольная). Возраст обследуемых колебался от 18 до 39 лет, средний возраст — 25,6 лет. В группе с перенашиванием беременности было 24 (54,5 %) первобеременных и 20 (45,5 %) повторнобеременных. В контрольной группе первобеременных — 10 (52,6 %), повторнобеременных — 9 (47,3 %).

Срок беременности всем женщинам устанавливали по дате последней менструации, первой явке в женскую консультацию, ощу-



щению первого шевеления плода. Для диагностики перенашивания помимо анамнестических данных использовали ультразвуковое исследование, амниоскопию, кольпоцитологическое изучение мазков.

Для определения БАР организма на модели эритроцитов использовали диагностический набор  $\beta$ -АРМ-АГАТ (Россия).

Метод определения БАР эритроцитов состоит в следующем:

- кровь из локтевой вены (свободно вытекающая из иглы) собирают в пробирку, содержащую антикоагулянт, из расчета 0,1 мл на 5,0 мл крови;

- 0,2 мл цельной крови с антикоагулянтом приливают к 0,5 мл физиологического раствора (раствор 9 г/л хлорида натрия) и перемешивают, избегая пенообразования. Приготовленный таким образом образец крови годится для дальнейшей обработки в течение трёх часов при комнатной температуре;

- в центрифугальные пробирки вносят реактивы по схеме, приведенной в инструкции по применению набора реагентов для определения адренореактивности организма по влиянию  $\beta$ -адреноблокатора на осморезистентность эритроцитов;

- надосадочный слой переносят в кювету спектрофотометра и измеряют оптическую плотность контрольных и полученных образцов крови, по сравнению с физиологическим раствором, при длине волны 540 нм (зелёный светофильтр);

- величину показателя адренореактивности в усл. ед. рассчитывают по формуле

$$\text{БАР} = \frac{E_{o1} + E_{o2}}{E_{k1} + E_{k2}} \times 100\%,$$

где  $E_{o1}$  и  $E_{o2}$  — оптические плотности опытных проб, ед. опт. плотн.;  $E_{k1}$  и  $E_{k2}$  — оптические плотности контрольных проб, ед. опт. плотн.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе соматического и гинекологического анамнеза у женщин с переношенной беременностью, в сравнении с контрольной группой, чаще наблюдались соматические заболевания (ожирение, патология сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы, пиелонефрит, вегетососудистая дистония), нарушение менструальной функции. Искусственные и самопроизвольные аборт в анамнезе отмечены у 27 (61,4 %) женщин основной группы и у 7 (36,8 %) контрольной, воспаление придатков матки — у 14 (31,8 %) и 5 (26,3 %) соответственно. Данная беременность осложнилась ранним гестозом соответственно у 8 (18,1 %) и 2 (10,5 %) женщин, протекала с иммунологическим конфликтом у 13 (29,5 %) и 3

(15,7 %), фетоплацентарная недостаточность диагностировалась у 10 (22,7 %) и 2 (10,5 %).

У женщин с перенашиванием родоразрешены через естественные родовые пути 38 (84,4 %); у 6 (13,6 %) произведено кесарево сечение, показаниями к которому явились острая внутриутробная гипоксия плода и упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся консервативной терапии, клинически узкий таз. У 2 (4,5 %) рожениц в родах были применены акушерские щипцы. Во втором периоде родов в связи с начавшейся острой внутриутробной гипоксией плода или угрозой разрыва промежности 15 (34,1 %) женщинам произведена эпизиотомия и 7 (15,9 %) — перинеотомия.

Частота острой внутриутробной гипоксии плода в родах при перенашивании составила 18,2 % (8 случаев), при доношенной беременности — 10,5 % (2 случая), причинами которой было обвитие пуповины вокруг шеи, абсолютно короткая пуповина, крупный плод и др.

У женщин в основной группе роды завершились рождением живых детей с массой от 3000 до 4900 г, в среднем (3552,2±162,4) г, в контрольной — с массой от 2900 до 4300 г, в среднем (3276,7±169,4) г.

Ранний неонатальный период осложнился рядом патологических состояний (нарушение гемоклиноводинамики 1–2 ст., поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, аспирационный синдром, кефалогематома, перелом ключицы и др.) и составил 43,2 % (19 случаев) в основной группе и 5,3 % (1 случай) в контрольной.

Всем женщинам проводилось определение БАР и традиционные методы диагностики перенашивания. У 28 женщин с истинным перенашиванием значения БАР колебались от 25 до 63 ед. опт. плотн., составляя в среднем (32,3±7,6) ед. У остальных 14 женщин из основной группы значения БАР колебались в пределах от 9 до 21 ед. опт. плотн., в среднем составляя (16,1±3,8) ед., в дальнейшем у них была диагностирована пролонгированная беременность. В контрольной группе у всех женщин БАР составляла менее 20 ед. опт. плотн. и колебалась в пределах 8–19 ед. опт. потн., в среднем составляя (13,5±2,3) ед.

Таким образом, значения БАР при переношенной беременности достоверно отличались от показателей при пролонгированной и доношенной беременности ( $p < 0,05$ ). Следовательно, предлагаемый метод является достоверным, легкодоступным, безвредным для организма матери и плода и может быть широко применён в современном акушерстве для прогнозирования и диагностики истинного перенашивания.

**Список литературы**

1. Степанківська Г.К., Михайленко О.Г. Акушерство. К.: Здоров'я, 2000: 310–316.
2. Запорожан В.Н., Цегельський М.А. Акушерство. К.: Здоров'я, 1996: 240.
3. Степанковская Г.К., Венцовский Б.М. Неотложное акушерство. К., 1994: 384.
4. Гусева Е.В., Дворянский С.А., Циркин В.И.  $\beta$ -адренореактивность эритроцитов женщин при нормальных и осложненных родах. Акуш. и гинекол. 1998; 4: 17–22.
5. Резниченко Г.И. Пролонгированная и истинно переношенная беременность. Врач. практика 1998; 1: 51–54.

**ПРОГНОЗУВАННЯ СПРАВЖНЬОГО ПЕРЕНОШУВАННЯ**

**В.І. Грищенко, В.В. Лазуренко, Л.Ю. Стаселович**

Представлені результати обстеження 63 вагітних жінок. Проведено вивчення  $\beta$ -адренореактивності еритроцитів при перенесеній, пролонгованій та доношеній вагітності. Визначена прогностична та діагностична цінність методу при справжньому перенесуванні та пролонгованій вагітності.

**Ключові слова:** справжньо перенесена вагітність, пролонгована вагітність,  $\beta$ -адренореактивність.

**PREDICTING OF THE TRUE PROTRACTED PREGNANCY**

**V.I. Grishenko, V.V. Lazurenko, L.Y. Staselovich**

The result analysis of 63 pregnant women are presented, the study of erythrocyte  $\beta$ -adrenoceptivity at post-term, prolonged and term pregnancy is carried out, the prognostic and diagnostic value of methods at true protracted pregnancy and prolonged pregnancy is determined.

**Key words:** true protracted pregnancy, prolonged pregnancy,  $\beta$ -adrenoceptivity.

Поступила 14.04.2003

## ПЛАЦЕНТАРНЫЕ БЕЛКИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

*И.Ю. Кузьмина*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены содержание плацентарных белков в сыворотке крови у 220 беременных с хронической гипоксией плода (ХГП) различной тяжести, динамика изменения концентрации белков «зоны беременности»: трофобластического  $\alpha_1$ -глобулина (ТБГ), плацентарного  $\beta_1$ -микроглобулина (ПАМГ) и  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ). Выявлено, что наиболее неблагоприятным для прогноза перинатальной патологии является повышение содержания АМГФ по сравнению с таковым в контрольной группе, что может свидетельствовать о нарушении естественного биологического барьера между кровью матери и плода. Выраженность отклонений уровней плацентарных белков зависит также от длительности и тяжести ХГП.

**Ключевые слова:** концентрация плацентарных белков, функция плаценты, патология плода.

Плацентарная недостаточность, будучи частым осложнением беременности, приводит к внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода и является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Гипоксия фетоплацентарного комплекса является стрессовым фактором, ведущим к перестройке плацентарного барьера [2].

Наиболее чувствительными маркерами, позволяющими судить о белок-синтезирующей функции плаценты, являются белки «зоны беременности»: трофобластический  $\beta_1$ -глобулин (ТБГ), плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин (ПАМГ) и  $\alpha_2$ -микроглобулин фертильности (АМГФ) [1, 3]. Плацента как биологический барьер между матерью и плодом выполняет роль одного из источников блокирующих факторов, обеспечивающих специфическую и неспецифическую супрессию [4]. В связи с этим изучение динамики изменения концентрации плацентарных белков во время физиологической беременности и при ХГП имеет большое значение для прогнозирования и диагностики степени развития ХГП [2, 5]. Предполагают, что высокий уровень плацентарных белков в поздние сроки беременности у женщин группы риска перинатальной патологии отражает защитно-приспособительные механизмы, направленные на сохранение жизнеспособности плода в условиях нарушения функции плаценты [6].

Таким образом, при определении плацентарных белков в сыворотке крови появляются дополнительные возможности своевременной диагностики нарушения состояния плода и функции плаценты, что в сочетании с другими методами является основой снижения перина-

тальной заболеваемости и смертности. Учитывая довольно широкие границы индивидуальных колебаний плацентарных белков в сыворотке крови в процессе развития беременности, а также некоторые суточные колебания их уровней, мы считаем, что более надёжным и перспективным для диагностики внутриутробного страдания плода может быть параллельное определение концентрации плацентарных белков — ТБГ, ПАМГ-1 и АМГФ в сыворотке крови.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания плацентарных белков в сыворотке крови беременных с ХГП.

**Материал и методы.** Содержание плацентарных белков в сыворотке крови проведено у 220 беременных с ХГП различной тяжести: у 110 — легкой степени (1-я группа), у 78 — средней степени (2-я группа) и у 32 — с тяжелой (3-я группа). Контрольную группу составили 60 женщин с физиологическим течением беременности.

Концентрацию трофобластического гамма-глобулина (ТБГ) определяли иммуноферментным методом, концентрацию плацентарного  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности — с использованием моноклональных антител.

**Результаты и их обсуждение.** Плацентарные белки при физиологически протекающей беременности и осложненной ХГП определяли в сроках от 17 до 40 недель беременности. Данные по содержанию ТБГ в исследуемых группах представлены в табл. 1.

У женщин с физиологической беременностью максимальный уровень ТБГ в сыворотке крови отмечается с 33 до 37 недель гестации и составляет (218,2±19,6) мкг/мл. В 39–41 не-

Таблиця 1. Содержание трофобластического  $\beta_1$ -глобулина (ТБГ) при физиологически протекающей беременности и при хронической гипоксии плода (ХГП), ( $M \pm t$ ) мкг/мл

Срок беременности, нед	Физиологическая беременность, контрольная группа (n=60)	Группы беременных с ХГП		
		1-я (n=110)	2-я (n=78)	3-я (n=32)
17–20	55,1±3,0	49,5±6,7	35,3±3,1 <sup>#</sup>	25,3±5,7**
21–24	78,4±4,1	63,7±8,1	52,1±5,2*	45,1±6,3**
25–28	132,6±8,4	100,8±10,2*	72,8±8,1**	68,7±9,4**
29–32	165,7±13,2	142,5±10,6*	115,7±11,2*	80,1±15,2**
33–37	218,2±19,6	276,3±16,4*	248,3±20,7**	224,2±16,1*
38–40	112,5±15,2	286,8±13,7**	258,7±11,3**	249,3±18,2**

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

делю происходит постепенное понижение содержания белка до (112,5±15,2) мкг/мл. При ХГП (1–3-я группы) содержание ТБГ до 32 недель беременности было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, причем снижение его концентрации в сыворотке крови было пропорционально степени выраженности ХГП. Однако с 33 недель гестации при наличии ХГП происходит достоверное повышение содержания ТБГ по сравнению с контрольной группой беременных и составляет (276,3±16,4), (248,3±20,7) и (224,2±16,1) мкг/мл соответственно в 1, 2 и 3-й группах. К концу беременности при сроке 38–40 недель концентрация ТБГ в сыворотке крови опытных групп в отличие от контрольной группы не снижалась, а наоборот, достоверно повышалась, достигая (286,8±13,7), (258,7±11,3) и (249,3±18,2) мкг/мл (p<0,01) (табл. 1).

Сравнительная оценка показателей ТБГ, который является маркером плодовой части плаценты, показала, что наиболее неблагоприятными для прогноза развития ХГП являются повышение содержания ТБГ в 32–38 недель и дальнейший его рост в 39–40 недель в опытных группах вместо плавного падения, которое наблюдалось в контрольной группе.

Содержание ПАМГ в сыворотке крови повышалось с увеличением срока физиологиче-

ской беременности и постепенно снижалось перед родами (табл. 2).

Однако исходные данные достоверно превышали нормальные показатели (p<0,05) у беременных с ХГП легкой степени (1-я группа): в 17–20 недель уровень ПАМГ составлял (23,2±3,1) нг/мл при норме (16,6±1,5) нг/мл. Во 2-й группе беременных с ХГП уже к 17–20 неделям беременности были отмечены более высокие концентрации ПАМГ — (28,2±3,1) нг/мл (p<0,05). Необходимо отметить, что показатели во 2-й и 3-й группах существенно не различались между собой по уровню ПАМГ в аналогичные сроки беременности. Однако в отличие от контрольной группы беременных содержание ПАМГ в этих группах достоверно повышалось с ростом беременности и достигало максимального значения накануне родов. Причем максимальный уровень ПАМГ наблюдался в сроки беременности от 33 до 40 недель и достоверно повышался соответственно со степенью тяжести ХГП. Изучение показателей ПАМГ в динамике роста беременности может служить хорошим диагностическим критерием степени тяжести ХГП и прогностическим тестом развития ХГП.

Концентрация АМГФ в сыворотке крови при физиологической беременности максимальна в I триместре беременности (табл. 3).

Таблиця 2. Содержание плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина (ПАМГ) при физиологически протекающей беременности и при хронической гипоксии плода (ХГП), ( $M \pm t$ ) нг/мл

Срок беременности, нед	Физиологическая беременность, контрольная группа (n=60)	Группы беременных с ХГП		
		1-я (n=110)	2-я (n=78)	3-я (n=32)
17–20	16,6±1,5	23,2±3,1*	28,2±3,1*	32,2±1,1**
21–24	17,6±1,8	23,6±2,3*	36,1±2,2 <sup>#</sup>	40,1±2,5 <sup>#</sup>
25–28	18,2±1,1	23,9±2,1*	39,1±3,1 <sup>#</sup>	42,2±2,1 <sup>#</sup>
29–32	19,1±1,3	25,6±3,5 <sup>#</sup>	41,8±1,3 <sup>#</sup>	43,8±2,5 <sup>#</sup>
33–37	18,5±2,1	46,4±4,5 <sup>#</sup>	59,4±4,5 <sup>#</sup>	63,6±4,2 <sup>#</sup>
38–40	15,5±2,1	48,1±4,2 <sup>#</sup>	60,8±3,9 <sup>#</sup>	64,1±3,6 <sup>#</sup>

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

Таблиця 3. Содержание  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ) при физиологически протекающей беременности и при хронической гипоксии плода, ( $M \pm t$ ) нг/мл

Срок беременности, нед	Физиологическая беременность, контрольная группа (n=60)	Группы беременных с ХГП		
		1-я (n=110)	2-я (n=78)	3-я (n=32)
17–20	401,3±26,3	451,3±19,0**	491,4±21,4*	514,3±33,1**
21–24	322,7±21,9	377,4±21,3*	396,7±23,2*	469,6±31,3 <sup>#</sup>
25–28	235,5±23,1	277,6±17,2*	295,4±21,2**	339,6±23,3*
29–32	176,4±18,2	222,2±15,4*	241,6±16,1**	330,2±20,4*
33–37	84,3±22,6	131,9±19,4*	161,2±16,2*	207,4±16,3**

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,001$ .

В процессе развития физиологической беременности наблюдалось снижение уровня белка с (401,3±26,3) нг/мл (в 17–20 недель беременности) до (84,3±22,6) нг/мл (в 33–37 недель беременности). У беременных с ХГП концентрация АМГФ в сыворотке крови менялась в зависимости от степени выраженности гипоксии. Наблюдалось достоверное снижение содержания АМГФ в сыворотке крови в процессе роста и развития плодного яйца. Однако белоксинтезирующая функция плаценты реагировала на степень выраженности гипоксии путем повышения секреции АМГФ, по-видимому, в результате включения компенсаторных механизмов адаптации.

Так, при сроке беременности 29–32 недели содержание АМГФ в сыворотке крови значительно повышалось у всех беременных с ХГП соответственно степени выраженности гипоксии. У беременных с ХГП 1-й группы (легкая степень), по сравнению с контрольной группой, показатель АМГФ составлял (222,2±15,4) нг/мл ( $p < 0,05$ ), у беременных 2-й группы — (241,6±16,1) нг/мл ( $p < 0,01$ ) и у беременных 3-й группы — (330,2±20,4) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Такая же тенденция наблюдалась и в дальнейшем. В сроках беременности 33–37 недель содержание АМГФ в сыворотке крови по сравнению с контролем увеличивалось и составляло в 1-й группе (131,9±19,4) нг/мл ( $p < 0,05$ ), во 2-й — (161,2±16,2) нг/мл ( $p < 0,05$ ) и в 3-й — (207,4±16,3) нг/мл ( $p < 0,01$ ).

#### Список литературы

1. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М., 1987. 387 с.
2. Измаилов Т.З. Клинико-иммунологическая характеристика, терапия и профилактика позднего токсикоза беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1989. 289 с.
3. Федорова М.В., Калашикова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. М., 1986. 256 с.
4. Фролова О.Г., Токова З.З. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестозов: Тезисы 1-го Международного симпозиума. М., 1997: 23–24.
5. Rahaman J., Narayansingh G.V., Roopnarinesingh S. Fetal outcome among obese parturients. Int. J. Gynecol. Obstetr. 1990; 31, 3: 227–230.
6. Sibley C., Glazier J., D'Souza S. Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth. Experim. Physiology 1997; 82: 389–402.

#### Выводы

Оценка уровня  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности, являющегося маркером материнской части плаценты у женщин с хронической гипоксией плода, показала, что наиболее неблагоприятными для прогноза перинатальной патологии является повышение содержания  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности по сравнению с таковым в контрольной группе, что может свидетельствовать о нарушении естественного биологического барьера между кровью матери и плода.

Изменение уровней трофобластического  $\beta_1$ -глобулина, плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина и  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности у женщин с физиологической беременностью и с различной степенью хронической гипоксии плода оказалось разноплановым. Концентрации плацентарных белков были исходно достоверно изменены по сравнению с уровнями при физиологической беременности, причем выраженность отклонений уровней плацентарных белков зависела от длительности и тяжести хронической гипоксии плода. В связи с этим определение параметров трофобластического  $\beta_1$ -глобулина, плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина и  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности у беременных с хронической гипоксией плода целесообразно для ранней диагностики развития хронической гипоксии плода и установления степени ее тяжести.



**ПЛАЦЕНТАРНІ БІЛКИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПОКСІЇ ПЛОДУ***І.Ю. Кузьміна*

Вивчено вміст плацентарних білків у сироватці крові у 220 вагітних з хронічною гіпоксією плоду (ХГП) різної важкості, динаміку зміни концентрації білків «зони вагітності»: трофобластичного  $\beta_1$ -глобуліну (ТБГ), плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну (ПАМГ) і  $\alpha_2$ -мікроглобуліну фертильності (АМГФ). Виявлено, що найбільш несприятливим для прогнозу перинатальної патології є підвищення вмісту АМГФ у порівнянні з контрольною групою, що може свідчити про порушення природного біологічного бар'єра між кров'ю матері і плоду. Виразність відхилень рівнів плацентарних білків залежить також від тривалості та важкості ХГП.

*Ключові слова:* концентрація плацентарних білків, функція плаценти, патологія плоду.

**PLACENTAL PROTEINS IN SERUM OF BLOOD AT CHRONIC HYPOXIA OF FETUS***І.Ю. Кузьміна*

The study of the contents of placental proteins (PP) in serum of blood at 220 pregnant women with a chronic hypoxia of a fetus (CHF) of various gravity and dynamics of change concentration of proteins «regions of pregnancy»: trophoblastic  $\beta_1$ -globulin (TBG), placental  $\alpha_1$ -microglobulin (PAMG) and  $\alpha_2$ -microglobulin of a fecundity (AMGF). It was revealed, that most unfavorable for the forecast prenatal pathology is rising the contents AMGF in comparison with control bunch, that can testify to infringement of a natural biological barrier between a blood of the mother and fetus. The expressiveness of deflections of levels PP depends also on duration and gravity CHF.

*Key words:* concentration of placental proteines, function of placenta, pathology of fetus.

Поступила 06.08.2003

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИФЕРОНОТЕРАПИИ ПРИ МАТЕРИНСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЯХ

*О.В. Грищенко, И.В. Сорокина\*, С.В. Коровай, А.Э. Ткачев*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*\*Харьковский государственный медицинский университет*

Применение виферона при беременности, осложненной цитомегаловирусной и герпетической инфекциями, приводило к ее пролонгации, снижению риска рождения детей с тяжелыми неврологическими поражениями, пневмонией, пневмопатией. Лечение вифероном улучшало параметры плодово-плацентарного и плодового кровотоков, уменьшало поражение сосудистого русла плаценты. Виферон был более эффективен при герпетической инфекции, чем при цитомегаловирусной.

**Ключевые слова:** *беременность, виферон, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, доплерометрия, плацента, ультразвуковое исследование.*

В структуре материнско-плодовых инфекций (МПИ) цитомегаловирусная и герпетическая инфекции (ЦМВИ и ГВИ) занимают ведущее место [1, 2]. Цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ) широко распространены в человеческой популяции и способны пожизненно персистировать в организме человека. Во время беременности, сопровождающейся временной физиологической иммуносупрессией, данные вирусы могут активизироваться и вызвать генерализованную инфекцию. ГВИ являются причиной всего спектра антенатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, пороков, задержки и прекращения его развития, фетоплацентарной недостаточности, недонашивания беременности [3, 4].

Лечение ГВИ и ЦМВИ при беременности представляет крайне сложную задачу. До сих пор не разработаны стандарты лечения, не отработаны схемы терапии данных вирусных инфекций. При анализе современных методов лечения названных инфекций у беременных четко видно, насколько мал арсенал препаратов и насколько необходимо соизмерять риск лечения с риском рождения инфицированного ребенка [5]. Необходимо отметить, что на этапе планирования беременности и во время беременности подходы к лечению принципиально отличаются [6].

Интерфероны (ИФН) — постоянный и естественный компонент противоинфекционной защиты человека. Система ИФН направлена на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. ИФН ингибируют процессы транскрипции и трансляции, что обуславливает прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) или торможение размножения клеток (антипролиферативный эффект). Во II триместре бере-

менности развивается состояние рефрактерности или гипореактивности интерфероногенеза. При интерферонодефицитном состоянии организм не может адекватно контролировать распространение вирусной инфекции, что способствует ее персистенции и частой активации [7]. Наиболее частым нарушением интерферонового статуса при ГВИ является увеличение титров циркулирующего ИФН и одновременно глубокое подавление ИФН-продуцирующей способности иммунцитов [8]. При ЦМВИ положение усугубляется свойственной данному вирусу слабой индукцией ИФН. Отсутствие  $\alpha$ -ИФН в крови матери и в плаценте может обуславливать вертикальную трансмиссию вирусов, в то время как высокий уровень ИФН во время беременности предохраняет плод от фатальной внутриутробной вирусной инфекции [9].

В последние годы широкое применение при вирусных инфекциях у беременных получил виферон — препарат, в качестве действующего начала которого выбран человеческий рекомбинантный  $\alpha 2b$ -ИФН, а также мембраностабилизирующие препараты — антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферола ацетат и аскорбиновая кислота). Включение в состав виферона мембраностабилизирующих компонентов с антиоксидантной активностью позволило повысить противовирусную активность препарата в 10–14 раз [10].

Эффективность виферона при ГВИ составляет 88 %, при ЦМВИ — 86 % [11]. В доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных влиянию виферона на показатели доплерографии, УЗИ, а также на состояние последа при ЦМВИ и ГВИ у беременных. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния виферона на течение и исход беременности, а также на доплеро-

рометрические, эхографические и морфологические параметры фетоплацентарного комплекса при материнской ЦМВИ и ГВИ.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились беременные женщины, у которых в анамнезе отмечалось невынашивание беременности либо признаки фетоплацентарной недостаточности и МПИ в течение настоящей беременности. Во время обследования были выявлены женщины с моноинфекциями TORCH-группы — цитомегаловирусной и герпетической, которые были разделены на 4 группы по 32 чел. в каждой: беременные с верифицированной ЦМВИ (1а группа) не получали противовирусной терапии, беременные (1б группа) получали виферон по общепринятой схеме [12, 13], начиная с 28-й недели гестации. По такому же принципу были сформированы две группы беременных с бессимптомным течением ГВИ: беременным 2а группы виферонотерапия не проводилась, беременным 2б группы с 28-й недели виферон вводился интравагинально.

Комплексное исследование (ультразвуковое и доплерометрическое) выполнено на ультразвуковом приборе «Esaote S.p.A. AU4 IDEA» (Италия): ультразвуковое — по стандартной методике с оценкой фетометрических параметров и соответствия их сроку беременности, степени зрелости и эхографических особенностей плаценты, количества и качества околоплодных вод; доплерометрическое — с определением систолодиастолического отношения (СДО), индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), включало оценку плодово-плацентарного кровотока (ППК) и плодового кровотока (ПК), о которых судили по доплерометрическим индексам в артериях пуповины, и среднемозговой артерии плода. Ультразвуковое исследование проводилось в сроки 16–17, 24–25, 32–33 и 37–38 недель гестации, доплерометрическое — выполнялось с 24–25 недель беременности. Критериями патологического ППК являлись несоответствие систолодиастолического отношения, ИР, ПИ контрольным значениям, извращенная динамика данных показателей во время беременности, наличие низкого или отрицательного диастолического компонента в артериях пуповины. При оценке кровотока в среднемозговой артерии плода патологическим считали снижение сосудистой резистентности (признак централизации кровообращения), а нормализацию показателей ПК на фоне критического снижения кровотока в артериях пуповины — как эффект «вторичной нормализации», свидетельствующий о критическом состоянии плода [14].

**Результаты и их обсуждение.** Процент акушерской патологии в 1а и 1б группах был

сопоставим. Так, угроза прерывания беременности в I триместре составила 25 и 40,6 % соответственно, во II триместре — 43,8 % в обеих группах, угроза преждевременных родов — 25 и 21,9 % соответственно. Преждевременные роды произошли у 8 женщин (25 %) 1а группы и у одной беременной (3,1 %) 1б группы. Процесс родов характеризовался преждевременным излитием околоплодных вод у 21,9 % обследованных 1а группы и у 18,8 % — 1б группы, ранним излитием — у 21,9 % в каждой группе. Оперативное родоразрешение потребовалось с равной частотой (31,2 %). Достаточно высоким был процент внутриутробной гипоксии плода — в 31,2 и 28,4 % соответственно.

Внутриутробная ЦМВИ была диагностирована у 4 детей 1а группы и у одного — 1б группы. Новорожденные с ЦМВИ из 1а группы имели по 3–4 патологических синдрома, причем преобладала неврологическая симптоматика (пре- и перинатальное ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, менингоэнцефалит, кисты головного мозга), у трех детей отмечалась внутриутробная пневмония. У одного ребенка 1б группы при положительной ПЦР (моча) не было признаков поражения внутренних органов.

Рождение здоровых детей в 1а группе зафиксировано у 5 женщин (15,6 %), в группе 1б — у 13 (40,6 %).

В 2а и 2б группах также был достаточно высокий процент акушерской патологии. Так, угроза прерывания беременности в I триместре составила 28,4 и 21,9 %, во II триместре — 37,5 и 40,6 %, угроза преждевременных родов — 25 и 28,4 % соответственно. Вместе с тем преждевременные роды значительно чаще отмечались в 2а группе — в 21,9 % против 3,1 % в 2б группе. Преждевременное и раннее излитие околоплодных вод одинаково часто отмечалось в данных группах. Оперативное родоразрешение было проведено 11 беременным 2а группы и 9 — 2б группы. Внутриутробная гипоксия плода наблюдалась в 40,6 и 21,9 % случаев соответственно. В 2а группе зафиксирован один случай врожденного герпеса; в группе женщин, получавших виферон, рождение детей с герпесом отмечено не было. Если в 2б группе здоровым родился 21 ребенок (65,6 %), то в 2а группе таких детей было существенно меньше — 10 новорожденных (31,2 %). Наиболее часто у детей 2а группы отмечались пре- и перинатальное ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, отек мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния, особенно у недоношенных новорожденных.

Таким образом, виферонотерапия в клиническом плане оказалась более эффективной при ГВИ, чем при ЦМВИ. Необходимо отме-

тять, что назначение виферона в случаях материнской ЦМВИ не предотвращало рождения детей с врожденной ЦМВИ, однако значительно улучшало исход беременности, уменьшая риск преждевременных родов, а также способствовало рождению большего процента здоровых детей. Что касается виферонотерапии при ГВИ, то, не влияя существенно на процент акушерской патологии, лечение вифероном сопровождалось не только уменьшением риска недонашивания беременности, но и существенным улучшением показателей состояния новорожденных.

При исследовании ППК и ПК в 24–25 недель гестации не было выявлено статистически значимых различий между показателями сосудистого сопротивления в артерии пуповины и среднемозговой артерии между 1а и 1б, 2а и 2б группами. Однако уже в сроки 32–33 недели беременности в 1а группе отмечалось достаточно значимое снижение диастолического компонента в артерии пуповины, вследствие чего систоладиастолическое отношение превысило 3,8, соответственно возросли индексы резистентности и пульсационный. У двух беременных диастолический кровоток в артерии пуповины отсутствовал. У четырех беременных с нарушением ППК отмечался эффект централизации кровообращения со снижением сосудистой резистентности в среднемозговой артерии плода. В 1б группе у трех беременных отмечалось изолированное нарушение ППК и в одном случае — снижение сосудистой резистентности в среднемозговой артерии. В 2а группе реже, чем при ЦМВИ, наблюдались нарушения ППК в эти сроки беременности. Так, изолированное нарушение ППК отмечалось у 3 беременных, нарушение ППК и ПК — у 2 беременных. Виферонотерапия в 2б группе оказывала достаточное позитивное действие на состояние ППК и ПК — в данной группе беременных эффекта централизации кровообращения у плодов не фиксировалось, изолированное нарушение ППК отмечалось у 1 женщины.

До 37–38 недель беременность доносили 24 женщины 1а группы, 31 — 1б группы. У 18 женщин 1а группы и 26 женщин 1б группы показатели ППК и ПК соответствовали контрольным параметрам. В то же время в 1а группе в 4 случаях в артерии пуповины фиксировалось значительное возрастание сосудистой резистентности со снижением или нулевыми значениями диастолического кровотока. Централизация кровообращения плода с резким увеличением диастолического кровотока отмечалась в двух случаях. У одной беременной с наличием антиЦМВ-IgM выявилась нормализация индексов резистентности в среднемозговой артерии при критическом снижении кровотока в артерии пуповины, что было рас-

ценено как «вторичная нормализация», характеризующая критическое состояние мозгового кровообращения, и послужило показанием к срочному родоразрешению. В 1б группе в данные сроки гестации отмечалось изолированное нарушение ППК у четырех женщин, у одной — сочетанное нарушение ППК и ПК.

Из 25 женщин 2а группы, доносивших беременность до 37–38 недель, изолированное нарушение ППК фиксировалось у трех беременных, признаки централизации кровообращения плода — у одной. Что касается беременных 2б группы, то только в двух случаях отмечалось изолированное нарушение ППК.

При анализе состояния ППК и ПК в обследованных группах была выявлена достаточно тесная корреляционная связь между нарушениями их параметров и наличием у новорожденных синдрома ЗВУР, что согласуется с данными других исследователей [15, 16]. Так, асимметричная форма ЗВУР I степени с отставанием фетометрических показателей от гестационной нормы на 2 недели была выявлена у 6 беременных 1а группы, у 5 — 1б группы, у 6 — 2а группы и у 2 — 2б группы. ЗВУР II степени была зафиксирована только у беременных в 1а и 2а группах (по два случая). У одной женщины 1а группы зафиксировано рождение ребенка с III степенью ЗВУР.

При анализе полученных данных выявлена наиболее значимая эффективность виферонотерапии в группе материнской герпетической инфекции. Так, рождение здоровых детей в этой группе отмечено у 21 женщины, в то время как в 1б группе здоровые дети родились у 13 женщин. Эффективность виферонотерапии заключалась также в значительном снижении случаев рождения детей с тяжелой неврологической патологией и пневмониями, особенно во 2б группе.

В то же время эффективность виферонотерапии при материнской ЦМВИ была неожиданно ниже, чем при ГВИ. В какой-то степени это можно объяснить свойствами ЦМВ, отличными от свойств ВПГ, в частности, слабой способностью вирусов индуцировать интерферонообразование. Тем не менее, назначение виферона при ЦМВИ является достаточно оправданным, исходя из полученных клинических результатов.

При изучении особенностей структурных изменений последов при ЦМВИ и ГВИ в группах обследованных были выявлены различия, позволяющие объяснить некоторые аспекты клинической эффективности виферона.

Наибольшие изменения при ЦМВИ касались ворсинчатого хориона. Удельный вес межворсинчатых пространств значительно уменьшался в основном за счет увеличения количества межворсинчатого фибриноида,

который, располагаясь на поверхности, приводил к замуровыванию и в ряде случаев к некрозу ворсин. Этот феномен при ЦМВИ доходил до спадения межворсинчатых пространств в случае рождения недоношенных детей. Кроме того, в 1а группе плацент и в меньшей степени в 1б группе обнаруживалось присутствие плодового фибриноида. Если наличие материнского фибриноида встречается в норме, то плодовой фибриноид однозначно относится к патологическим состояниям и является своеобразным маркером поражения ворсин [17]. В 1б группе по сравнению с 1а группой отек и набухание эндотелия ворсин были менее выраженными, фиксировалась менее выраженная редукция сосудистого русла, значительное количество гиперваскуляризованных ворсин, наряду с наличием бессосудистых ворсин и ворсин с малым содержанием капилляров. К значительно меньшей редукции сосудистого русла приводило не только уменьшение дистрофических изменений в эндотелии сосудов, но и достаточно редко встречающийся фибриноидный некроз сосудов, меньшее суммарное количество ишемических инфарктов и кровоизлияний. Таким образом, виферонотерапии соответствовало менее выраженное поражение тех структур плаценты, которые обеспечивают барьерную и транспортную функции органа.

Для плацент 2а группы было характерно распространённое поражение стенок сосудов ворсинчатого хориона. В сосудах ворсин крупного и мелкого калибра выявлены пролиферация эндотелиоцитов, частичная их десквамация с сужением и облитерацией их просвета. Нередко выявлялся очаговый эндovasкулит с лимфоидно-макрофагальными инфильтрата-

ми, сопровождающийся некрозом эндотелиальной выстилки и формированием тромбов. В целом для этой группы была характерна значительная редукция сосудистого русла. В группе 2б компенсаторно-приспособительные процессы были более выражены, чем в группе 2а. Это выражалось в значительной гиперваскуляризации терминальных ворсин, низком коэффициенте их плотности, отражающем наличие большого объема материнской крови в интервиллезном пространстве к моменту родов [18]. Кроме того, в данной группе реже отмечались кровоизлияния и очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве. Именно состояние последов в группе 2б в значительной степени обуславливало рождение достаточного количества здоровых детей.

### Выводы

1. Виферонотерапия при материнских вирусных инфекциях оказывает достаточный клинический эффект, что выражается в пролонгации беременности, меньшем риске задержки внутриутробного развития плода, а также рождении детей с меньшим процентом тяжелых неврологических поражений, пневмоний, пневмопатий и др.

2. Допплерометрия и УЗИ позволяют контролировать эффективность проводимой терапии и в ряде случаев определять дальнейшую акушерскую тактику.

3. Виферонотерапии соответствует менее выраженное поражение плаценты и, прежде всего, сосудистого русла, что обуславливает достаточное кровоснабжение плода.

4. Проведение виферонотерапии более эффективно при материнской герпетической, чем при цитомегаловирусной инфекции.

### Список литературы

1. Baker D.A. Issues and management of herpes in pregnancy. *Int. J. Fertil. Women Med.* 2002; 47, 3: 129–139.
2. Цхай В.Б., Прахин Е.И., Даценко А.В., Ульянова И.О. Особенности перинатального периода при внутриутробном инфицировании. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2002; 6: 14–17.
3. Островская О.В., Козут Е.П., Сысолетина И.П. и др. Пренатальная диагностика цитомегаловирусной инфекции. *Клин. лабор. диагностика* 2001; 2: 20–23.
4. Толкач С.Н. Герпетическая инфекция и ее влияние на течение беременности и состояние новорожденного. *Doctor* 2000; 7: 30–34.
5. Никонов А., Асцатурова О. Генитальный герпес и беременность. *Врач* 2002; 8: 7–9.
6. Лубяная С.С. Алгоритм ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и генитальной вирусной инфекцией. *Репродуктивное здоровье женщины* 2002; 4: 24–30.
7. Мирзоян Ж.В. Состояние системы интерферона при генитальной герпетической инфекции. *Акуш. и гинекол.* 2001; 4: 15–17.
8. Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Семенова Т.Б., Ильенко Л.И. Герпетическая инфекция в акушерстве и перинатологии: Метод. пособие; Под ред. В.Н. Серова. М., 1999. 27 с.
9. Zdravkovic M., Knudsen H.J., Liu X. et al. High interferon alpha levels in placenta, maternal, and cord blood suggest a protective effect against intrauterine herpes simplex virus infection. *J. Med. Virol.* 1997; 51, 3: 210–213.
10. Малиновская В.В. Система интерферона и ее роль в противоинфекционной защите плода и новорожденного. *Мат. III съезда Рос. ассоц. специалистов перинатальной медицины «Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного».* М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000: 71–72.



11. Виферон: Руководство для врачей; Под ред. В.В. Малиновской. М.: ИНКО-ТНК, 1998. 43 с.
12. Чайка В.К., Демина Т.Н. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения; Под ред. Т.Н. Деминой. 2-е изд. Севастополь: Вебер, 2003. 261 с.
13. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Акушерская тактика у пациенток с герпетической инфекцией. Акуш. и гинекол. 2001; 4: 56–59.
14. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Видар, 2000. 112 с.
15. Титченко Л.И., Власова Е.Е., Чечнева М.А. Значение комплексного доплерометрического изучения маточно-плодово-плацентарного кровообращения в оценке внутриутробного состояния плода. Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов 2000; 1: 18–21.
16. Soregaroli M., Bonera R., Danti L. et al. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth restricted fetuses. J. Matern. Neonatal Med. 2002; 11, 3: 199–203.
17. Ефремов С.Н., Майсурадзе Л.Г., Пуликов А.С., Данилов А.А. Состояние плаценты при цитомегаловирусной и герпетической инфекциях. Вестн. перинатол., акуш. и гинекол. Красноярск, 2000; 7: 42–46.
18. Бубнова Н.И., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Морфология последа при генитальной герпетической инфекции. Акуш. и гинекол. 2001; 6: 24–27.

#### **ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІФЕРОНОТЕРАПІЇ ПРИ МАТЕРИНСЬКІЙ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНІЙ ТА ГЕРПЕТИЧНІЙ ІНФЕКЦІЯХ**

**О.В. Грищенко, І.В. Сорокіна, С.В. Коровай, А.Е. Ткачов**

Використання віферону при вагітності, ускладненій цитомегаловірусною та герпетичною інфекціями, приводило до її пролонгації, зниження ризику народження дітей з важкими неврологічними ураженнями, пневмонією, пневмопатією. Лікування віфероном поліпшувало параметри плодово-плацентарного та плодового кровотоку, зменшувало ураження судинного русла плаценти. Віферон був більш ефективним при герпетичній інфекції, ніж при цитомегаловірусній.

**Ключові слова:** вагітність, віферон, цитомегаловірусна та герпетична інфекції, доплерометрія, плацента, ультразвукове дослідження.

#### **EFFECTIVENESS VIFERON-THERAPY IN MATERNAL CYTOMEGALOVIRUS AND HERPETIC INFECTIONS**

**O.V. Grishenko, I.V. Sorokina, S.V. Korovai, A.E. Tkachev**

Use of viferon in pregnancy complicated with cytomegalovirus and herpetic infections leads to its prolongation, reduction of risk infant birth with grave neurological lesions, pneumonia, pneumopathy. Viferon-therapy improves parameters of fetal-placental and fetal blood flow, decreases lesion of placenta bloodstream. Viferon was more effective in herpetic infections.

**Key words:** pregnancy, viferon, cytomegalovirus and herpetic infections, doppler, placenta, ultrasound research.

Поступила 28.10.2003

## СТРАТЕГИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С МАСТОПАТИЕЙ В ПЕРИМENOПАЗУЗЕ

*В.И. Грищенко, Ю.А. Дубоссарская*

*Харьковский государственный медицинский университет  
Днепропетровский медицинский институт народной медицины*

Изучена частота встречаемости мастопатии у 135 больных с гинекологической патологией в перименопаузе и предложены диагностический алгоритм и лечебная тактика для снижения частоты визуальной формы рака молочных желез. Доказано, что комплексная терапия у женщин с доброкачественными дисплазиями молочных желез, состоящая из системной энзимотерапии, витаминно-минеральных комплексов и заместительной гормональной терапии, должна быть строго индивидуальной и контролируемой параметрами гормонального гомеостаза.

**Ключевые слова:** молочная железа, гормональный гомеостаз, лейомиома матки.

По определению ВОЗ, мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь с широким разнообразием пролиферативных изменений в тканях молочной железы и патологическим соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов [1]. Несмотря на большое количество публикаций [2, 3], продолжается обсуждение не только оптимальной классификации мастопатии, но и роли сопутствующих факторов риска, а также заместительной гормональной терапии в возникновении рака молочной железы [4, 5], что делает данную проблему чрезвычайно актуальной. ВОЗ отмечает, что рак молочной железы относится к наиболее часто встречаемым опухолям человека и становится главной причиной смерти женщин в возрасте 45–55 лет. Уже в 1991 г. он занял лидирующую позицию, опередив рак желудка и шейки матки, и составил 36,5 случая на 100 000 населения [6]. Риск развития рака на фоне доброкачественной дисплазии (мастопатии) развивается в 7–14 раз чаще, а при локализованных формах с явлениями пролиферации в 25–30 раз чаще, чем при других патологических состояниях молочных желез [1].

В последние годы получены неоспоримые доказательства того, что молочная железа относится к репродуктивной системе, является органом-мишенью для стероидных гормонов яичников, коры надпочечников, пептидных гормонов гипофиза, особенно пролактина, щитовидной железы, при этом жировая ткань молочной железы содержит много рецепторов к эстрогенам и гораздо меньше рецепторов к прогестерону. Считается, что активность рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса: в неизменной ткани молочных желез рецепторов столь мало, что их трудно определить, при доброкачественных дисплазиях ко-

личество рецепторов к эстрадиолу и прогестерону повышено [7].

Целью данного исследования было уточнение связи мастопатии с гинекологической патологией у женщин в перименопаузе для разработки оптимальной лечебной тактики, включая при возможности заместительную гормональную терапию, для профилактики визуальной формы рака молочных желез.

**Материал и методы.** Обследовано 135 пациенток с мастопатией в возрасте 49–56 лет, которые были осмотрены врачом хирургом-маммологом в онкологическом диспансере для исключения рака молочных желез. В диагностический алгоритм, кроме традиционного общеклинического обследования, принятого в современной клинике, включающего осмотр и мануальное исследование молочных желез, УЗИ-диагностику, инфракрасную компьютерную термографию, маммографию, прицельную пункционную биопсию, входило определение гормонов: лютропина (ЛТ), фоллиотропина (ФТ), пролактина (ПЛ), эстрадиола ( $E_2$ ), прогестерона (Р), кортизола (F), тестостерона (Т), тиреоидных ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТСГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов, методом радиоиммунного анализа с помощью стандартных, коммерческих наборов (Беларусь, Чехия).

Обязательным считали проведение УЗИ гениталий, печени, почек, щитовидной железы, углубленного анализа биохимических маркеров, свидетельствующих о функции гепатобилиарной системы, поскольку общеизвестно, что в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов, а поддержание постоянного уровня гормонов в периферической крови обусловлено их энтерогепатическим обменом. На общность дисгормональной природы мастопатии и ряда гинекологической патологии ука-

звали многие авторы, поэтому особенно тщательно изучали генеалогический, перинатальный, соматический, гинекологический и акушерский анамнез обследуемого контингента пациентов [4, 8]. Учитывая методологию мета-анализа о риске развития рака молочной железы при использовании заместительной гормональной терапии, которую применяли Р. Kenemans и F. Scheele [1], уделяли особое внимание вероятностным факторам развития рака молочной железы: у 27 (19,9 %) пациенток была наследственная предрасположенность по женской линии (генетические факторы), у 49 (36,2 %) женщин возраст начала менструаций был поздним (старше 14 лет), возраст первых родов у 21 (15,5 %) был после (28,1±3,6) лет, у 19 (14,0 %) тип менопаузы хирургический, у 12 (8,8 %) в анамнезе определялось первичное или вторичное бесплодие, причем у 9 (6,6 %) — индуцированная беременность в анамнезе, что определяло группу репродуктивных факторов. К экзогенным факторам риска было отнесено применение оральных контрацептивов (ОК) у 21 (15,5 %) пациентки, хотя имеются разноречивые данные: на основании одних эпидемиологических исследований [6] доказано, что ОК снижают частоту мастопатии и рака молочной железы, в других исследованиях не исключается, что длительный прием комбинированных ОК повышает риск развития рака молочной железы [3]. Курение имело место у 29 (21,4 %) женщин, более 10 сигарет в день; умеренный прием алкоголя отмечали 17 (12,58 %) пациенток.

Заболевания гепатобилиарного комплекса (дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу, хронический гепатохолестит) были определены у 37,5 % больных, возможно, именно они инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени, что необходимо учитывать, решая вопрос о назначении заместительной гормональной терапии.

Индекс массы тела (индекс Кетле) определяли путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат. При нормальной массе тела у 62 (45,8 %) больных индекс Кетле был (18,3±5,7). Избыточная масса тела определена у 37 (27,38 %) пациенток с индексом Кетле (24,2±2,3), у 26 (19,24 %) выявлено ожирение (индекс Кетле 31,8±2,9).

У 52,7 % больных были указания на перенесенные воспалительные заболевания гениталий, которые носили преимущественно хронический, рецидивирующий характер. У 31,6 % женщин был диагностирован генитальный эндометриоз (матки и ее придатков).

Лейомиома матки бессимптомная выявлена у 25,7 % больных. Если у больных с генитальным эндометриозом патологические изменения молочных желез были выявлены в 67,9 % случаев и носили характер гормональных гиперплазий, то у больных с лейомиомой матки патология молочных желез определена в 81,5 % случаев, причем гиперпластические процессы были представлены диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (71,0 %), фиброаденомами (11,3 %), кистами (9,2 %).

У женщин с хирургической менопаузой (n=19), синдромом тотальной овариэктомии и синдромом тотальной гистерэктомии только в 7 % случаев был выявлен диффузный фиброаденоз молочных желез, что согласуется с мнением авторов [1, 4], свидетельствующих, что ранняя кастрация женщин снижает риск развития рака молочной железы, который у женщин с удаленными яичниками в возрасте до 40 лет снижен на 47 % по сравнению с женщинами с естественной менопаузой в 46–55 лет.

После комплексного обследования тематических больных совместно с врачом-хирургом-маммологом была определена следующая патология молочных желез: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ДФКМ) с преобладанием железистого компонента (аденоз) у 74 (54,7 %), ДФКМ с преобладанием кистозного компонента у 21 (15,5 %) больной, ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента у 17 (12,58 %), узловая фиброзно-кистозная мастопатия — у 23 (17,02 %). Наиболее диагностически значимой является эхография (УЗИ) молочных желез при дифференцировке кистозных и солидных новообразований, при этом маммография, несмотря на воздействующее ионизирующее излучение на пациентку и персонал, является наиболее информативным методом дифференциальной диагностики при подозрении на опухоль, с последующей прицельной пункционной биопсией.

Исследование гормонов выявило, что у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез имеют место нарушения ритма и повышение уровня ФТ до (15,6±1,7) МЕ/л и ЛТ до (12,7±1,9) МЕ/л. Уровень ПЛ (704,0±38,9) мМЕ/л был определен у 87,4 % больных, и только у 12,6 % уровень ПЛ колебался в пределах популяционной нормы. В настоящее время трудно сделать какое-то конкретное заключение о влиянии ПЛ на развитие мастопатии, но известно, что повышенный его уровень даже при относительной гиперэстрогении является фактором высокого риска развития рака молочной железы.

Уровень  $E_2$  был повышенным у 41,3 % больных — (7,36±2,18) нмоль/л, у остальных 58,7 % — сниженным до (0,97±0,25) нмоль/л. Снижение Р до (1,42±0,57) нмоль/л определе-

но у всего контингента женщин, хотя известно, что прогестерон вызывает развитие железистой ткани, стимулирует рост эпителиальных клеток, увеличение числа альвеол и долек молочной железы. Вместе с пролактином прогестерон оказывает потенцирующее, стимулирующее рост эпителия действие [1].

У больных с ФКМ уровень Т достиг  $(4,92 \pm 1,75)$  нмоль/л, F —  $(548,46 \pm 29,52)$  нмоль/л. Роль надпочечниковых гормонов в генезе мастопатии изучена недостаточно, хотя ряд работ свидетельствует, что андрогены надпочечников способны влиять на гормонально зависимые ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами [3, 5]. При изучении уровня тиреоидных гормонов ( $T_3$ ,  $T_4$ ) выявлена гипофункция щитовидной железы у 37,2 % больных. У 29,5 % пациенток была выявлена гиперплазия щитовидной железы, уровень  $T_3$  равен  $(2,78 \pm 0,16)$  нмоль/л,  $T_4$  —  $(62,93 \pm 4,26)$  нмоль/л и ТТГ —  $(4,20 \pm 0,16)$  мкг/мл.

Отклонение от физиологической секреции тиреоидных гормонов у 66,7 % больных мастопатией могло способствовать прогрессированию нарушения гистогенеза гормонально зависимых структур и формированию лейомиомы матки, генитального эндометриоза, что наблюдалось у данного контингента. То, что у большинства больных мастопатией обнаружены различные изменения половой системы, с одной стороны, ограничило показания к заместительной гормональной терапии, с другой стороны — заставило прислушаться к мнению тех исследователей, которые доказали, что положительное системное влияние такой терапии значительно превышает потенциальный риск развития рака молочной железы [2, 6].

### Список литературы

1. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. МИА. А. 2001: 288–327.
2. Летягин В.П. Мастопатия. Рос. мед. журн. 2000; 8, 11: 13–17.
3. Dupont W.D., Page D.Z. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. Arch. Intern. Med. 1997; 151: 67–72.
4. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993. 47 с.
5. Диспансеризація жінок із доброякісними захворюваннями молочної залози: Методичні рекомендації. К., 1999. 31 с.
6. Хасханова Л.Х., Пыддубный М.И., Гуриев Т.Д. Мастопатия и гинекологические заболевания. Акуш. и гинекол. 1998; 7: 57–61.
7. Birkhauser M.N. Hormone replacement therapy and breast cancer risk revisited in 1997. J. Menopause Review 1997; 3: 35–47.
8. Ross D. Risk of hormone replacement therapy. Parthenon Publiship Group. London, 1996: 133–147.

### СТРАТЕГІЯ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК З МАСТОПАТІЄЮ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

**В.І. Грищенко, Ю.О. Дубоссарська**

Вивчено частоту виникнення мастопатії у 135 хворих з гінекологічною патологією в перименопаузі та запропоновано діагностичний алгоритм і лікувальну тактику для зниження частоти візуальної форми раку молочних залоз. Доведено, що комплексна терапія у жінок з доброякісними дисплазіями

На основе тщательного диспансерного наблюдения больных с мастопатией, у которых возможно определение онкомаркеров иммуноферментным методом, было проведено следующее лечение: гипокалорийная диета при ожирении, на фоне приема витаминно-минеральных комплексов, иммуномодуляторов, системной энзимотерапии (вобэнзима, вобемугоса). У больных с ДФКМ и лейомиомой матки, эндометриозом, особенно на фоне изменений гепатобилиарного комплекса, применяли комбинированную заместительную гормональную терапию, включающую эстрогены (эстрогель накожно) и утрожестан по 200 мг один раз в сутки каждые 12 дней месяца в непрерывном режиме. Узловатая ФКМ явилась противопоказанием для такой терапии, и больные направлялись в специализированные центры для решения вопроса о назначении тамоксифена или ралоксифена. Ни у одной пациентки в течение года наблюдения не было отмечено ухудшения состояния, роста лейомиомы матки, распространения эндометриоза, тиреоидной дисфункции. Маммография не выявила ухудшения рентгенологической картины молочных желез, развития онкологического процесса в молочных железах.

### Выводы

1. Комплексная терапия у женщин с доброкачественными дисплазиями молочных желез состоит из системной энзимотерапии, витаминно-минеральных комплексов и заместительной гормональной терапии.
2. Поскольку факторы риска и перехода мастопатии в онкопатологию молочных желез до конца не изучены, необходимо продолжить данное исследование на междисциплинарном уровне.

молочних залоз, яка включає системну ензимотерапію, вітамінно-мінеральні комплекси та замісну гормональну терапію, повинна бути тільки індивідуальною та контрольованою параметрами гормонального гомеостазу.

**Ключові слова:** молочна залоза, гормональний гомеостаз, лейоміома матки.

#### STRATEGY OF HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AMONG WOMEN WITH MASTOPATHY IN PERIMENOPAUSE

*V.I. Gryshenko, Yu.A. Doubossarskaja*

It was looked through topics of frequency of cases of mastopathy among 135 women with gynecological pathology in perimenopause and proposed diagnostical algorithm and medical tactic to decrease visual forms of mammal cancer. It was proven that complex therapy vitamins and minerals with hormonal replacement therapy must be absolutely individual and control parameters of hormonal homeostasis.

**Key words:** mammal gland, hormonal homeostasis, leiomyoma of uterus.

*Поступила 26.03.2003*



## ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНА І ГІНЕКОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ У ЖІНОК, РОЗРОДЖЕНИХ КЕСАРЕВИМ РОЗТИНОМ

*Л.М. Вакалюк*

*Івано-Франківська державна медична академія*

Проаналізовано результати 250 операцій кесаревого розтину. Отримані дані свідчать про значний відсоток екстрагенітальної та гінекологічної захворюваності у жінок, розроджених абдомінальним шляхом. Поєднана неакушерська патологія є несприятливим преморбідним фоном для розвитку післяопераційних ускладнень.

**Ключові слова:** кесарів розтин, соматичне захворювання.

Кесарів розтин є невід'ємною частиною акушерської науки та практики. Тепер і в нашій країні спостерігається прагнення розширювати показання до абдомінального розродження з метою зменшення несприятливих наслідків для матері і дитини [1]. Однак слід зазначити, що лібералізація показів до операції з ціллю поліпшення перинатальних показників виправдана тільки до певної межі. Відповідно до рекомендації ВООЗ оптимальна частота кесаревого розтину має становити не більше 10 % [2]. Загальновідомо, що ризик ускладнень для матері при абдомінальному розродженні зростає у 10–26 разів [3, 4]. Екстрагенітальні захворювання у вагітних є основною причиною материнської і перинатальної патології та смертності [5–7]. У 2,5 рази частіше зустрічаються ускладнення після кесаревого розтину на фоні гінекологічної та соматичної патології [8]. У зв'язку зі сказаним прогнозування, діагностика і профілактика післяопераційних наслідків сьогодні набуває все більшого значення [3, 9].

Метою даної роботи було вивчення екстрагенітальної та гінекологічної захворюваності у жінок, розроджених кесаревим розтином.

**Матеріал і методи.** Проведено клініко-статистичний аналіз 250 операцій кесаревого розтину. Основну групу склали 200 вагітних: 100 з повноцінним рубцем на матці — 1-ша група, 100 з неповноцінним — 2-га група; у контрольну групу увійшли 50 вагітних, вперше розроджених абдомінальним шляхом. Віковий склад обстежених: до 20 років — 21 жінка; 21–25 років — 71; 26–30 років — 93 і старше 31 року — 65 вагітних. В основній групі переважали пацієнтки віком 26–30 років (41,5 %), у контрольній — від 21 до 25 років (52 %). Жінок після 31 року в основній групі було на 20 % більше, ніж у контролі. У віці за 26 років прооперовано у 1-й групі 68 %; у 2-й — 75 %; у контрольній — 30 %. За характером соціальної зайнятості жінки розподілилися так:

82,4 % займалися активною трудовою діяльністю; 4 % навчалися в середніх і вищих навчальних закладах; 11,6 % вели домашнє господарство.

Були використані клініко-функціональні й загальні клінічні методи дослідження. У динаміці робили розгорнуті аналізи крові, сечі і бактеріологічне обстеження. Повноцінність рубця на матці визначали доопераційно на основі комплексного обстеження (клінічні дані, УЗД, доплерометрія, кардіотокографія, біопротиль тощо), отримані результати верифікували із висновками патоморфологічного дослідження біоптатів матки.

**Результати та їх обговорення.** Плановий кесарів розтин проведено у 76,8 % жінок (1-ша група — 77 %; 2-га — 84 %; контрольна — 62 %), ургентний — у 23,2 %. З усіх породіль, які мали післяопераційні ускладнення, на долю ургентного розродження припадало 59,2 %. Як показали наші дослідження, у структурі показань до першої операції переважали показання з боку матері — 76,5 % жінок, а з боку плоду їх було 23,5 %. Ведуче місце серед показань займали аномалії родових сил (22,5 %) і утробна гіпоксія плоду (20,5 %). Значної різниці між цими показниками в межах основної групи не встановлено.

При інтерпретації результатів вивчення захворюваності виникали певні утруднення, зумовлені тим, що нерідко у однієї жінки мало місце поєднання кількох різних захворювань. Поряд з цим аналіз соматичної захворюваності обстежених вагітних (в анамнезі) показує, що число перенесених екстрагенітальних захворювань у розрахунку на одну жінку складало 2,04 (1-ша група — 1,85 %; 2-га — 2,49 %; контрольна — 1,52 %), таблиця. Число соматичної патології у вагітних основної групи в загальному становило 2,17. У той же час цей показник у жінок 1-ї групи був на 0,64 менший від аналогічного у пацієнток 2-ї групи, а у вперше оперованих — на 0,65 нижчий

## Екстрагенітальна і гінекологічна захворюваність у жінок

Захворювання	Кількість випадків, абс. ч. (%)				
	основна група			контрольна група (n=50)	всього (n=250)
	1-ша (n=100)	2-га (n=100)	всього (n=200)		
<b>Екстрагенітальні</b>					
Дитячі інфекційні	34 (34)	48 (48)	82 (41)	14 (28)	96 (3,8)
Простудні	51 (51)	63 (63)	14 (57)	19 (38)	133 (53,2)
Органів дихання	10 (10)	13 (13)	23 (11,5)	5 (10)	28 (1,1,2)
Інфекційний гепатит	13 (13)	17 (17)	30 (15)	4 (8)	34 (13,6)
Нирок і сечовидільної системи	17 (17)	26 (26)	43 (21,5)	8 (16)	51 (20,4)
Шлунково-кишкового тракту	11 (11)	19 (19)	30 (15)	3 (6)	33 (13,2)
Серцево-судинні	14 (14)	16 (16)	30 (15)	7 (14)	37 (14,8)
Ендокринних органів	7 (7)	9 (9)	16 (8)	3 (6)	19 (7,6)
Цукровий діабет	5 (5)	7 (7)	12 (6)	2 (4)	14 (5,6)
Інші	23 (23)	31 (31)	54 (27)	11 (22)	65 (26)
Всього	185	249	434	76	510
Число захворювань у розрахунку на одну жінку	1,85	2,49	2,17	1,52	2,04
<b>Гінекологічні</b>					
Хронічний аднексит	22 (22)	24 (24)	46 (23)	9 (18)	55 (22)
Кольпіт	13 (13)	12 (12)	25 (12,5)	5 (10)	30 (12)
Ерозія шийки матки	19 (19)	23 (23)	42 (21)	11 (22)	53 (21,2)
Фіброміома матки	9 (9)	10 (10)	19 (9,5)	6 (12)	25 (10)
Безпліддя первинне	6 (6)	9 (9)	15 (7,5)	4 (8)	19 (7,6)
Безпліддя вторинне	1 (1)	3 (3)	4 (2)	0	4 (1,6)
Всього	70	81	151	35	186
Число захворювань у розрахунку на одну жінку	0,70	0,81	0,76	0,70	0,74
Всього	255	330	585	111	696
Число захворювань у розрахунку на одну жінку	2,55	3,30	2,93	2,22	2,78

від такого в усіх вагітних основної групи. Отримані дані свідчать, що у всіх обстежених жінок найчастіше діагностувалися простудні захворювання (53,2 %); хвороби нирок і сечовидільної системи (20,4 %); серцево-судинна патологія (14,8 %). Серед хворих основної і контрольної груп вказані хвороби також переважали. У пацієток 2-ї групи ці захворювання діагностувалися частіше відповідно на 12–9–2 %, ніж у вагітних 1-ї, і на 25–10–2 %, ніж у вагітних контрольної групи. У порівнянні з контролем жінки 1-ї групи частіше мали простудні захворювання (в 1,3 разів), хвороби нирок і сечовидільної системи (в 1,1 разів). Відсоток серцево-судинних захворювань в обох групах однаковий. Отримані нами дані про значну долю екстрагенітальної патології

у оперованих жінок знаходять підтвердження в роботах [3, 5, 7].

Серед усіх обстежених вагітних число перенесених гінекологічних захворювань (в анамнезі) в розрахунку на одну жінку складало 0,74 (1-ша група — 0,70; 2-га — 0,81; контрольна — 0,70), таблиця. У цілому число гінекологічної патології в основній групі дещо більше від цього показника у вагітних контрольної, а у жінок 1-ї і контрольної груп виявлялись однакові числа (по 0,70). У той же час захворюваність вагітних 2-ї групи в числовому значенні на 0,11 вища, ніж у вагітних 1-ї та контрольної груп. У жінок основної групи в структурі захворюваності переважали хронічний аднексит (23 %), ерозія шийки матки (21 %), кольпіти (12,5 %). У контроль-

ній групі найчастіше діагностувалися ерозія шийки матки (22 %), хронічний аднексит (18 %), фіброміома матки (10 %). Із 250 обстежених вагітних у 42 (16,8 %) в анамнезі були проведені гінекологічні операції. Число операцій у розрахунку на одну жінку становило 0,17 (1-ша група — 0,12; 2-га — 0,21; контрольна — 0,18): тубектомія при ектопічній вагітності (4,8 %); кістомектомія (3,6 %); консервативна міомектомія (2,4 %); гістерофалпія при перфорації матки (2,4 %); роздільне вишкрібання матки (3,6 %). Наведені дані про гінекологічну захворюваність жінок, розроджених абдомінальним шляхом, мають підтвердження у дослідженнях [5, 6, 7]. Слід відмітити, що гінекологічна патологія неодноразово зустрічалась у сукупності з екстрагенітальними захворюваннями. Загалом число поєднаної патології у розрахунку на одну жінку складало 2,78 (1-ша група — 2,55; 2-га — 3,30; конт-

рольна — 2,22). У вагітних з неповноцінним рубцем на матці цей показник був найвищим. Наші дослідження показали, що у жінок з поєднаною патологією утворюється несприятливий преморбідний фон для розвитку різноманітних ускладнень кесаревого розтину з боку матері і дитини.

#### Висновки

Вагомим шляхом збереження здоров'я матері і дитини є своєчасна діагностика екстрагенітальної та гінекологічної патології у жінок, проведення профілактичних і лікувальних заходів при плануванні та виношуванні вагітності. Поєднання соматичних і генітальних захворювань суттєво знижує загальний індекс здоров'я вагітних, є неблагоприятним підґрунтям для розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень кесаревого розтину, переконливо впливає на формування повноцінності рубця на матці.

#### Список літератури

1. Актуальные вопросы акушерства. Под ред. Е.В. Коханевич. К.: ТМК, 2001. 152 с.
2. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. М.: Медицина, 1998. 192 с.
3. Кесарево сечение. Под ред. В.И. Краснополского. М.: ТОО «ТЕХЛИТ»; Медицина, 1997. 285 с.
4. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. М.: Медицина, 2000. 380 с.
5. Гойда Н.Г. Материнська смертність при операції кесарського розтину у вагітних з екстрагенітальною патологією: Зб. наук. праць Асоціації акуш.-гінекол. України. Сімферополь, 1998: 66–67.
6. Грищенко В.І., Апкар'ян Н.А. Досвід вживання мефоксину під час повторного кесарського розтину. Там само: 77–79.
7. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 1999. 816 с.
8. Лунгол В.М., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян М.П., Дерев'янюк Л.І. Клініко-лабораторні паралелі гнійно-септичних ускладнень після операції кесарського розтину: Зб. наук. праць Асоціації акуш.-гінекол. України. Сімферополь, 1998: 208–211.
9. Парацук Ю.С., Жані Елхам Сауд. Порівняльна характеристика інтра- та екстраперитонеального кесарського розтину. Там само: 243–246.

#### ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЖЕНЩИН, РОДОРАЗРЕШЕННЫХ КЕСАРЕВЫМ СЕЧЕНИЕМ

*Л.М. Вакалюк*

Проанализированы результаты 250 операций кесаревого сечения. Полученные данные свидетельствуют о значительном проценте экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости женщин, родоразрешенных абдоминальным путем. Сочетанная неакушерская патология является неблагоприятным преморбидным фоном для развития послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, соматическое заболевание.

#### EXTRAGENITALIS AND GYNECOLOGICAL MORBIDITY AT WOMEN BY THE EXTRACTION OF CAESARIAN SECTION

*Л.М. Vakalyuk*

Results are analyzed 250 operations of caesarian section. The got data testify to the considerable percent of extragenitalis and gynecological morbidity at women of extraction abdominals. United not obstetric pathology is a bad background for development of postoperational complications.

**Key words:** caesarian section, somatic diseases.

Поступила 28.02.2003

## ЕКСКРЕЦІЯ АНТИПІРИНУ ЗІ СЛИНОЮ У ВАГІТНИХ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АНЕМІЇ

*Т.Я. Москаленко, А.І. Гоженко*

*Одеський державний медичний університет*

Проведено обстеження вагітних у I, II, III триместрах з фетоплацентарною недостатністю (ФПН) на фоні анемії. Показано, що екскреція антипірину у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності поступово збільшується до III триместру. У той же час динаміка екскреції антипірину у вагітних з ФПН на фоні анемії максимальних значень досягає у I триместрі та мінімальних у III, особливо ці зміни виражені у вагітних, які палили до вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, фетоплацентарна недостатність, анемія.

Проблема анемії залишається актуальною і в сучасному акушерстві. Це пов'язано, у першу чергу, з широким розповсюдженням даної патології — вона спостерігається у 20–80 % вагітних і продовжує збільшуватись [1, 2]. Крім того, анемія ускладнює перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, несприятливо впливає на стан плоду та новонародженого. Поступово в Україні ця патологія посіла одне з провідних місць серед ускладнень гестаційного періоду. Нині остаточно не з'ясовані чинники стрімкого розповсюдження анемії. Одні автори пов'язують зростання її частоти у вагітних жінок зі зміною радіаційної ситуації в більшості регіонів України, інші відносять анемію до суто медико-екологічних і соціальних проблем певних регіонів [3, 4], мотивуючи це тим, що найчастішою причиною анемії є дефіцит заліза в організмі, а основним шляхом його поповнення є продук-

ти харчування. Тому в міжнародній класифікації залізодефіцитна анемія (ЗДА) вагітних вважається аліментарною [5]. Добре відомо, що анемія у вагітних сприяє розвитку фетоплацентарної недостатності. Однією з причин анемії вважають паління. Нами показано, що паління також сприяє зростанню екскреції антипірину з сечею, що розглядається як свідчення реактивації системи мікросомального окиснення. Між тим існують роботи, в яких стан мікросомального окиснення оцінювали за концентрацією антипірину у слині. У зв'язку з цим метою даної роботи було вивчення змін концентрації антипірину після його прийому у слині у здорових вагітних та при фетоплацентарній недостатності (ФПН), що розвивається на фоні анемії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 15 вагітних жінок I триместру, які не палили до вагітності, з ФПН на фоні анемії (1-ша група); 14 вагіт-

*Слина вагітних з ФПН на фоні анемії, які не палили та палили*

Показник	I триместр			II триместр
	вагітні, які не палили (n=15)	вагітні, які палили (n=14)	здорові вагітні (n=10)	вагітні, які не палили (n=16)
U Антипірину, мг/л				
2-га порція	116,80±24,56	185,30±14,85*	95,20±16,57	88,00±23,61*
3-я	113,00±26,95	179,70±21,42*	111,6±1,7	112,00±16,49
4-та	108,30±27,17	149,30±14,62*	101,00±15,27	119,70±8,88
5-та	87,30±20,14	117,70±22,4*	95,10±13,82	104,00±13,47
E Антипірину, мг/хв				
2-га порція	12,90±3,17	19,10±1,76*	9,90±1,72	9,20±2,46*
3-я	10,90±2,51	18,50±2,36*	11,60±1,81	11,80±1,72
4-та	11,10±2,78	15,30±1,59	10,60±1,58	12,50±0,92
5-та	9,1±2,1	11,90±2,29	9,90±1,44	10,8±1,4

\*  $p < 0,05$ ; у порівнянні зі здоровими жінками.

них I триместру, які палили до вагітності не менше 10 цигарок на день (2-га група); 16 вагітних II триместру, які не палили до вагітності, з ФПН на фоні анемії (3-я група), 20 вагітних II триместру, які палили до вагітності не менше 10 цигарок на день (2-га група); 18 вагітних III триместру, які не палили до вагітності, з ФПН на фоні анемії (4-та група), 17 вагітних III триместру, які палили до вагітності не менше 10 цигарок на день (5-та група). Контрольну групу склали 10 здорових вагітних I, II та III триместру (6-та група).

Дослідження проводили амбулаторно: о 7.00 натще збирали зразки слини. Разову дозу антипірину (10 мг на 1 кг маси тіла) пацієнтки запивали 2–3 ковтками води, полоскали ротову порожнину. Через 60 хв пацієнтка збирала другу порцію слини. Наступні проби слини збирали з інтервалом в 1 год протягом 3 год (усього 5 проб слини від кожного пацієнта).

Концентрацію антипірину в слині визначали фотометричним методом за реакцією з нітритом натрію на спектрофотометрі СФ-46 ( $\lambda=350$  нм). Концентрацію антипірину в слині порівнювали до концентрації речовини в позаклітинній рідині. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Результати досліджень (таблиця) свідчать, що існує певна міжгрупова специфіка щодо абсолютних величин концентрації даної речовини та динаміки її змін від терміну, а саме максимального значення концентрації антипірину в слині вагітних жінок набувають у пробах, що були зібрані у вагітних I триместру, які палили та не палили до вагітності, через 1 год. Між тим у контрольній групі максимальна концентрація

виявляється через 2 год. Слід відзначити, що концентрація антипірину в усіх пробах слини здорових вагітних жінок була більш низькою, ніж у вагітних з ФПН. Екскреція антипірину у жінок з ФПН, які палили до вагітності, на фоні анемії була швидшою майже у 2 рази, ніж у жінок контрольної групи.

Максимальна концентрація антипірину у вагітних II триместру з ФПН на фоні анемії, які не палили та палили до вагітності, спостерігається через 2 год, що корелює з даними контрольної групи. Проте екскреція антипірину декілька знижується у групі вагітних з ФПН на фоні анемії, які не палили до вагітності, у порівнянні з контрольною групою і максимального рівня досягає через 3 год, між тим як у вагітних, які палили до вагітності, максимальна екскреція виявляється через 1 год.

Результати досліджень щодо залежності вмісту антипірину в слині від терміну у вагітних з ФПН на фоні анемії у III триместрі показують, що максимального значення концентрація антипірину досягає в пробах, що були зібрані у вагітних, які палили та не палили до вагітності, через 1 год, у контрольній групі цей показник досягає максимального рівня через 2 год.

Слід відзначити, що концентрація антипірину в усіх пробах слини здорових вагітних жінок була більш низькою у порівнянні з аналогічними показниками групи вагітних з ФПН на фоні анемії. Екскреція антипірину у жінок з ФПН на фоні анемії через годину була знижена майже у 2 рази, в усіх наступних пробах корелює з даними контрольної групи.

Таким чином, екскреція антипірину в групі здорових протягом трьох триместрів поступово зростає. У той же час динаміка екскреції

до вагітності, у I–III триместрах ( $M \pm m$ )

вагітні, які палили (n=20)	здорові вагітні (n=11)	III триместр		
		вагітні, які не палили (n=18)	вагітні, які палили (n=17)	здорові вагітні (n=10)
104,60±15,28	113,70±22,49	96,30±9,95*	140,00±26,23*	86,70±18,38
105,00±18,57	116,40±20,2	91,60±15,93	103,20±20,04	94,50±18,07
90,20±11,53*	113,60±19,07	74,10±13,66	65,60±15,47	74,0±15,1
90,40±13,78*	111,10±19,18	88,10±15,39*	62,30±15,34	75,00±16,06
10,80±1,59	12,40±1,81	9,7±1,0*	6,90±1,58*	16,80±4,84
10,80±1,92	12,20±1,67	9,40±1,63	7,60±1,45*	10,20±1,91
9,40±1,17*	12,10±1,76	9,3±1,4	7,10±1,76*	8,7±1,8
9,30±1,42*	11,30±1,68	9,00±1,57*	5,90±1,71*	8,20±1,76



антипірину у вагітних з ФПН на фоні анемії носить протилежний характер — вона максимальна у I триместрі і мінімальна у III триместрі. Окрім того, ці зміни особливо різко ви-

ражені у вагітних з ФПН, які палять. Тобто паління сприяє розвитку ФПН на фоні анемії, що пов'язано із змінами мікросомального окиснення чужорідних сполук.

### Список літератури

1. Синчук А.Я., Венцовський Б.М., Костенко О.Ю. та ін. Ризик вагітності, пологів та гормональна адаптація фетоплацентарного комплексу при анемії вагітних. ПАГ 1994; 3: 44–45.
2. Асымбекова Г.У. Перспективное изучение фармакокинетики антипирина при беременности. Акуш. и гинекол. 1995; 2: 19–22.
3. Заводник Л.Б., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Оценка монооксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма. Фармакол. и токсикол. 1989; 52, 3: 95–101.
4. Новиков В.Д., Горбачев Е.М. Беременность и токсиканты. Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1986. 160 с.
5. Омаров С.-М. А., Омаров Н. С.-М., Абу Насер М.А., Давыдова И.С. Оптимизация дородовой подготовки и ведения родов при сочетании гестоза с железодефицитной анемией. Акуш. и гинекол. 2000; 5: 31–34.
6. Ataga K.I., Orringer E.P. Renal abnormalities in sickle cell disease. Amer. J. Hematol. 2000; 63, 4: 205–211.

### ЭКСКРЕЦИЯ АНТИПИРИНА СО СЛЮНОЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ АНЕМИИ

*Т.Я. Москаленко, А.И. Гоженко*

Обследованы беременные I, II, III триместров с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) на фоне анемии. Показано, что экскреция антипирина у беременных с физиологическим течением беременности постепенно увеличивается к III триместру. В то же время динамика экскреции антипирина у беременных с ФПН на фоне анемии максимальных значений достигает в I триместре и минимальных в III, особенно эти изменения выражены у беременных, которые курили до беременности.

*Ключевые слова:* беременность, фетоплацентарная недостаточность, анемия.

### ANTIPIRIN EXCRETION WITH THE SALIVA AT PREGNANT WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY ON THE BACKGROUND OF THE ANEMIA

*T.J. Moskalenko, A.I. Gozhenko*

Pregnant women I, II, III trimesters with fetoplacental insufficiency on a background of an anemia is observed. It is shown, that antipirin excretion at pregnant women with physiological pregnancy gradually increases to the III trimester. At the same time, changes of excretion at pregnant women with fetoplacental insufficiency on a background of an anemia of pregnant maximal values reaches in the I trimester and minimal in the III, especially these changes are expressed at pregnant women who smoked up to pregnancy.

*Key words:* pregnancy, fetoplacental insufficiency, anemia.

*Поступила 14.11.2003*

## СТОМАТОЛОГІЯ

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СОСОЧКОВ ЯЗЫКА ПРИ НАЛИЧИИ В ПОЛОСТИ РТА ПЛОМБ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

*В. Ф. Куцевляк, М. Г. Щеголева**Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Харьковский государственный медицинский университет*

Исследовано воздействие пломб из различных материалов и металлических включений в полости рта на вкусовую чувствительность языка у детей. Обнаружено угнетение порога вкусового ощущения у детей, имеющих во рту металлические включения. Рассматриваются причинные факторы, приводящие к нарушению нормального вкусового восприятия у детей.

**Ключевые слова:** пломбы, металлические включения, вкусовая чувствительность языка

Вкусовой анализатор играет наиболее важную роль в формировании функциональной системы питания. Его участие в системной приспособительной деятельности происходит благодаря взаимодействию гетерогенных возбуждений, которые осуществляются на структурах, входящих в его состав. К анализатору вкуса, который относится к химическим анализаторам и соединяет внешнюю и внутреннюю среды организма, адресуются разнообразные центральные и афферентные влияния [1]. Благодаря этим влияниям вкусовой анализатор включается в системную деятельность организма.

Важным показателем физиологического равновесия тканей полости рта является функциональное состояние вкусовых сосочков. Как известно, рецепторы вкуса расположены в сосочках языка, а также на задней стенке глотки, мягком небе, миндалинах и надгортаннике. Больше всего вкусовых рецепторов находится на кончике, краях и задней части языка; на середине и нижней его поверхности вкусовых рецепторов нет [2].

Различные участки слизистой оболочки языка неодинаково чувствительны к четырем основным раздражителям. Сладкое воспринимается всеми точками языка, но яснее это чувство выражено на его кончике. Горькое тоже воспринимается всеми точками языка, однако наиболее чувствительна к нему область листовидных и валикообразных сосочков. Соленое лучше воспринимается кончиком языка [3].

Абсолютные пороги вкусовой чувствительности у человека зависят в известной степени от функционального состояния организма. Расстройство чувствительности языка может быть связано как с заболеваниями полости рта, состоянием желудочно-кишечного тракта, так и с явлениями более сложного порядка, например, с поражением центральной нервной системы. Особенно выраженное влияние на вкусовое восприятие оказывает импульсация с желудочно-кишечного тракта [4–5].

Изменение вкусовых ощущений возникает всегда при поражении слизистой рта каким-либо патологическим процессом [1]. К тем же изменениям вкуса ведет протезирование зубов из разнородных металлов, сопровождаемое явлением гальванизма [6]. У больных нарушается не только вкусовое ощущение, но и гастролингвальные отношения [7]. Изменение порога вкусовой чувствительности, особенно к сладкому, возникает также при полной и частичной вторичной адентии [8]. К различным нарушениям восприятия вкуса может привести тонзилэктомия. Особенно резко эти нарушения отмечаются при восприятии горького вкуса и локализируются обычно в задней трети языка [1].

Таким образом, динамика изменения вкусовой чувствительности может быть использована как один из диагностических тестов в детской стоматологии для выявления неблагоприятного воздействия различного вида пломбирования и протезирования зубов у детей. С этой целью мы определяли вкусовую

чувствительность сосочков языка у детей при наличии в полости рта пломб из различных пломбировочных материалов, а также металлических включений в виде пломб из амальгамы, ортодонтических аппаратов, зубных протезов.

**Материал и методы исследований.** Под нашим наблюдением находилось 62 ребенка (35 мальчиков, 27 девочек), имеющих во рту пломбы из стеклоиномерных цементов (СИЦ) и композиционных материалов (КМ), и 88 детей (28 мальчиков, 60 девочек) с металлическими включениями в полости рта. Проведению исследования вкусовой чувствительности у больных предшествовало определение её исходного уровня у 73 здоровых детей (38 мальчиков, 35 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет.

Вкусовую чувствительность сосочков языка определяли по методике Ю. Г. Мироненко [9], предусматривающей в качестве вкусовых раздражителей поваренную соль, сахар, лимонную или соляную кислоту и солянокислый хинин. Исходными являлись молярные растворы, концентрация веществ в которых была следующей, %:

Сахар	4	10	40
Соль	2	5	15
Лимонная кислота	1	5	10
Хинин	0,5	0,75	1,0

Оценка реакции      +++    ++    +

Оценка реакции при определении вкусовой чувствительности сосочков языка была такой: положительная (+++), среднеположительная (++) , слабоположительная (+), отрицательная и извращение вкуса (-).

Перед нанесением раствора на слизистую оболочку языка обследуемый прополаскивал рот дистиллированной водой. Язык высушивали фильтровальной бумагой. Контрольные растворы наносили пипеткой с резиновым баллончиком на кончик языка, не касаясь слизистой оболочки. Растворы начинали наносить с минимальной концентрации, если больной не мог назвать вкус, то концентрацию повышали.

Учитывая, что уровень мобилизации вкусовых единиц изменяется после приема пищи [10], измерения проводили через 2–3 часа после завтрака. Так как колебания порога вкусовой чувствительности могут наблюдаться при изменении температуры растворов, апплицируемых на язык [1], температуру растворов изменяли в пределах 18–21 °С.

Известно, что эмоциональное напряжение угнетает деятельность вкусового анализатора [11, 12], поэтому исследования проводили в случае благоприятного психоэмоционального контакта с пациентом.

По мнению ряда авторов, важен также порядок нанесения вкусовых раздражителей.

Так, например, слабые растворы хинина и поваренной соли повышают чувствительность к сахару, а кислое снижает вкусовую чувствительность к другим раздражителям [3]. Поэтому исследование вкусовой чувствительности языка проводили в следующем порядке: сначала наносили сладкое, затем соленое, горькое и в заключение — кислое.

**Результаты исследований.** У большинства здоровых детей вкусовая чувствительность сосочков языка находится в пределах нормы (таблица). Но наряду с этим наблюдается некоторое понижение вкуса на сладкий раздражитель у 12 % пациентов, на соленый — у 14 %, на горький — у 16 % и на кислый — у 19 %, хотя истинные нарушения отмечены всего у одного пациента в виде извращения вкуса. Отклонения от +++ по всем раздражителям не выявлены. Установленная вариабельность должна учитываться при проведении подобных исследований.

У большинства детей, имеющих во рту пломбы из СИЦ и КМ, вкусовая чувствительность сосочков языка также находится в пределах нормы. У мальчиков чаще, чем у девочек, наблюдается угнетение порога вкусового ощущения (кроме кислого), однако разница оказалась статистически не достоверной (рисунок).

Извращенное восприятие соленого вкуса отмечено у двух детей, кислого — у одного ребенка. Отклонения от +++ по всем раздражителям составили 10 % (одинаково для мальчиков и девочек).

При наличии в полости рта металлических включений снижение порога вкусовой чувствительности отмечалось значительно чаще. Отклонения от нормы вкусового восприятия в этой группе детей встречалось в среднем в 2 раза чаще, чем в группе здоровых детей. Угнетение порога вкусового ощущения в большей степени было выражено у мальчиков, особенно на восприятие соленого (в 50 % случаев) и кислого (в 42 % случаев). У 20 % пациентов наблюдалось отклонение от +++ по всем раздражителям.

Понижение порога вкусовой чувствительности на различные раздражители у санированных детей не зависело от качества и количества пломб.

**Обсуждение результатов.** Снижение чувствительности на восприятие различных вкусовых раздражителей у санированных детей может быть связано с рядом причин как местного, так и общего характера:

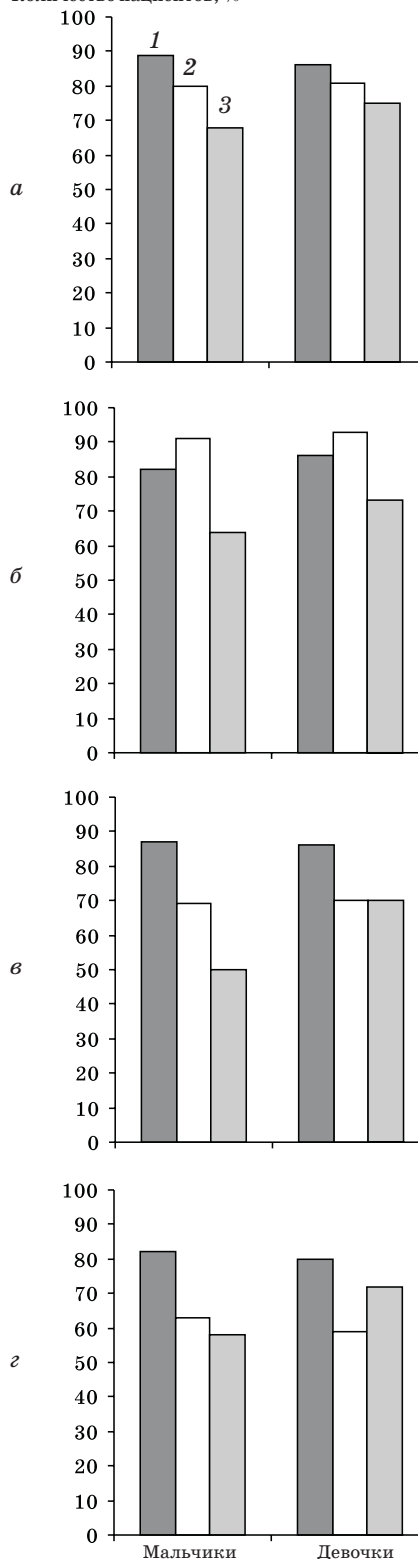
- любой пломбировочный материал, помещаемый в полость рта, представляет определенный риск для пациента. Так, например, химические соединения, входящие в состав пломб, могут воздействовать на ткани полости

*Вкусовая чувствительность сосочков языка у детей*

Оценка реакции	Пол ребенка	Вкусовой раздражитель			
		сладкий	соле-ный	горь-кий	кис-лый
<i>Здоровые дети</i>					
+++	М	34	33	31	31
	Ж	30	30	30	28
++	М	4	4	7	6
	Ж	3	5	5	6
+	М	–	1	–	1
	Ж	2	–	–	1
Отклонение от +++ в %	М	11	13	18	18
	Ж	14	14	14	20
	Всего	12	14	16	19
<i>Дети, имеющие во рту пломбы из СИЦ и КМ</i>					
+++	М	28	24	32	22
	Ж	22	19	25	16
++	М	5	10	3	10
	Ж	4	7	2	10
+	М	1	1	–	3
	Ж	1	1	–	1
–	М	1	–	–	–
	Ж	–	2	–	1
Отклонение от +++ в %	М	20	31	9	37
	Ж	19	30	7	41
	Всего	19	31	8	39
<i>Дети, имеющие во рту металлические включения</i>					
+++	М	19	14	18	16
	Ж	45	42	44	43
++	М	3	5	3	5
	Ж	3	7	3	5
+	М	5	6	4	6
	Ж	11	9	13	10
–	М	1	1	3	1
	Ж	1	1	–	1
Отклонение от +++ в %	М	32	50	36	42
	Ж	25	30	27	28
	Всего	27	38	30	33

*Примечание.* СИЦ – стеклоиономерные цементы; КМ – композиционные материалы.  
рта, в том числе и на вкусовые рецепторы, изменяя вкусовое восприятие;

Количество пациентов, %



Изменение вкусовой чувствительности языка при различных видах пломбирования зубов у пациентов с нормальным вкусовым восприятием сладкого (а), горького (б), соленого (в) и кислого (г): 1 – без пломб; 2 – пломбы из СИЦ и КМ; 3 – из амальгамы

• для многих детей, побывавших у стоматолога, обстановка стоматологического кабинета представляет стрессогенную ситуацию. Этот фактор [11, 12] также может объяснить снижение вкусового восприятия у санированных детей по сравнению со здоровыми;

• несмотря на то, что для исследований были выбраны практически здоровые дети без фоновой патологии, существует вероятность наличия у них каких-либо заболеваний, не диагностированных до настоящего времени или находящихся в состоянии ремиссии. Как бы ни был генез патологических процессов в организме, они, как правило, приводят к развитию комплекса защитных реакций, ко-

торые нередко сопровождаются нарушением нормального вкусового восприятия [1];

• особенно выраженное влияние на вкусовое восприятие оказывает импульсация с желудочно-кишечного тракта, на состояние которого могут воздействовать многие факторы, в том числе стресс, токсичность компонентов пломб и др.

Таким образом, вкусовой анализатор, являясь объектом гетерогенных влияний, чутко реагирует на различные изменения в организме ребенка. Изменения вкусового восприятия у санированных детей могут свидетельствовать о процессах адаптации полости рта к пломбированию зубов.

### Список литературы

1. Наумова Т.С., Фенькина Р.П., Костюшин М.М. и др. Вкусовое восприятие и системная деятельность организма. Успехи физиол. наук 1981; 12, 2: 20–66.
2. Бабский Е.Б., Зубков А.А., Косицкий Г.И., Ходоров Б.И. Физиология человека: Учебник для мед. ин-тов; Изд. 2-е. М.: Медицина, 1972. 656 с.
3. Яковлева В.И., Трофимова Е.К., Давидович Т.П. и др. Методы определения биоэлектрических и электрохимических потенциалов в полости рта. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Минск: Вышэйшая школа, 1994. 494 с.
4. Айрапетьянц Э.Ш. Высшая нервная деятельность и рецепторы внутренних органов. М. –Л.: Изд-во АН СССР, 1952. 171 с.
5. Василевская Н.Е. Физиология сенсорных систем. Л.: Медицина, 1976. С. 295.
6. Рубежова И.С. Вопросы стоматологии. Л.: Изд-во Ленингр. гос. ин-та усовершенствования врачей, 1964, 42: 222.
7. Белобородова М.С., Зайко Н.С. Особенности реакции вкусового рецепторного аппарата при глоссалгии. Стоматология 1960; 6: 27.
8. Хватова В.А. Влияние снижения окклюзионной высоты нижнего отдела лица на орган слуха и вкусовую чувствительность языка. Мат. конф. по проблем. функциональной патологии зубочелюстной системы. М., 1966: 110.
9. Мироненко Ю.Г. Методические указания по определению вкусовой чувствительности. Л., 1971. 11 с.
10. Зайко Н.С. К вопросу о вкусовой рецепции человека. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1955; 1: 7.
11. Волкинд Н.Я. Напряжение сердечной деятельности студентов во время сдачи курсовых и государственных экзаменов. Высшая нервная деятельность 1976; 26, 6: 1137.
12. Гавриков К.В., Ковалев Ю.Г., Коневский А.Г. Модели и методы изучения экспериментальных эмоциональных стрессов. Волгоград, 1977: 83.

### ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ СМАКОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ СОСОЧКІВ ЯЗИКА ПРИ НАЯВНОСТІ В ПОРОЖНИНІ РОТА ПЛОМБ ІЗ РІЗНИХ МАТЕРІАЛІВ

*В.Ф. Куцевляк, М.Г. Щегольова*

Досліджено вплив пломб із різних матеріалів і металевих включень у порожнині рота на смакову чутливість язика у дітей. Виявлено пригнічування порога смакового відчуття у дітей, що мають в роті металеві включення. Розглядаються причинні фактори, що приводять до порушення нормального смакового сприйняття у дітей.

**Ключові слова:** пломби, металеві включення, смакова чутливість язика

### CHANGE OF THE LINGUAL PAPILLAS TASTE SENSITIVITY PARAMETERS IN PRESENCE OF FILLINGS FROM DIFFERENT MATERIALS IN ORAL CAVITY

*V.F. Kutsevljak, M.G. Shegoleva*

An impact of fillings from different materials and metallic inclusions in oral cavity upon children tongue taste sensitivity is observed. It is found out an existence of the sensitivity threshold decreasing of the taste gustatory sensation among those children who have metallic inclusions in their oral cavities. The causal factors leading to children normal taste perception abortion are observed.

**Key words:** fillings, metallic inclusions, tongue taste sensitivity.

Поступила 14.07.2003



# ГЕНЕТИКА

## ОСОБЕННОСТИ ДЕРМАТОГЛИФИКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ЖИТЕЛЕЙ г. ХАРЬКОВА

*И.И. Соколова, Н.В. Багацкая\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

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

В результате исследования дерматоглифов у 83 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 19 до 49 лет, которые проживают в городе Харькове, выявлены особенности в частоте встречаемости некоторых показателей дерматоглифики, таких как характер кожного рисунка на пальцах, ладонях, величины индексов Данкмейера, Фуругаты, Пола, окончания главных ладонных линий С и Д, количественных дерматоглифических показателей — угле  $<atd$ , гребневом счете на ладонях и на пальцах, общем гребневом счете (TRC).

**Ключевые слова:** дерматоглифические показатели, здоровые мужчины и женщины.

Одним из общепринятых генетических маркеров у человека, наряду с системами HLA, ABO, MN, P, Rh, фенотипом ацетилирования, является дерматоглифика [1, 2]. Использование дерматоглифики в медицине обусловлено тем, что среди многообразных морфологических признаков человека комплекс дерматоглифических характеристик является наиболее доступным для генетического анализа.

Известно, что формирование дерматоглифических структур происходит в 3–6-й месяцы внутриутробного развития плода (начинается с 6-й недели и полностью завершается на 17-й неделе). Причем на подушечках пальцев, ладонях и подошвах формирование узоров происходит неодновременно: на стопах начинается на 2–3 месяца позднее. В формировании гребешковой кожи выделяют три основных этапа: подготовительный, этап гребнеобразования и формирования типов узоров, этап созревания гребешковой кожи. Исследование детерминантов и механизмов формирования папиллярного рельефа позволило выделить два процесса: закладку папиллярных гребней и формирование узоров различной конфигурации. Следует отметить, что эти процессы детерминированы различными генными системами: гребнеобразование — генами гребешковой кожи (friction skin), формирование узоров — генами систем A, L, W. Большая часть ладони и стопы человека представлена папиллярными линиями, не образующими никаких рисунков, что может свидетельствовать об обособленности действия гена гребешковой кожи. Формирование же типов узоров детерминировано генами, опреде-

ляющими чувствительность элементов зачатка (эпидермиса и дермы) к действию генов, регулирующих распределение жидкости. Это действие сводится к образованию волярных возвышений различной формы, обуславливающих различную конфигурацию морфогенетических полей, в которых возникают гребни и, как следствие, появляется конкретный тип узора [3].

Дерматоглифический метод используется в качестве дополнительного диагностического критерия при изучении хромосомной и мультифакториальной патологии (сердечно-сосудистой, ревматической, эндокринной, желудочно-кишечной, онкологической и др.) многие десятилетия [4–6]. К положительным сторонам этого метода относятся нетравматичность и неинвазивность, высокая информативность, отсутствие необходимости в предварительной подготовке больного, простота исполнения. Кроме того, дерматоглифика включает в себя наиболее наследуемые характеристики и одновременно отражает эффекты пола, расы, генных мутаций, хромосомных дефектов и тератогенных воздействий [3, 7].

Анализ общей частоты встречаемости узорных типов, выполненный авторами [8, 9], показал, что у мужчин чаще, чем у женщин, встречаются завитки (W) и радиальные петли ( $L^R$ ); у женщин наиболее частыми являются дуги (A) и ультнарные петли ( $L^u$ ). Дуга (A) преимущественно регистрируется на II пальце, и частота ее выявления уменьшается в ультнарном направлении с самым низким процентом встречаемости на мизинце. Радиальные петли ( $L^R$ ) имеют четко выраженную тенден-

цию к локализации на указательном пальце для всех популяций и редкую частоту встречаемости на III и IV пальцах, исключительно редки на мизинцах. Ульнарные петли ( $L^u$ ) и завитки (W) — обычные узоры. Однако встречаемость ульнарных петель ( $L^u$ ) на всех 10 пальцах (фенотип 10 пальцев) может свидетельствовать о врожденной патологии (синдромы Дауна, Клайнфельтера). Преобладание завитковых узоров на 10 пальцах отмечается при акантолитическом дискератическом дерматозе, семейном гингивальном фиброматозе, при варианте синдрома *cutis laxa* (синдром эластола-леппречаунизма), синдроме Вильямса и синдроме «маски Кабуки». Интересны работы, в которых превалирование завитков рассматривается как биологический маркер неоплазий: рака молочной железы, семейных неоплазий, нейрофиброматоза и лейкоза у детей.

Ранее проводилось исследование дерматоглифического статуса у школьников г. Харькова [10, 11]. В связи с тем, что данные исследования проводились у детей и подростков обоего пола, а не у взрослых лиц, а также с тем, что в нашем регионе происходят интенсивные миграционные процессы, возникла необходимость уточнить особенности дерматоглифики у здоровых мужчин и женщин, жителей г. Харькова. Этой цели и посвящена данная работа.

**Материал и методы.** Анализ дерматоглифических показателей проведен у 83 здоровых лиц, жителей г. Харькова обоего пола (46 женщин и 37 мужчин), украинцев (53 чел.) и русских (30 чел.). Возраст обследуемых лиц — от 19 до 49 лет.

Дерматоглифический анализ проводился с использованием типографской краски по методике, предложенной Н. Cummins, Ch. Midlo [12], с учетом унифицированной Лондонской классификации по дерматоглифике [13]. Дерматоглифы анализировались по 49 количественным (углам, гребневому счету на ладонях и пальцах, общему гребневому счету (TRC) и качественным (узоров на ладони и пальцах, окончаниям главных ладонных линий А, В, С, Д, вариантам ладонных складок) показателям.

Таблица 1. Частота встречаемости узоров на пальцах у здоровых мужчин и женщин, жителей г. Харькова, ( $M \pm t$ ) %

Рука	Группа наблюдения	Дуги (А)	Ульнарные петли ( $L^u$ )	Радиальные петли ( $L^r$ )	Завитки (W)	Сложные узоры (C/U)
Левая	Мужчины	3,8±1,4	55,1±3,7	3,8±1,4	28,6±3,3	9,2±2,1
	Женщины	10,9±2,1**	57,4±3,3	4,4±1,4	23,5±2,8	3,0±1,1
Правая	Мужчины	6,3±1,8	58,5±3,7	4,6±1,6	32,9±3,5	7,4±1,9
	Женщины	66,1±1,6	660,0±3,2	11,3±0,8	228,7±2,9	11,7±0,9**
Левая+правая	Мужчины	4,9±1,2	56,8±2,6	4,2±1,1	30,7±2,4	6,4±1,5
	Женщины	8,5±1,3*	58,7±2,3	2,8±0,8	26,1±2,1	2,4±0,7*

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

Учитывая, что кожным рисункам человека свойственна билатеральная симметрия, изучали дерматоглифические показатели отдельно левой и правой руки и суммарно. В комплексе дерматоглифических характеристик подсчитывали индексы Фуругаты (соотношение завитков и петель —  $W/L \times 100\%$ ), Данкмейера (соотношение дуг и завитков —  $A/W \times 100\%$ ), Пола (соотношение дуг и петель —  $A/L \times 100\%$ ) и дельтового ( $(L+2W/A+L+W) \times 10$ ) по М.В. Волоцкому.

Полученные результаты статистически обработаны.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ дерматоглифического статуса у здоровых мужчин и женщин, г. Харькова показал наличие некоторых особенностей в распределении узорных типов на ладонях и пальцах (табл. 1).

Среди всех типов узоров, встречающихся на пальцах обеих рук, как у мужчин, так и у женщин преобладали ульнарные ( $L^u$ ) и радиальные ( $L^r$ ) петли. Их частота в группах мужчин и женщин не различалась и соответствовала частоте встречаемости данного узора у европейских народов (62 %). При исследовании распределения ульнарных петель ( $L^u$ ) по пальцам установлено, что как у женщин, так и у мужчин, данный узор значительно чаще фиксировался на V пальце обеих рук. Радиальные петли ( $L^r$ ) отмечались практически с одинаковой частотой в обеих группах и встречались в основном на II пальце обеих рук.

Следующим узором, который наиболее часто регистрировался у обследованных лиц, был завиток (W). Его частота в обеих группах была практически одинаковой. Следует отметить, что наиболее часто этот узор выявлялся на IV пальце обеих рук и у женщин, и у мужчин. Сложный узор (C/V), который расценивался как вариант завиткового узора, преобладал у мужчин на обеих руках, преимущественно на I пальце ( $p < 0,05$ ). Дуги (A), как правило, регистрировались на I–IV пальцах обеих рук у женщин и мужчин. Статистически значимые различия установлены в частоте определения дуг (A) у женщин на левой ( $p < 0,01$ ) руке и обеих ( $p < 0,05$ ) руках. Среди индексов узорных типов статистически значимые различия обнаружены в ве-

личинах индексов Пола, Данкмейера и Фуругаты. Индексы Пола и Данкмейера имели более высокие значения на левой руке у женщин (17,6 и 40,9 %,  $p < 0,001$ ) в сравнении с мужчинами (6,4 и 10,0 %,  $p < 0,001$ ).

Индекс Фуругаты имел существенно большие значения у мужчин на левой и правой руках (64,4 и 63,9 %,  $p < 0,001$ ) в сравнении с женщинами (42,9 и 49,7 %,  $p < 0,001$ ). Подобная тенденция наблюдалась и в суммарных значениях указанных индексов на обеих руках: преобладание величин индексов Пола (13,8 и 8,2 %, соответственно  $p < 0,001$ ) и Данкмейера (39,0 и 12,8 %,  $p < 0,001$ ) у женщин и индекса Фуругаты (64,1 и 46,3 %,  $p < 0,001$ ) у мужчин.

Анализ узорных типов на гипотенаре ладони у обследованных лиц свидетельствовал о превалировании узора в виде ульнарной дуги ( $A^u$ ) у мужчин на левой руке (75,7 против 54,4 % у женщин,  $p < 0,05$ ), сочетанного узора ( $A^u/L^R$ ) на правой руке (10,8 против 0 % у женщин,  $p < 0,05$ ). У 86 % мужчин и 90 % женщин на тенаре преобладающим узором были радиальные дуги ( $A^R/O$ ).

Узоры на II–IV межпальцевых подушечках были представлены малыми (I) и большими (L) петлями, дополнительными пальцевыми трирадиусами (id, iD). На III межпальцевой подушечке левой руки у мужчин зарегистрировано повышенное число больших петель (24,3 против 0 % у женщин,  $p < 0,001$ ); на IV межпальцевой подушечке правой руки — снижение числа больших петель (10,8 против 36,9 % у женщин,  $p < 0,01$ ) и на левой руке — числа малых петель (8,1 против 23,9 % у женщин,  $p < 0,01$ ).

Направления главных ладонных линий А, В, С, Д имели следующие особенности. У преобладающего числа мужчин (89 %) и женщин (91 %) главная ладонная линия А имела окончание в 4-м поле; линия В чаще заканчивалась в 5-м поле (86,5 и 91,3 % соответственно); линия С — в 7-м (26,9 и 37,5 %) и 9-м (70 и 60 %) полях; линия Д — в 9-м (31 и 41 %) и 11-м (69 и 55 %) полях. Статистически значимые различия отмечены в частоте окончания главной ладонной линии С у мужчин в 7-м (11,8 против 36,4 % у женщин,  $p < 0,01$ ) и 9-м (85,3 против 61,4 % у женщин,  $p < 0,05$ ) поле правой руки; в частоте окончания главной ладонной линии Д в 9-м (10,8 против 30,4 % у женщин,  $p < 0,05$ ) и 11-м (89,2 против 67,4 % у женщин,  $p < 0,05$ ) поле правой руки.

Исследование такого показателя, как варианты ладонных складок, показало, что нормальное краевое окончание регистрировалось у 50 % мужчин и 37 % женщин. Довольно часто у всех обследованных лиц отмечалось лучевое краевое окончание (у 25 % мужчин и у 29 % женщин); в единичных случаях регистрировалась четырехпальцевая борозда (у 8,1 % мужчин и у 4 % женщин). Статистически значимые различия в частоте определения данных признаков в группах сравнения отсутствовали.

Среди проанализированных количественных признаков, отбирались только те, которые не изменялись с возрастом (гребневой счет на ладони и пальцах, угол  $\angle atd$  на гипотенаре), табл. 2.

Статистически значимые различия установлены в величине угла  $\angle atd$ , гребневом счете на ладони ab, bc, cd, a. Следует отметить и наличие

Таблица 2. Количественные дерматоглифические показатели у здоровых женщин и мужчин, жителей г. Харькова,  $x \pm t$

Признак	Здоровые женщины (n=46)		Здоровые мужчины (n=37)	
	левая рука	правая рука	левая рука	правая рука
Угол $\angle atd$	41,6±0,2**	41,7±0,1	40,8±0,2**	41,8±0,2
Гребневой счет на ладони				
ab	33,8±0,2 <sup>#</sup>	33,8±0,1 <sup>#</sup>	35,92±0,10 <sup>#</sup>	34,76±0,10 <sup>#</sup>
bc	21,2±0,1**	21,7±0,1	20,2±0,3**	21,2±0,3
cd	28,7±0,2 <sup>#</sup>	30,8±0,1	27,3±0,4 <sup>#</sup>	30,5±0,3
a	15,4±0,1 <sup>#</sup>	13,9±0,1**	14,5±0,1 <sup>#</sup>	14,2±0,1**
Гребневой счет на пальцах				
RC-I	17,3±1,6	19,6±1,6*	20,3±1,9	24,5±1,6*
RC-II	14,2±1,8	16,5±1,7	16,0±1,9	16,0±1,9
RC-III	13,2±1,6	12,1±1,4	16,4±1,6	14,2±1,7
RC-IV	15,9±1,4**	15,8±1,5	21,1±1,8**	20,1±1,8
RC-V	11,4±0,9	11,6±0,8	14,00±1,21	12,9±1,3
TRC	62,8±0,9 <sup>#</sup>	68,2±0,8**	83,8±5,5 <sup>#</sup>	82,9±5,4**
ΣTRC	128,9 ± 1,7 <sup>#</sup>		164,9 ± 6,0 <sup>#</sup>	

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , #  $p < 0,001$ .

существенные различия в величинах гребневого счета на I пальце правой руки (RC-I), на IV пальце левой руки (RC-IV), в значении общего гребневого счета (TRC) на левой и правой руке, а также в суммарном гребневом счете (TRC) на обеих руках.

#### Выводы

Выявлен ряд особенностей в узорном фенотипе на пальцах и ладонях рук здоровых мужчин и женщин, жителей г. Харькова. В целом частота встречаемости узоров на пальцах в изучаемых группах соответствует распределению узоров у европейских народов. У мужчин и женщин зарегистрированы статис-

тически значимые различия в частоте встречаемости дуг и сложных узоров на пальцах, величинах индексов Данкмейера, Пола, Фуругаты, частоте петель на межпальцевых подушечках, величинах гребневого счета на ладони и пальцах, общем гребневом счете, угле atd, окончаниях главных ладонных линий С и Д.

Проведение дальнейших исследований позволит получить объективную информацию о дерматоглифических особенностях у здоровых лиц обоего пола и использовать полученные данные как контроль при различных патологических состояниях, в частности при генерализованном пародонтите.

#### Список литературы

1. Никитюк Б.А. Генетические маркеры в антропогенетике. Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: Тез. 4-го Всесоюз. симпозиума. Хмельницкий, 1988: 25 с.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984. 365 с.
3. Гусева И.С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи. Минск: Беларусь, 1986: 158 с.
4. Гусева И.С., Сорокина Т.Т. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакториальной патологии. *Вопр. антропологии* 1998; 89: 99–111.
5. Багацкая Н.В. Анализ ладонной и пальцевой дерматоглифики у мальчиков-подростков с задержкой полового развития. *Пробл. екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Зб. наук. праць* 2000; 2, 28: 3–41.
6. Костюрина Г.Н., Лебец И.С., Кривич И.П., Багацкая Н.В. Дерматоглифические и клинико-генетические показатели у детей и подростков, больных ревматизмом. *Охрана здоровья детей и подростков. К.: Здоров'я*, 1987; 18: 19–22.
7. Гладкова Т.Д. Половые вариации в некоторых признаках дерматоглифики. 1. Пальцевые узоры. *Вопр. антропологии* 1967; 26: 137–143.
8. Долгинова Н.А., Сегида С.Н., Цветкова Н.И. Новые данные по дерматоглифике русских. *Вестник антропологии* 1998; 4: 169–177.
9. Гладкова Т.Д. Изменчивость признаков дерматоглифики у мужчин и женщин. М.: Наука, 1982: 116–130.
10. Кривич И.П., Багацкая Н.В., Мазур Н.И. Исследование дерматоглифики в популяции здоровых детей Харькова. *Медицинская генетика: Респ. межвед. сб. К.: Здоров'я*, 1990: 11–14.
11. Багацкая Н.В., Кривич И.П., Начетова Т.А., Толмачева С.Р. Некоторые особенности дерматоглифических показателей у здоровых подростков в популяции г. Харькова. *Эксперим. і кліні. медицина* 2000; 1: 110–113.
12. Cummins H., Midlo Ch. Finger prints palms and soles: An introduction to dermatoglyphics. N.Y., 1961. 236 с.
13. Loesch D. Sprawie nomenclature I metod badania dermatoglifow. *Folia Morph.* 1969; 28, 1: 97–1.

#### ОСОБЛИВОСТІ ДЕРМАТОГЛІФІКИ ЗДОРОВИХ ОСІБ, МІЖКАНЦІВ М. ХАРКОВА

*І.І. Соколова, Н.В. Багацька*

В результаті дослідження дерматогліфів у 83 здорових чоловіків і жінок у віці від 19 до 49 років, котрі мешкають у місті Харкові, виявлені відмінності в частоті зустрічальності за деякими показниками дерматогліфики — характером шкірного рисунку на пальцях, долонях, величинами індексів Данкмейера, Фуругати, Пола, закінченнями головних долонних ліній С і Д, кількісними дерматогліфічними показниками — кутом <atd, гребневим рахунком на долонях і на пальцях, загальним гребневим рахунком (TRC).

**Ключові слова:** дерматогліфічні ознаки, здорові чоловіки і жінки.

#### PECULIARITY OF DERMATOGLYPHICS HEALTHY PEOPLE LIVING IN KHARKOV

*I.I. Sokolova, N.V. Bagatskaya*

As a result of researching the dermatoglyphics in 83 healthy males and females aged 19–49 living in Kharkov, the features in occurrence of some dermatoglyphic parameters — character of cutaneous patterns on fingers, palms, values of Dankmeer, Furugati, Poul, endings of main palm lines C and D, quantitative dermatoglyphic parameters — angle <atd, crest count on palms and fingers, total crest count (TCC) have been revealed.

**Key words:** dermatoglyphic parameters, healthy males and females.



# МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ КОРРОЗИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПОЛЫХ ОРГАНОВ

*Ю.В. Довгялло, Г.С. Кирьякулов, О.К. Зенин*

*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького*

Усовершенствован способ изготовления коррозионных препаратов сосудистого русла полых органов. Способ включает наливку сосудистого русла объекта раствором быстроотвердеющих пластмасс с последующим коррозированием в растворе сильной кислоты или щелочи для удаления мягких тканей. При этом в полости биообъекта создается давление, равное по величине физиологическому. Способ может применяться как в экспериментальной, так и в клинической медицине.

**Ключевые слова:** *внутриорганный артериальный русло, тонкая кишка, коррозионный препарат.*

Болезни кишечника занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости, связанной с патологией внутренних органов человека. Часто причиной заболевания является поражение сосудов кишечника [1, 2]. Кровоток по крупным магистральным сосудам, как и микроциркуляция в стенке полых органов, изучены достаточно хорошо, в то время как промежуточное звено кровотока практически не исследовано. Актуальной задачей и перспективным направлением диагностической медицины является изучение количественных закономерностей строения сосудистого русла полых органов. Полученные знания будут полезны в связи с развитием таких новых методов диагностики, как двумерная сонография, доплерография, дуплексное сканирование внутриорганных артерий, а также послужат усовершенствованию методов лечения сосудистой патологии (баллонная ангиопластика, трансплантация).

Задачей данной работы является усовершенствование методики изготовления коррозионных препаратов для последующего изучения количественных закономерностей строения сосудистого русла.

Существует несколько способов изготовления коррозионных препаратов сосудистой системы полых органов, общим принципом которых является заполнение сосудистой системы полого органа различными инъекционными массами с последующим расплавлением мягких тканей концентрированными растворами кислот или щелочей. Например, способ предложенный Ф.И. Ломинским [3], заклю-

чается в заполнении сосудистого русла полого органа карминно-желатиновой массой. Похожий способ был предложен О.П. Большаковым и др. [4], но вместо карминно-желатиновой массы ими использован низкомолекулярный каучук. Однако названные способы имеют ряд недостатков: необходимость поддержания постоянной температуры инъекционной массы, объекта и инструментария в первом случае [3], высокая проникающая способность низкомолекулярного каучука [4], что требует тщательного лигирования всех сосудов, вплоть до мельчайших, во втором случае. Наиболее точно передающим ход сосудов биообъекта, на наш взгляд, является способ И.П. Протасевича и Н.И. Симорота [5]. Согласно этому способу коррозионный препарат изготавливается в несколько этапов. Сосудистую систему исследуемого органа промывают 0,5% -ным раствором нашатырного спирта, затем заполняют раствором быстроотвердеющей пластмассы. После этого орган помещают в сосуд с физиологическим раствором на время, необходимое для полного затвердения пластмассы; на последнем этапе объект помещают в концентрированный раствор кислоты или щелочи на 3–7 суток для расплавления мягких тканей. После полного растворения мягких тканей получают сосудистый слепок стенки полого органа.

Однако ни в одном из описанных способов не учитывается тот факт, что *in vivo* внутри полости биообъекта имеется различное для разных полых органов физиологическое давление. Понятно, что после извлечения органа стенки



его находятся в спавшемся состоянии, и ход сосудов, таким образом, не может быть точно передан без учета этой особенности.

Учтя сказанное, мы усовершенствовали способ изготовления коррозионных препаратов полых органов И.П. Протасевича и Н.И. Симорота [5]. Общие принципы изготовления слепка остаются такими же: сосудистая система исследуемого органа заполняется раствором быстротвердеющей пластмассы с последующим расплавлением мягких тканей коррозирующими растворами. Новым является то, что в полости органа создается давление, равное по величине физиологическому. Способ реализуется следующим образом: сосудистую систему исследуемого органа промывают 0,5%-ным раствором нашатырного спирта, остатки которого затем удаляют из сосудов легким массажем. В полость биологического объекта помещают баллончик, соединенный с манометром и насосом, после чего насосом нагнетают несжимаемую жидкость, пока в полости органа не установится давление, равное по величине физиологическому. Затем в крупнейшую из найденных артерий (остальные лигируются) вставляют канюлю шприца, сосудистую систему заполняют смолой «Протакрил», а затем помещают в сосуд с физиологическим раствором до полного затвердения протакрила. Коррозирование проводят в 70–80%-ном растворе соляной кислоты в теплом помещении 7 суток. После окончательного расплавления мягких тканей препарат промывают водопроводной водой несколько часов.

#### Список литературы

1. Кунцевич Г.И., Шиленок Д.В. Оценка методом дуплексного сканирования гемодинамических параметров чревного ствола и верхней брыжеечной артерии у здоровых лиц. Хирургия 1993; 7: 48–51.
2. Кошкин В.М., Балалыкин А.С., Каралкин А.В. Метод исследования микроциркуляции в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Мед. радиология 1988; 33, 1: 15–18.
3. Ярославцев Б.М. Анатомическая техника. Фрунзе, 1961: 405.
4. Большаков О.П., Южелевский Ю.А., Петришин В.Л. Применение низкомолекулярного каучука СКТН-МЕД для инъекции сосудов. Архив анатомии гистологии и эмбриологии 1983; 7: 88–92.
5. Протасевич И.П., Симорот Н.И. Аппарат для приготовления коррозионных препаратов сосудистой системы ускоренным методом. Здравоохранение Белоруссии 1969; 1: 83–84.

#### УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИГОТОВЛЕННЯ КОРОЗІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ СУДИННОГО РУСЛА ПОРОЖНИСТИХ ОРГАНІВ

**Ю.В. Довгялло, Г.С. Кір'якулов, О.К. Зенін**

Удосконалено спосіб виготовлення корозійних препаратів судинного русла порожнистих органів. Спосіб включає наливання судинного русла об'єкта розчином швидко твердіючих пластмас із подальшим кородуванням у розчині міцної кислоти або луги для видалення м'яких тканин. При цьому в порожнині біооб'єкта створюється тиск, що дорівнює фізіологічному. Спосіб може застосовуватись як в експериментальній, так і в клінічній медицині.

Ключові слова: внутрішньоорганне артеріальне русло, тонка кишка, корозійний препарат.

#### IMPROVEMENT THE METHOD OF MAKING CORRODING PREPARATES IN THE STUDING ARTERIAL BED OF HOLLOW ORGANS

**Yu.V. Dovgiallo, G.S. Kiryakulov, O.K. Zenin**

The method of preparing corroding preparates of hollow organs was improve. Method includes tilling arterial bed by solution of fast harden plastmasses. In the bare of organ set the pressure like a physiological. Object set in solution of strong acid to destroy tissues. Method may be used both in the experimental and in the clinical medicine.

**Key words:** *intraorgan arterial bed, intestine tengue, corroding preparate.*

Поступила 30.04.2003

Таким образом были изготовлены коррозионные препараты внутриорганных артерий участка тощей кишки (рисунок). При изготовлении коррозионных препаратов в полости кишки устанавливалось давление 133 Па (нормальное физиологическое давление в тощей кишке).



Коррозионный препарат внутриорганных артерий участка тощей кишки

Предлагаемый способ изготовления коррозионных препаратов сосудистой системы полых органов позволяет с максимальной точностью отразить ход сосудов изучаемого объекта в его физиологическом состоянии, а также изучить количественные характеристики сосудистого русла органа. Благодаря этому способ может использоваться как в экспериментальной биологии, так и в клинической медицине.

## ИНФОРМАЦИЯ

### *о II научно-практической конференции Международной ассоциации паразитологов (г. Луганск, Украина, 7–10 октября 2003 г.)*

II научно-практическая конференция Международной ассоциации паразитологов, посвященная 25-летию парадигмальной науки паразитологии, проведена на базе Луганского национального аграрного университета по инициативе Президиума ассоциации при спонсорской поддержке Луганского областного управления ветеринарной медицины.

В работе конференции приняли участие делегаты от Украины, России, Беларуси, Азербайджана, Молдовы, Польши, Румынии.

На пленарном заседании заслушано и обсуждено 17 докладов, на секционных — 39.

Материалы конференции опубликованы в сборнике ЛНАУ (в 2 т). Опубликованы также тезисы конференции «Концепція розвитку паразитології з метою забезпечення якості об'єктів гуманної, ветеринарної медицини і загальної біології». Луганськ, 2003. 163 с.

Заслушав и обсудив доклады и выступления делегатов, конференция отмечает, что проведение I Всесоюзного съезда паразитологов в 1978 г. в г. Полтаве по инициативе академика А.П. Маркевича ознаменовало признание нового направления в науке — паразитологии.

За прошедший период состоялось пять съездов и пять межсъездовских конференций паразитологов Украины. О новой науке и об украинских приоритетах было доложено на 9-м Всемирном конгрессе паразитологов (Япония, 1988), 11-м конгрессе Всемирной ветеринарной птицеводческой ассоциации (Будапешт, 1997), 26-м Всемирном ветеринарном конгрессе (Франция, 1999) и других научных форумах. Доклады наших соотечественников были опубликованы в материалах этих форумов.

Паразитология объединяет вирусологов, микробиологов и зоопаразитологов, работающих в сфере медицины, ветеринарии и общей биологии. Развитие и углубление познаний в области паразитологии подтверждается увеличением количества публикуемых прикладных научных статей об ассоциативных болезнях человека, животных, растений. Устанавливается прямая связь паразитологии с информатикой. Уже появились серьезные разработки компьютерного учета всех паразитирующих в макроорганизме возбудителей. Этим занимается глобальная медико-ветеринарная компьютерная корпорация в г. Киеве.

Важность и перспективность паразитологии подтверждается созданием Института паразитологии на базе Омского агроуниверситета, формированием кафедры паразитологии в Сумском национальном агроуниверситете, активной деятельностью отдела ассоциированных инфекций в Научно-исследовательском институте ветмедицины УААН.

За истекшую четверть века отмечено заметное усиление научных позиций паразитологов, сформировалось стабильное ядро сторонников нового научного направления, укрепились консолидация исследователей-паразитологов Украины и научные связи между паразитологами разных стран.

Для дальнейшего успешного развития паразитологии необходимо сосредоточить внимание на решении ряда важных задач, связанных с укреплением теоретической обоснованности и методологической обеспеченности новой науки при постоянном и всевозрастающем единении связи с практикой, которая во все времена считалась и считается критерием истины.

*Конференция постановила следующее.*

Следует продолжить фундаментальные и прикладные исследования по проблемам паразитологии. Ускорить разработку и внедрение компьютерных программ по дифференциации встречающихся стойких и случайных ассоциатов, взять за основу выделение и определение вида взаимодействия сочленов паразитоценоза и механизма воздействия паразитирующих форм на макроорганизм.

При изучении повреждающего действия объектов паразитоценозов целесообразно проведение научных изысканий на пяти биологических уровнях: молекулярном, клеточном, органно-тканевом, организменном и популяционном.

Для организации исследований, имеющих прикладное значение, считать необходимым создание комплексных лабораторий по проблемам паразитологии с привлечением специалистов паразитологов, протозоологов, микробиологов, вирусологов и фитопатологов.

Для укрепления научных основ паразитологии, исключения разной трактовки терминов создать творческий коллектив по изданию русско-украинского толкового словаря паразитологических терминов, который может служить учебным пособием для студентов.

Направлять усилия Президиума Международной ассоциации паразитологов на расширение сферы действия и активизацию паразитологов разных стран.

Удостоить дипломами Почетного члена Международной ассоциации паразитологов Игоря Алексеича Бакулова, Героя Социалистического труда, лауреата Государственной премии СССР, заслуженного деятеля науки России; Владимира Михайловича Горжеева, заместителя Председателя Госдепартамента ветмедицины Министерства аграрной политики Украины.

Вручить почетные грамоты Международной ассоциации паразитологов докторам наук, профессорам Е.А. Вашеву, В.В. Корнюшину, В.Ф. Галату и кандидатам наук Д.И. Нетребко, Н.Н. Игнатову, А.Ф. Руденко, В.А. Доценко, В.П. Заболотной.

Выразить благодарность ректору ЛНАУ академику, доктору экономических наук, профессору Валентине Григорьевне Ткаченко за огромную помощь в организации и проведении конференции.

Поблагодарить начальника Луганского областного управления ветеринарной медицины Николая Николаевича Игнатова за спонсорскую помощь в проведении конференции.

На конференции избран Президиум Международной ассоциации паразитологов (президент — академик АН ВШ Апатенко Владимир Максимович — ХГЗВА (Харьков); вице-президенты: академик Ятусевич Антон Иванович — Витебская госакадемия ветмедицины (Беларусь), профессор Вашев Егор Андреевич — ХГМУ (Харьков).

*В.М. Апатенко, Е.А. Вашев*