

Уважаемые читатели!

Настоящий номер журнала посвящен 150-летию со дня рождения Александра Васильевича Репрева — одного из выдающихся деятелей отечественной медицины и Харьковского государственного медицинского университета. А.В. Репрев, крупный ученый, педагог, ученик основоположника патофизиологии В.В. Пашутина, основатель школы с мировым именем — харьковской школы патофизиологов, внесшей огромный вклад в распространение патофизиологии и развитие науки, является основоположником целой отрасли медицины в России — эндокринологии.

На страницах журнала представлены результаты научных исследований последних лет по актуальным проблемам этиологии и патогенеза патологических процессов и заболеваний. Они отражают, главным образом, достижения в исследованиях по основным научным направлениям школы А.В. Репрева и его ученика, также выдающегося патофизиолога, создателя собственной научной школы Д.Е. Альперна — патология нервно-эндокринной регуляции, нейрогуморальные механизмы и патохимия патологических процессов. Очень важно, что на основании полученных результатов их авторами предложены новые принципы, экспериментальные и клинические методы терапии. Среди авторов номера — крупные ученые, ведущие патофизиологи России и Украины, представители школ В.В. Пашутина и А.В. Репрева — лидер современной патофизиологии, основатель и Почетный президент Международного общества по патофизиологии, академик РАМН Г.Н. Крыжановский (Москва), академик РАМН Е.Д. Гольдберг, члены-корреспонденты РАМН В.В. Новицкий и А.М. Дыгай (Томск), профессора В.Ю. Шанин и Н.Н. Петрищев (Санкт-Петербург), члены-корреспонденты НАН и АМН Украины А.Г. Резников (Киев), профессора М.М. Середенко (Киев), Р.Ф. Макулькин и А.И. Гоженко (Одесса), Н.К. Казимирко (Луганск), В.П. Пишак и В.Ф. Мыслицкий (Черновцы), ведущие ученые Харьковского медицинского университета — Герой Труда, Герой Украины, академик НАН, АМН Украины и РАМН Л.Т. Малая, академик НАН Украины В.И. Грищенко и др.

В связи с памятной датой хочу отметить важность сохранения традиций и преемственности поколений. Предшественниками А.В. Репрева по кафедре патофизиологии были основатель кафедры И.Н. Оболенский и его преемник С.Д. Костюрин, воспитанники Военно-медицинской академии, ученики М.М. Руднева и В.В. Пашутина. А.В. Репрев, также ученик В.В. Пашутина, создал на кафедре научную школу. В последующем кафедру возглавили ученики А.В. Репрева М.М. Павлов и Д.Е. Альперн, затем ученица Д.Е. Альперна Р.У. Липиц и, наконец, ее ученик Н.А. Клименко. Иными словами, на протяжении 132-летней истории кафедры ее возглавляют воспитанники только одной, петербургско-харьковской школы. Следует также отметить, что и весь преподавательский состав кафедры всегда формировался только из выпускников харьковской медицинской школы, кружковцев кафедры. Это обусловило выраженную преемственность научных и педагогических традиций. На протяжении всей истории кафедры ее научным направлением остается проблема патологии регуляции — эндокринной (А.В. Репрев, М.М. Павлов, Д.Е. Альперн) и нейрогуморальной (Д.Е. Альперн и его ученики), а также механизмов патологических процессов, особенно воспаления и аллергии. Как известно, кафедра знаменита трудами Д.Е. Альперна и его учеников по патогенезу воспаления, однако исследования воспаления были начаты на кафедре еще ее основателем И.Н. Оболенским, чья докторская диссертация «О гнойных формах воспаления мягкой

мозговой оболочки у человека и животных» была защищена еще в бытность его в Петербурге, в 1869 г. Работы С.Д. Костюрина также были посвящены патогенезу инфекции и иммунитету. Исследования воспаления и аллергии были продолжены после Д.Е. Альперна Р.У. Липшиц, Н.А. Клименко и их учениками. А.В. Репрев является автором ряда блестящих учебников, изданных в 1897–1911 гг. Учебник Д.Е. Альперна был основным в стране в течение более 30 лет, он переиздавался шесть раз (1938–1965) и был переведен на украинский, грузинский, английский, немецкий, болгарский, румынский и китайский языки. Н.А. Клименко является соавтором двух последних изданий российского учебника (1994, 2001) и готовящегося издания украинского учебника.

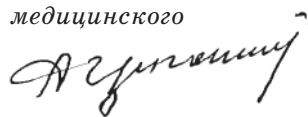
Интересны «превратности истории». А.В. Репрев приехал из Петербурга в Харьков «через Томск», где он заведовал кафедрой в 1891–1895 гг. С 1989 г. томская (ведущая школа патофизиологов-гематологов под руководством акад. РАМН Е.Д. Гольдберга) и харьковская школы тесно сотрудничают. Акад. РАМН Е.Д. Гольдберг и проф. А.М. Дыгай выступили вместе с проф. Р.У. Липшиц научными консультантами Н.А. Клименко по механизмам регуляции системы крови при воспалении. В соавторстве написаны две монографии и два издания учебника, множество статей. Научное сотрудничество всегда было в традициях кафедры. Широко использовались база и методические возможности институтов экспериментальной медицины, психоневрологии, туберкулеза, медрadiологии, микробиологии и иммунологии, кафедры микробиологии, клиники офтальмологии, ЦНИЛ и др. В то же время база кафедры патофизиологии широко используется при выполнении экспериментальных частей диссертаций клиницистов. Врачи-клиницисты, выполнившие докторские диссертации на базе кафедры патофизиологии, возглавили клинические кафедры и отделы во многих городах (Харьков, Пермь, Ставрополь, Челябинск, Ленинград, Тбилиси и др.).

Очевидно, именно поддержание школы и ее научного направления, развитие научных связей, объединение возможностей и усилий разных школ, исследования на стыке научных направлений и специальностей обусловили высокие достижения харьковских патофизиологов.

Очень важно, чтобы сохранение школы и ее лучших традиций и дальше оставались предметом заботы кафедры и университета. Харьковская научная школа патофизиологов гордится, что благодаря трудам А.В. Репрева и его учеников имеет мировое имя, что ее основателем является этот выдающийся ученый и что создатель этой школы является основоположником целой отрасли медицины.

С уважением,

Главный редактор журнала «Экспериментальная и клиническая медицина», ректор Харьковского государственного медицинского университета, академик А.Я. Цыганенко



А.В. РЕПРЕВ — ОСНОВАТЕЛЬ ХАРЬКОВСКОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ ПАТОФИЗИОЛОГОВ, ОСНОВОПОЛОЖНИК ЭНДОКРИНОЛОГИИ В РОССИИ

Н.А. Клименко

Харьковский государственный медицинский университет



А.В. Репрев (1853–1930)

Исполняется 150 лет со дня рождения профессора Александра Васильевича Репрева — выдающегося отечественного патолога-патофизиолога, основателя харьковской научной школы патофизиологов, основоположника эндокринологии в России. Он создал одну из первых, крупнейших и авторитетнейших научных школ, которая внесла неоценимый вклад в становление, утверждение, развитие и распространение патофизиологии в стране. Из нее вышло более 20 профессоров, которые стали создателями и руководителями кафедр и отделов во многих городах (Харьков, Одесса, Днепропетровск, Москва, Ленинград и др.) и собственных известных школ (Д.Е. Альперн, С.М. Лейтес, С.Г. Генес, М.М. Павлов, Б.А. Шаццлло, Ф.М. Бриккер, Э.Я. Стеркин, И.П. Мищенко, микробиолог Д.П. Гринев, фармакологи Я.Я. Постоев и А.И. Черкес и др.). И хотя харьковская кафедра к приезду А.В. Репрева существовала уже более 20 лет и ее основатель профессор И.Н. Оболенский, а затем его преемник профессор С.Д. Костюрин, воспитанники Военно-медицинской академии, ученики М.М. Руднева и В.В. Пашутина, внесли неоценимый вклад в ее развитие, за-

слуга создания харьковской научной школы патофизиологов принадлежит А.В. Репреву. Поскольку А.В. Репрев является учеником основоположника патофизиологии В.В. Пашутина, харьковская научная школа патофизиологов считается ветвью пашутинской школы.

А.В. Репрев оставил глубокий след в науке. Широко известны его научные разработки по проблемам голодания, патологии обмена веществ и особенно патологии эндокринной системы, благодаря которым он получил имя «отца русской эндокринологии», «Нестора русской эндокринологии» [1, 2].

А.В. Репрев происходит из потомственных дворян Владимирской губернии. Он родился 26 августа 1853 г. в семье морского офицера. Среднее образование получил во Владимирской гимназии, окончить которую ему не удалось, так как он не был допущен к экзаменам на аттестат из-за политической неблагонадежности. Он долго добивался разрешения сдать выпускные экзамены, которые выдержал, наконец, в Тамбове, в 1873 г. В том же году поступил в Медико-хирургическую академию (впоследствии Военно-медицинская академия) в Петербурге. Получив по окончании академии в 1878 г. диплом врача, по распоряжению Главного военно-медицинского ведомства был направлен в действующую армию, в Болгарию, где пробыл до половины июля 1879 г., то есть вплоть до подписания мира с Турцией. По возвращении с театра военных действий в Петербург был зачислен в запас чиновником Военно-медицинского ведомства. В 1880 г., сдав экзамен на степень доктора медицины, получил место ординатора в Пензенской земской больнице, где заведовал родильным покоем, женским и детским отделениями и одновременно преподавал в фельдшерской школе и школе повивальных бабок. В 1886 г. переехал в Петербург, где занимал ряд медико-административных должностей и одновременно приступил к интенсивной научной работе в лаборатории В.В. Пашутина — основоположника патофизиологии и основателя кафедры общей патологии Военно-медицинской академии (1879). В 1888 г. А.В. Репрев защитил диссертацию, посвященную экспериментальному изучению обмена веществ при беременности. В том же году по прочтении двух пробных лекций был удостоен конференцией академии звания приват-доцента кафедры общей патологии, с 1890 г. — прозектор той же

кафедры и до июля 1891 г., то есть до назначения экстраординарным профессором кафедры общей и экспериментальной патологии в Томский университет. В 1890–1891 гг. в связи с назначением В.В. Пашутина начальником Военно-медицинской академии временно исполнял обязанности профессора. В 1892 г. в Томске получил звание ординарного профессора и летом 1895 г. был переведен в Харьков.

Ученик А.В. Репрева проф. Я.Я. Постоев в юбилейной статье, посвященной 50-летию научно-преподавательской деятельности учителя (1928), пишет: «... А.В. очень интересовал медицинские круги как ученик Пашутина и как представитель кафедры общей патологии, этой философии медицины. Вступительная лекция есть пробный камень для всякого нового члена факультета: она, можно сказать, решает судьбу профессора; А. В. вышел победителем. Прочитанная им лекция «О гармонии во время болезни» привлекла огромное число слушателей — студентов. Присутствовал почти весь медицинский факультет во главе с деканом, дружными аплодисментами наградили слушатели лектора за его полную научного интереса лекцию» [3].



А.В. Репрев с учениками (1918 г.). Крайний слева М.М. Павлов, крайний справа А.И. Черкес, рядом с ним Д.Е. Альперн. Справа и слева от А.В. Репрева служители кафедры. (Печатается впервые)

До конца дней, на протяжении 35 лет, жизнь А.В. Репрева была связана с Харьковом, где он в течение почти 30 лет (1895–1925)* руководил кафедрой общей патологии (с 1922 г. — патологической физиологии) медицинского факультета университета (с 1921 г. — Харьковского медицинского института), одновременно читал курс общей патологии в Женском медицинском институте, Ветеринарном институте и Зубоврачебной школе Кривопускова, а в последние годы жизни (1925–1930) заведовал научно-исследовательской кафедрой экспериментальной патологии при Главнауке Украины, биологическим отделением Всеукраинского рентгенологического института и отделом патологии Украинского института научной и практической ветеринарии.

С именем А.В. Репрева связан расцвет харьковской кафедры. Большое внимание было уделено ее материально-техническому оснащению. Преподавание получило преимущественно экспериментальный характер. Значительно увеличился его объем, особенно по патологии эндокринной системы. Оно обогатилось лекционными демонстрациями опытов на животных, химических опытов, макро- и микропрепаратов, приборов, инструментов, таблиц, проекциями на экране и т. д. Были значительно улучшены практические занятия [3, 4].

* В 1918–1920 гг. А.В. Репрев заведовал кафедрой общей патологии и был деканом медицинского факультета в открывшемся Крымском университете. Кафедрой в Харькове временно руководил его ученик Д. П. Гринев.

А.В. Репрев перенес на харьковскую кафедру научное направление пашутинской школы — голодание и патология обмена веществ. Большую известность получили его исследования обмена веществ при лихорадке, опухолях, беременности, состояния организма женщины в послеродовом периоде и во время кормления ребенка и особенно широкие фундаментальные исследования физиологии и патологии желез внутренней секреции. На кафедре были выполнены исследования обмена веществ при патологии щитовидной, паращитовидных, поджелудочной желез, гипофиза, надпочечников, половых желез. Итоговая монография А.В. Репрева «Внутренняя секреция» (Ленинград, 1925) во многом определила дальнейшее развитие отечественной эндокринологии. Ученый по праву считается основоположником эндокринологии в России.

А.В. Репрев — автор блестящих учебников: «Учебник общей патологии» (1897), «Основы общей патологии» (2-е изд. «Учебника общей патологии»), 1898, «Основы общей и экспериментальной патологии» (1908) объемом 1250 (!) страниц, «Руководство общей патологии» (1911). В отзыве высокоавторитетной комиссии в составе И.П. Павлова, П.П. Кравкова, П.М. Альбицкого и др. на «Основы общей и экспериментальной патологии» говорится: «Рассматриваемое сочинение является плодом многолетних трудов истинного ученого, в котором обширная эрудиция счастливым образом сочеталась с сильным аналитическим и обобщающим умом. Это сочинение относится к числу тех, которыми по справедливости может гордиться русская литература и, конечно, как нельзя более заслуживает премии. Значение этого сочинения может выразиться увеличением числа научно образованных и научно мыслящих врачей, а также теми благами для больных, которые проистекают от увеличения числа вдумчивых и научно образованных врачей» [3].

Как блестящий педагог характеризуется А.В. Репрев в редакционной юбилейной статье в Харьковском медицинском журнале, посвященной 30-летию его научно-педагогической деятельности (1914): «Как преподаватель и лектор, А.В. своеобразен во многих отношениях... Главная особенность его лекций — это глубокое, интимное проникновение в тему, в «душу» предмета лекции... Средствами к достижению этой методологической цели являются и техническая сторона преподавания, и фактическая полнота, и кооптация других дисциплин, и, в особенности, идейность лекций А.В. ... Не только мнения и взгляды, более или менее установившиеся, но даже едва нарождающиеся течения научной мысли развертываются на лекциях А.В. во всей их полноте, и громадный, нередко противоречивый фактический материал, группируясь около научных идей, приводится в стройную, в необходимой мере отвлеченную систему и легко укладывается в памяти... Рядом с полной изложением, на лекциях А.В. развертывается напряженная работа его научной мысли... Ученик и вдумчивый слушатель А.В. не только приобретает массу общепатологических сведений, но вводится также в круг важнейших биологических вопросов вообще и, знакомясь с приемами строгого научного мышления, проникается чрезвычайно сложным вопросом патологической биологии — и приобретает импульс к самостоятельной, по мере своих сил, работе...» [4].

В 1912 г. А.В. Репреву присвоено звание заслуженного профессора.

Научные труды и учебники А.В. Репрева сыграли огромную роль в развитии экспериментальной патологии и выделении патофизиологии как самостоятельной науки.

А.В. Репреву принадлежит заслуга в основании кафедры микробиологии Харьковского медицинского института (1922), первым заведующим которой стал его ученик Д.П. Гринев, впоследствии известный микробиолог. А.В. Репрев был одним из инициаторов создания в Харькове научно-исследовательского института эндокринологии (1919).

А.В. Репрев скоропостижно скончался 21 июня 1930 г. в своей лаборатории за разбором с учениками очередного эксперимента — завидная кончина, достойная этого выдающегося ученого.

И по сей день харьковская кафедра — это новые поколения школы А.В. Репрева, бережно сохраняющие заложенные им традиции и научное направление, развитое его учеником Д.Е. Альперном, как патология нервно-эндокринной регуляции, нейрогуморальные механизмы и патохимия патологических процессов.

Список литературы

1. Мищенко И.П. 30 лет со дня смерти проф. А.В. Репрева (1853–1930). Пат. физиол. 1960; 5: 91–92.
2. Репрев Александр Васильевич. БМЭ. 3-е изд. М.: Сов. энциклопедия, 1984; 22: 206.
3. Альперн Д.Е. Очерки истории Харьковского медицинского института. Харьков, 1969: 106–111.
4. Профессор А.В. Репрев. Харьк. мед. журн. 1914; 18, 10: 369–373.
5. Постоев Я. Проф. А.В. Репрев. Врач. дело 1928; 10: 769.

А.В. РЕПРЕВ — УЧИТЕЛЬ, УЧЕНЫЙ
В.Ф. Мыслицкий, В.П. Пишак, С.С. Ткачук
Буковинская государственная медицинская академия

*Перефразируя Монтеня, мы говорим:
«В этой статье мы составили букет из мыслей
профессора А.В. Репрева, и наша здесь
только ленточка, которая связывает их».*

Авторы

Конец XIX — начало XX веков характеризуется энергичным развитием биологических и медицинских наук. Открытие Шлейденом и Шванном клетки (1838–1839) дало возможность Р. Вирхову создать в 1857 г. учение о клеточной патологии. В соответствии с воззрениями Р. Вирхова и его школы всю патологию следовало рассматривать как патологию клетки, а всякий патологический процесс и болезнь — как следствие патологических изменений отдельных клеточных групп. Исследования Клода Бернара (1813–1878), посвященные изучению болезни и динамики патологических процессов, положили начало экспериментальному методу в медицине и физиологии.

Работы названных гигантов явились теоретической основой современной медицины.

Общее развитие медицинской науки в Европе двигалось к формированию экспериментальной медицины, и во главе этого процесса была Россия. Ученик И.М. Сеченова (1829–1905), профессор В.В. Пашутин (1845–1901) организует в 1874 г. кафедру общей и экспериментальной патологии в Казанском университете и в 1879 г. аналогичную кафедру в Военно-медицинской академии (Петербург). Ученики В.В. Пашутина возглавили кафедры общей патологии в различных городах Российской империи (в Харькове — проф. А.В. Репрев, в Томске — проф. П.М. Альбицкий и др.).

А.В. Репрев считает, что, возглавив кафедру, «... профессор обязан указывать путь для самостоятельной работы и научить пользоваться (в нашей науке) наблюдением и опытом. Как преподаватель, профессор этого достигает своими лекциями и издаваемыми руководствами» [1]. В предисловии к первому изданию руководства «Основы общей и экспериментальной патологии» (апрель, 1894) А.В. Репрев пишет по поводу имевшихся к тому времени в России руководств по общей патологии профессоров В.В. Пашутина, С.М. Лукьянова и В.В. Подвысоцкого: «Но «Патология систем тела» проф. В.В. Пашутина, к сожалению, составляет уже библиографическую редкость; проф. С.М. Лукьянов издал только патологию клетки и сосудистой системы; в руководство проф. В.В. Подвысоцкого, при всей его полноте, не вошли: учение о голодании, патология дыхания, патология печени, почек и некоторых других органов».

Еще один аспект, уже не научного, а чисто человеческого свойства, волнует профессора. Он хочет издать руководство, охватывающее все разделы патологии и в то же время по доступной цене, ибо «Для многих из наших студентов покупать несколько руководств по одному и тому же предмету не под силу; даже одно руководство проф. В.В. Подвысоцкого по цене не всем доступно».

Второе издание «Основ общей и экспериментальной патологии. Курс лекций патологической физиологии профессора А.В. Репрева» вышло в 1908 г. Как пишет автор, оно значительно дополнено и переработано. Помимо освещения новых, накопленных за истекшие десять лет научных данных в этой области знаний, автор ставит своей целью «... не только сообщить краткое понятие основ патологической физиологии, но и осветить, насколько возможно, данные этой науки общей идеей».

Пусть руководящая идея будет временная; она сослужит службу, если будучи научно обоснованной, облегчит начинающему изучение патологической жизни и облегчит ее анализ». И далее автор демонстрирует удивительную прозорливость и способность к глубокому научному анализу. Справедливо полагая, что «... патологическая жизнь имеет своим субстратом клеточный элемент, ... открытие закономерностей патологического развития требует данных филогенеза, имея в виду и химическую конституцию субстрата животных и растительных тканей на разных ступенях сложности их состава. Понятно, что вследствие неполноты филогенетической и онтогенетической летописей, а также вследствие того, что физиологическая химия далеко не сказала своего последнего слова главным образом относительно белковой ос-

новы клетки (разрядка наша), открытие закономерностей патологического развития не всегда удается».

Еще одна гениальная догадка приобрела в наши дни сформированные очертания учения об адаптации: «Данные патологической жизни, зависящие с одной стороны от изменений клеток и тканей, а с другой — от изменений внешней среды, требуют от организма выработки приспособлений к новым условиям существования, что само собой должно сопровождаться изменениями в физико-химических процессах. Степень напряженности тех и других, устанавливающееся соотношение между органами и тканями, корреляция формы, химического состава и функции между частями организма, ставшими патологическими, и всеми остальными... все это вместе взятое служит выражением возможности и целесообразности приемов со стороны живых образований для продолжения образования жизни при новых условиях».

Этому умозаключению около ста лет, но оно может украсить и сегодняшние учебники, руководства или монографии.

В 1914 г. в Петрограде в издательстве В.С. Эттингера «Практическая медицина» готовится к изданию книга австрийского профессора Артура Бидля «Внутренняя секреция, ее физиологические основы и значение для патологии» [2]. Перевод со 2-го немецкого переработанного издания выходит под редакцией и с дополнениями проф. Харьковского университета А.В. Репрева.

Выбор не случайный. Основанный в 1890 г. в Петербурге по инициативе принца А.П. Ольденбургского, Институт экспериментальной медицины имел шесть отделов и был на то время центром экспериментальной медицины. Здесь родились и получили развитие физиология высшей нервной деятельности (И.П. Павлов, 1849–1936), отечественная биохимия (М.В. Ненцкий, 1847–1901), микробиология (С.Н. Виноградский, 1856–1953), общая патология и патофизиология (В.В. Подвысоцкий, 1857–1913) и др. Но среди шести отделов ведущего научного учреждения страны отсутствует отдел, изучающий внутреннюю секрецию. Это становится понятным, если учесть, что эндокринология в это время находилась в зачаточном состоянии [3]. Двухтомное «Руководство по физиологии человека» (1921) вообще не содержит раздела по внутренней секреции [4]. Публикации были единичными, разбросанными по различным журналам. Однако уже тогда тема была настолько актуальна и интересна, что, как пишет проф. Р. Пальтауф в предисловии в первом издании книги проф. А. Бидля (1910), «... многочисленные физиологи, патологи, морфологи, биологи и химики приняли участие в расширении этих вопросов».

В числе таких исследователей был А.В. Репрев. Он — один из родоначальников отечественной эндокринологии, основатель в дальнейшем мощной харьковской школы эндокринологов [5, 6].

Широкую известность и признание получили научные работы А.В. Репрева о зависимости половой сферы от питания организма, о влиянии беременности на обмен веществ и др. [7].

Отсюда понятен выбор издателями его как редактора книги А. Бидля. И, следует сказать, они не ошиблись. Знакомясь с предисловием через сто лет после его написания, не перестаешь удивляться эрудиции, широте и глубине научного мышления проф. А.В. Репрева.

Научное наследие ученого сегодня многократно умножилось.

Сегодня во всех медицинских вузах существуют кафедры патофизиологии. И хотя «Насаждение этих знаний (патофизиологических), особенно в провинциальных университетах России, дело весьма трудное: лаборатории малы, нищенски бедны инструментарием...», как писал Репрев в 1908 г. и что идентично нынешнему положению дел, мировой уровень науки вселяет оптимизм.

Современная эндокринология накопила огромный массив информации и идет в первой шеренге медицинских наук.

Список литературы

1. Репрев А.В. Основы общей и экспериментальной патологии. Курс лекций патологической физиологии: Учебник. Харьков: Типография губернского управления, 1908. 1339 с.
2. Бидль А. Внутренняя секреция, ее физиологические основы и значение для патологии. Т. 1. Петроград: Практич. медицина (В.С. Эттингер), 1914. 384 с.
3. Голиков Ю.П., Гренкова Т.И., Ланге К.А. Институт экспериментальной медицины: 1890–1990. Л.: Внешторгиздат, 1990. 94 с.
4. Landois L. Руководство по физиологии человека. В обработке Dr. R. Rosemann. Пер. с 16-го нем. изд. д-ра А.И. Шейнмана; Под ред. С.А. Либерзона. В 2 т. Берлин: Изд-во т-ва «Врач», 1921. 1070 с.
5. Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А., Билибин Д.П. Патологическая физиология. М.: Изд-во УДН, 1987. 308 с.
6. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник в 2 т. М.: Геотар Мед., 2002. Т. 1. 751 с., Т. 2. 807 с.
7. Потемкин В.В. Эндокринология: Учебник. М.: Медицина, 1986. 430 с.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

ДИЗРЕГУЛЯЦИОННАЯ НЕЙРОСОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

Г.Н. Крыжановский

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, г. Москва

Рассматриваются понятие о дизрегуляционной патологии и патологии нервной регуляции, ее центральные и периферические механизмы, а также общие принципы терапии болезней нервной системы.

Ключевые слова: *дизрегуляционная патология, патология нервной регуляции, механизмы, общие принципы терапии.*

Нейрогенная дизрегуляционная патология издавна привлекала отечественных исследователей и клиницистов. Еще С.П. Боткин указывал, что «изменения функции сердца сплошь и рядом не идут пропорционально с анатомическими изменениями в самом сердце, а нередко находятся в зависимости от центральных нервных аппаратов». Проблеме дизрегуляционной нейросоматической патологии посвящены разнообразные экспериментальные и клинические работы [1]. В наше время дизрегуляционная патология органов и систем приобрела значение нового направления в системе медико-биологических наук и в экспериментальной и клинической медицине [2].

На каждом уровне структурно-функциональной организации организма, начиная с внутриклеточных и мембранных процессов и кончая сложными межорганными и высшими системными отношениями, действуют соответствующие регуляторные механизмы. Они обеспечивают меру реакции, которая отличает физиологическую реакцию от реакции патологической. При нарушении меры физиологическая реакция теряет свое адаптивное значение и перестает соответствовать потребностям организма. Деятельность органов и систем с нарушенной мерой реакции может приобрести значение эндогенного патогенетического механизма развития патологического процесса.

В той или иной форме нарушения регуляции деятельности органов и систем происходят при всех патологических процессах. Вместе с тем, в определенных условиях нарушения регуляции, возникающие при повреждении органа, могут быть столь значительными, что они становятся первостепенными патогенетическими механизмами развития патологических изменений и приобретают ведущую роль в патогенетической структуре тех или

иных форм патологии. При других обстоятельствах патологический процесс начинается не с повреждения органа, а с нарушений в аппарате его регуляции, эти нарушения, таким образом, изначально играют ведущую патогенетическую роль. В обоих вариантах изменения регуляции имеют значение существенного патогенетического звена. Патологические процессы, в которых нарушения регуляции являются ведущим патогенетическим механизмом, представляют собой дизрегуляционную патологию. Если нарушения регуляции и вызываемые ими патологические эффекты значительны и придают возникшей патологии нозологическую характеристику, мы имеем дело с болезнями дизрегуляции.

В зависимости от того, какая интегративная система организма играет ведущую патогенетическую роль в патологическом процессе, можно различать дизрегуляционную патологию нервной, эндокринной и иммунной регуляции. В этой статье будет рассмотрена патология нервной регуляции.

К патологии нервной регуляции относятся различного рода нарушения вегетативных функций нейрогенного происхождения, так называемые неврозы внутренних органов, общие и регионарные нейрогенные нарушения сосудистого тонуса, некоторые формы ишемии миокарда и сердечных аритмий, дискинезии полостных органов желудочно-кишечного тракта и женской половой сферы, расстройства секреторных процессов, нейрогенные изменения внутриглазного давления, некоторые формы диабета, бронхиальной астмы и др.

Многие изменения реактивности, трактуемые как аллергия, представляют собой выражение нарушений нервной регуляции, при которой иммунологические изменения возникают вторично; выделена нейрогенная неим-

мунологическая бронхиальная астма, описана «неймунологическая аллергия» [3]. Известны случаи, когда тяжелые приступы бронхиальной астмы, которые не поддавались лечению гормональными препаратами, купировались при нормализации кровообращения в диэнцефальной области. Такой же положительный эффект и облегчение бронхиальной астмы отмечены при транскраниальной электростимуляции мозга.

Стрессорные повреждения внутренних органов, осуществляемые нейроэндокринными расстройствами, имеют своим пусковым механизмом нейрогенные влияния. Вышедшая из-под интегративного контроля и ставшая патологической, боль в виде тяжелых болевых синдромов и расстройств вызывает значительные нарушения микроциркуляции, деятельности внутренних органов и их структурно-функциональные изменения. В эксперименте показано, что длительная патологическая боль может привести к истощению симпатoadреналовой системы и дилатационному параличу сердца. Хроническая травматизация гипоталамической области может вызвать генерализованную, так называемую стандартную форму дистрофического процесса, характеризующегося поражением легких, желудочно-кишечного тракта и других органов (А.Д. Сперанский). Нейродистрофическая язва тканей, возникающая после повреждения нерва, имеет в своей основе комплекс дисрегуляторных нарушений, охватывающих микроциркуляцию, клеточные и тканевые процессы и изменения генома.

Хроническая невротизация вызывает у животных глубокие изменения в тканях [4, 5] и обуславливает предрасположение к развитию опухолевого процесса [3].

Разнообразные нарушения и эндогенные повреждения сердечно-сосудистой системы, вплоть до инфаркта миокарда и атеросклеротических изменений, вызываются у высших животных «сшибками», стрессорными и невротизирующими воздействиями, длительной электростимуляцией отрицательных эмоциогенных зон мозга и эмоциональным напряжением. Расстройства функций желудка, поджелудочной железы, печени, почек, дыхания и других органов описаны при экспериментальной патологии высшей нервной деятельности [6].

Вегетативные нарушения, особенно сердечно-сосудистой системы, могут быть наиболее ранними и стойкими признаками, возникающими при патологии высшей нервной деятельности. Вегетативные проявления невроза в виде дисфункции внутренних органов нередко превалируют над другими признаками, иногда они столь значительны, что приобретают самостоятельное значение. В таких слу-

чаях говорят о так называемых «системных и органных» неврозах.

Практически нет органа и системы, которые не могли бы стать мишенью центральных патологических влияний. При неврозах появляются кардиалгический синдром, нарушения сердечного ритма, нарушения коронарного кровотока, гастралгия, расстройства функции кишечника, спазмы пищевода, анорексия, рвота, невротическая икота, нарушения дыхания, ларингоспазм, сексуальные расстройства и др. Различные виды неврозов вызывают изменения эндокринного баланса, системы крови, гипер- или гипогликемию, нарушения содержания в крови холестерина, липидов, белков и пр.

Центральным механизмам нейрогенных дисрегуляторных расстройств и изменений внутренних органов во многих случаях является патодинамическая организация в ЦНС, представляющая собой патологическую систему, деятельностью которой имеет биологически отрицательное значение для организма [2, 7]. В состав патологической системы входят первично и вторично измененные структуры ЦНС, в том числе те, которые осуществляют регуляторные влияния на внутренние органы. Последние становятся, таким образом, органами-мишенями и периферическими звеньями патологической системы.

В эксперименте нарушение нервной регуляции соматических органов можно вызвать путем создания в определенных отделах ЦНС источника чрезмерного неконтролируемого потока импульсов — генератора патологически усиленного возбуждения, деятельность которого ведет к возникновению патологической системы. Так, образование под влиянием столбнячного токсина долгосрочного генератора в лимбической системе (гиппокампе) у кроликов вызывает нарушение внутриглазного давления (ВГД) в виде его подъемов, которые возникают в течение длительного срока [7]. Примечательно, что после того, как ВГД нормализуется, новое воздействие, активирующее генератор (например, электростимуляция гиппокампа), которое ранее не вызывало подъема ВГД, способно вызвать рецидив внутриглазной гипертензии. Если генераторы создаются в обоих гиппокампах, возникает устойчивое и длительное повышение ВГД. Создание генератора в переднем амигдаларном ядре у крыс обуславливает нарушение ритма сердечной деятельности [9]. Нарушения сердечного ритма связаны со вспышками активности генератора и с вовлечением в процесс системы блуждающего нерва. При подавлении активности генератора или при блокаде блуждающего нерва сердечный ритм нормализуется. Деятельность генератора в норадренергическом голубом пятне

мозга вызывает аритмии по тахикардическому типу, создание генератора в промежуточной зоне верхнегрудного отдела спинного мозга, где сосредоточены симпатические нейроны, вызывает тахикардию и политопную экстрасистолию [2, 10].

Нарушение деятельности внутренних органов при центральных патогенных влияниях происходит при двух условиях. Одним из них является интенсивность и длительность патогенных влияний. Упомянутые нарушения регуляции внутриглазного давления и сердечного ритма появляются не сразу при возникновении генераторов, а лишь спустя некоторое время, при достаточно длительных и интенсивных влияниях со стороны генераторов. Для того чтобы реализоваться, эти влияния должны преодолеть механизмы органной резистентности и ауторегуляции, которые обеспечивают устойчивость органа к центральному патогенным влияниям.

Вторым условием реализации центральных дизрегуляторных влияний является недостаточность органных механизмов резистентности и ауторегуляции. Эта недостаточность может возникать вследствие сторонних патогенных воздействий либо быть наследственно обусловленной. Недостаточность органных механизмов резистентности имеет значение предрасполагающего фактора к возникновению нейрогенных повреждений соматических органов. Исследования [2, 10] показали, что изменения реактивности сердца и нарушение его ауторегуляции при различного рода повреждениях (кратковременная ишемия миокарда, фармакологические воздействия (резерпин, адреналин и др.) значительно облегчают осуществление центральных патологических влияний со стороны генераторов в соответствующих отделах ЦНС. В этих условиях нарушения сердечного ритма могут возникать вскоре после начала деятельности генератора, уже после нескольких вспышек его активности. Даже отдаленные, перенесенные в прошлом повреждения сердца (инфаркт, ишемия, фармакологические воздействия) способствуют реализации эффектов патологической системы. О значении механизмов ауторегуляции и органной резистентности к центральному патогенным влияниям свидетельствует тот факт, что аритмии могут исчезать раньше, чем прекратится активность вызвавшего их генератора.

Таким образом, оба фактора — интенсивность и длительность влияний со стороны центральных образований патологической системы, с одной стороны, и ослабление органной резистентности, с другой, — играют важную роль в реализации центральных патогенных влияний и возникновении нейросоматической патологии.

Врожденная или приобретенная недостаточность естественной резистентности органа может способствовать тому, что данный орган становится мишенью центральных влияний и местом «выхода» патологической системы на периферию. Такой механизм лежит в основе вовлечения в патологический процесс внутренних органов при неврозах [11]. У собак, подвергавшихся невротизирующим воздействиям, язвенные дефекты слизистой оболочки желудка возникали тогда, когда к этим воздействиям добавлялись воздействия на слизистую оболочку, которые сами по себе не вызывали эти дефекты. Дополнительные локальные раздражения коронарных артерий в условиях невротизирующего воздействия вызывали характерные для ишемической болезни сердца коронароконстрикторные реакции, которые отсутствовали при раздельном воздействии указанных факторов. У собак, перенесших гастрит или язву желудка, срыв вышей нервной деятельности приводил к рецидиву этих форм патологии, электросшибка вызывала наиболее значительные нарушения в органах, в которых ранее были воспалительные процессы, и в системах, испытывавших ранее функциональные перегрузки. Аналогичные эффекты по типу следовых реакций были воспроизведены на моделях патологии сосудистого тонуса, анемии, сахарного диабета и др. Патогенетические механизмы возникновения патологических явлений на базе следовых реакций заключаются в реактивации скрытых структурно-функциональных изменений в органах-эффекторах и в соответствующей патологической системе, оказывающей патогенные дизрегуляторные влияния.

Дизрегуляторная патология может быть обусловлена не только патогенными влияниями со стороны патологической системы, но и выпадением нормальных нервных влияний [2]. Такая ситуация возникает в случае перерыва нервных связей, повреждения центральных эффекторных образований либо их глубокого торможения. В этих условиях, в связи с выпадением контролирующих нервных влияний, в частности, трофических воздействий, происходит растормаживание структур с нарушенной иннервацией (тканей, нейронов), повышение их чувствительности к нейромедиаторам и другим биологически активным веществам, автономизация их деятельности. В случае денервации нейронов возникает их гиперактивация, в случае денервации тканей появляются признаки онтогенетически ранних стадий развития и своеобразной частичной дедифференцировки. В возникновении этих патологических явлений принимает участие генетический аппарат измененной клетки.

Патология нервной регуляции органов и тканей может определяться не только центральными, но и периферическими, внутриорганными, внутритканевыми и рецепторными механизмами. Она может заключаться в нарушении выделения и действия нейромедиаторов и трофических факторов, осуществляющих взаимосвязь между нервными окончаниями и клеточным субстратом. Неэффективность нервных влияний может быть обусловлена также тем, что вещества, выделяемые нервными окончаниями, не связываются с рецепторами на иннервируемых структурах. Примером периферических механизмов нарушения действия передатчика может быть блокада выделения дофамина (ДА) пресинаптическими окончаниями в хвостатых ядрах, инактивация выделившегося ДА специфическими к нему антителами, конкурентная блокада рецепторов ДА его антагонистами (например, нейролептиками), нарушение способности рецепторов связывать ДА при изменениях мембраны, уменьшение числа связывающих рецепторов и др. Во всех случаях результатом будет нарушение регуляции нейронов хвостатых ядер, их выход из-под дофаминового контроля, гиперактивация и, как следствие, возникновение явлений паркинсонизма. Недостаточность действия нейропередатчика может возникать при блокаде связывающих его рецепторов специфическими антителами, как это происходит с холинергическими рецепторами в мышце при миастении. Противоположная ситуация — чрезмерные эффекты нейромедиаторов — характеризуется патологически усиленной деятельностью иннервируемых образований, будь-то нейроны или соматические клетки. Например, усиленное действие ДА на мезолимбические нейроны является одним из механизмов шизофренических расстройств.

Хроническое воздействие медиатора может приводить к глубоким изменениям ткани [2]. Так, длительное системное или конъюнктивальное введение адреналина вызывает у кролика устойчивое повышение внутриглазного давления и повреждение тканей глаза, в частности структур дренажной системы [12]. Развитие этих изменений продолжается и после прекращения воздействия адреналина и завершается процессом, имеющим признаки глаукомы. Блокада Са-каналов купирует или ослабляет указанный процесс, инактивация β -рецепторов, через которые опосредуется действие адреналина, предотвращает развитие процесса. Норадреналин, который оказывает свой эффект преимущественно через α -рецепторы, в значительной мере купирует эффекты адреналина при одновременном с ним действии. Этот факт говорит о том, что

внутри самой симпатико-адреналовой системы существует механизм антагонистической регуляции.

Особое место в проблеме патологии нервной регуляции занимают нарушения нервно-трофической регуляции деятельности клеток и тканей. Издавна существующее понятие «нервная трофика» в строгом смысле неточно, так как вещества, выделяющиеся нервными окончаниями и осуществляющие трофические влияния, не обеспечивают питание иннервируемой клетки, они играют роль регуляторов структурно-метаболических процессов. Нейротрофические факторы обуславливают долговременные пластические изменения, которые связаны с вовлечением в процесс генетического аппарата клеток. Классическим примером патологических феноменов, возникающих при нарушении контролирующих нейротрофических влияний, является дистрофическая язва после перерезки нерва [2]. Впервые Мажанди (1824) показал, что перерезка у кролика первой ветви тройничного нерва вызывает помутнение роговицы и развитие язвенного кератита. Дистрофические изменения, возникающие после перерезки нерва, особенно отчетливо проявляются в тканях, граничащих с внешней средой, со стороны которой возможны различные повреждающие воздействия и влияния микробной флоры. Однако дистрофический процесс в той или иной форме возникает при выпадении нейротрофических влияний в различных тканях. То, что механические и другие воздействия могут приобрести патогенный характер в отношении тканей с нарушенной трофической регуляцией, свидетельствует о патогенетическом значении этих нарушений в возникновении дистрофических изменений в тканях. Внешние воздействия играют роль индикатора скрытых патологических изменений. С другой стороны, они способствуют развитию этих изменений.

Существенно важное патогенетическое значение имеет патология регуляции генома клетки. Первоначальные представления о консерватизме инертности генетического аппарата, вовлекающегося в процесс лишь на поздних стадиях, оставлены. Генетический аппарат в той или иной степени участвует во всех реакциях клетки и включается в этот процесс уже на ранних этапах. Регуляция деятельности генома реализуется специальными генами, белками и другими механизмами, обладающими высокой степенью надежности, которая делает геном достаточно резистентным к различным воздействиям, которым подвергается клетка. Устойчивые и необратимые нарушения регуляции деятельности генетического аппарата имеют следствием возникновение глубокой патологии, способной охватить не

только клетку, но и организм. Канцерогенез и злокачественный рост представляют собой дизрегуляторную патологию. Следует заметить, что существуют взаимные регулирующие влияния генетического аппарата и клетки. Геном обеспечивает выполнение клеткой соответствующих реакций, клетка же требует и обуславливает изменения деятельности генома, необходимые для ее жизнедеятельности. В этом смысле клетка определяет поведение генетического аппарата и командует им.

Особенности патогенеза болезней регуляции определяют и особенности их терапии. Очевидно, что недостаточно пытаться нормализовать только деятельность органа, измененного вследствие экстраорганных дизрегуляторных влияний. Между тем, во многих случаях терапия сводится к рутинному воздействию на измененную функцию органа. Такая терапия может дать положительный эффект лишь в том случае, если она обеспечивает не только нормализацию деятельности органа, но и усиление механизмов его ауторегуляции и резистентности, то есть если она не

позволяет реализоваться центральным патогенным влиянием. Далекое не всегда этот эффект достигается, чаще он бывает недостаточным и кратковременным вследствие сохранения источника дизрегуляторных воздействий или в связи с выпадением нормальных нервных влияний. Терапия, направленная лишь на нормализацию деятельности страдающего органа при экстраорганных дизрегуляторных влияниях, является сугубо симптоматической, ее можно сравнить с ремонтом портящегося от дождя пола при сохранении дырки в крыше. Терапия болезней нервной регуляции должна быть комплексной, она должна заключаться в сочетанном воздействии на патологическую систему с целью ликвидации ее влияний, а в случае нарушений нейросоматических связей — на их восстановление, она должна быть направлена также на измененный орган-мишень для повышения его резистентности, усиления ауторегуляторных механизмов и нормализации его функции и усиление саногенетических механизмов, без чего невозможно выздоровление.

Список литературы

1. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней: В 2 т. Т. 2. Клинические лекции. М.: Медгиз, 1950: 269.
2. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. В кн. Дизрегуляторная патология; Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002: 18–78.
3. Адо А.Д. Аллергия без иммунологии. Клиническая медицина 1983; 61, 5: С. 4–7.
4. Петрова М.К. О роли функционального ослабления коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов в организме. Л.: Медгиз, 1946. 95 с.
5. Хананавили М.М. Патология высшей нервной деятельности. М.: Медицина, 1983. 286 с.
6. Быков К.М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.-Л.: Медгиз, 1954. 416 с.
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 351 с.
8. Крыжановский Г.Н., Панамарчук В.С., Русев В.В. Нарушение регуляции офтальмотонуса при создании генератора патологически усиленного возбуждения в гиппокампе. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1983; 95, 1: 14–17.
9. Крыжановский Г.Н., Пивоваров Ю.И. Изменение ритма сердечной деятельности при гиперактивации переднего амигдаларного ядра. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1982; 93, 5: 26–29.
10. Крыжановский Г.Н., Лебедев С.А., Пивоваров Ю.И. Характер ритмической деятельности здорового и поврежденного сердца при гиперактивности преганглионарных нейронов спинного мозга. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1983; 96, 9: 14–15.
11. Карвасарский Б.Д., Простомолотов В.Ф. Невротические расстройства внутренних органов. Кишинев: Штиинца, 1988. 164 с.
12. Крыжановский Г.Н., Кашинцева Л.Т., Липовецкая Е.М., Копп О.П. Адренергические механизмы глаукомы. Офтальм. журн. 1983; 8: 494–497.

ДИЗРЕГУЛЯЦІЙНА НЕЙРОСОМАТИЧНА ПАТОЛОГІЯ

Г.Н. Крижанівський

Розглянуто поняття дизрегуляторної патології та патології нервової регуляції, її центральні та периферичні механізми, а також загальні принципи терапії хвороб нервової системи.

Ключові слова: дизрегуляторна патологія, патологія нервової регуляції, механізми, загальні принципи терапії.

DYSREGULATION NEUROSOMATIC PATHOLOGY

G.H. Krizhanovsky

In the article the concept of dysregulation pathology, and pathology of the nervous regulation and its central and peripheric mechanisms, as well as general principles of therapy of nervous regulation diseases are considered.

Key words: dysregulation pathology, pathology of the nervous regulation, mechanisms, general principles pathology.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ НЕВРОЗЫ КАК МОДЕЛЬ ПАТОЛОГИИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Р.Ф. Макулькин, А.И. Гоженко, С.Л. Соломка

Одесский государственный медицинский университет

Рассматриваемая концепция основывается на результатах исследования формы психогенного стресса, получившей название информационного стресса — состояния организма, возникающего вследствие необходимости осуществления высшей нервной деятельности в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады, которое при информационных перегрузках и дефиците времени или дефиците информации в условиях высокой мотивации поведения имеет тот же генез, что и информационный невроз. Другое положение концепции заключается в определении факторов, повышающих или понижающих устойчивость нервной системы к факторам информационной триады.

Ключевые слова: *высшая нервная деятельность, информационная патология, информационный стресс, информационный невроз, психогенный стресс.*

Целью настоящей статьи является анализ рассматриваемой М.М. Хананашвили концепции, основанной на результатах исследования той формы психогенного стресса, которая получила название информационного стресса — состояния организма, возникающего вследствие необходимости осуществления высшей нервной деятельности (ВНД) в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады [1], неблагоприятное (стрессогенное) сочетание которых имеет тот же генез, что и информационный невроз [2].

В настоящее время отмечается процесс интенсификации всех форм психической активности в результате резкой интеллектуализации труда во всех экономически развитых странах. Наряду с ростом темпа жизни, внезапностью и масштабностью перемен, возникли определенные изменения в структуре организации сигналов, воздействующих на человека. В этой структуре резко возрастает доля стохастически организованных сигналов. Изменилось влияние этих процессов и на детей. Существенно изменились условия их развития, усложнились программы воспитания и обучения на всех этапах их сознательной жизни, преобразовались формы и увлечения. Стало иным участие их мышечной системы в различных проявлениях жизнедеятельности, резко отличным от имевшего место до сравнительно недавнего времени: высокий темп жизни, постоянные информационные перегрузки (причины отключения отдельных или многих систем организма от нормальной деятельности), дефицит времени [1, 3–5]. Эти новые условия возникли за чрезвычайно небольшой отрезок истории человеческого общества без специальной подготовки

нервной системы к этой ситуации. Кроме информационных перегрузок патологическое влияние оказывает и информационный дефицит, особенно высоко значимой информации; работа в изолированных условиях — Арктика, Антарктика, геологические экспедиции, длительные космические полеты и т. д. Перечисленные факторы, и это особенно необходимо подчеркнуть, действуют на человека длительное время, касаются все большего контингента и становятся для человека экологически значимыми [1].

Информационная патология — это различные нарушения протекания высших функций нервной системы, а также опосредованные ею нарушения жизнедеятельности других систем организма, возникающие при длительном пребывании мозга в условиях неблагоприятного сочетания трех следующих факторов [1]: 1) определенного объема информации, подлежащей обработке для принятия важного решения; 2) периода времени, отведенного для такого решения, то есть для такой работы мозга; 3) уровня мотиваций, который определяет значимость информации и необходимость её обработки. Сочетание этих факторов может быть неблагоприятным, если необходимо обработать большой объем информации, включая принятие решения, при длительном дефиците времени, отведенного для работы мозга и высокого уровня мотивации поведения, и если имеет место дефицит информации в течение длительного времени, а мотивация поведения, например, принятие решения, очень высокая [6, 7]. В обоих случаях влияет и неблагоприятно сочетается триада факторов [1, 6, 8]: 1) объем информации в первом случае чрезмерный, а во втором — меньше необходимого; 2) време-

ни в первом случае недостаточно, а во втором оно чрезмерно велико; 3) мотивация в обоих случаях очень высока.

Если клиническая картина заболевания соответствует неврозу, то тогда говорят об информационных неврозах, если же она соответствует другим заболеваниям, то целесообразно говорить об информационной патологии соответствующей нозологии [1]. В целом следует говорить об информационной патологии ВНД, тем самым подчеркивая её происхождение. При такой постановке вопроса не отрицается, однако, известная точка зрения, что не все неврозы имеют психическое происхождение [1, 5, 6, 9].

Информация — это сведения, являющиеся объектом передачи, хранения, переработки. Такое понятие широко принято в биологии. Это восприятие элемента обучения, приобретения знаний [1, 9]. Из сказанного следует, что принятие, переработка, хранение информации требуют аналитико-синтетической деятельности головного мозга на разных его уровнях; а функциональная система, обеспечивающая такую деятельность, включает многие механизмы ВНД и имеет смешанную структуру [2, 7, 8].

Кроме определения объема информации, фактора времени и уровня мотиваций в возникновении информационной патологии ВНД играют роль дополнительные факторы: индивидуальные особенности ВНД, типы ВНД по И.П. Павлову [10], наследственные предрасположенности, астенизация организма и другие заболевания. Дополнительные факторы определяют различия в скорости возникновения информационной патологии ВНД, характере течения и т. д.

Информация применительно к человеку используется для обозначения сведений о явлениях, закодированных в слове или других раздражителях сигнального значения: условно-рефлекторных по И.П. Павлову, экстраполяционных по Л.В. Крушинскому, образных по И.С. Бериташвили, применительно к животным — используется для обозначения условно-рефлекторных, экстраполяционных и образных сигналов [3, 10].

Примером экспериментальной модели информационной патологии ВНД может быть патология ВНД, которая вызывалась у животных (собаки и кошки) при необходимости запоминания большого числа условных раздражителей и соответствующего реагирования на них, также и для удовлетворения пищевой мотивации [6]. Важным условием, определяющим возникновение или предотвращение невроза, является время, в течение которого реализуется аналитико-синтетическая деятельность мозга при постоянном дефиците

времени, отведенного для этого. Когда животное лишено возможности регулировать время для выполнения указанных действий, то создаются условия, благоприятные для резкого повышения эмоционального напряжения, а в ряде случаев и для развития невроза [6, 7, 11].

Уровень мотивации существенно влияет на протекание ВНД в процессе интеграции нескольких систем условных рефлексов. Мощность пищевой мотивации контролировалась в пределах «сильный голод — небольшое подкармливание» [6] для ослабления уровня мотивации. В последнем варианте животные легче переносят возрастающую нагрузку на аналитико-синтетическую функцию мозга в условиях ограниченных интервалов времени. Этот уровень мотивации является оптимальным для протекания памяти при возрастающих нагрузках без значительных нарушений ВНД [6, 7, 10]. Следует отметить, что патология ВНД возникает при реализации постоянного дефицита времени и высокого мотивационного значения сигналов, активирующих краткосрочную память. Таким образом, не только раздражители, сигнализирующие условно-рефлекторную деятельность, но и раздражители, «запускающие» механизм краткосрочной памяти, могут вызывать невроз у животных, если сигналы применяются в условиях дефицита времени и при их высокомотивационном значении.

Развитие экспериментального информационного невроза характеризуется определенной динамикой [1, 6]. Отклонения в поведении заключались в том, что животные сами упрощали задачу, не реагируя на один из сигналов, иногда «выключались» сразу два сигнала при сохранении адекватной реакции на другие условно-рефлекторные сигналы. Это один из способов предотвращения патологии ВНД. Он упрощает, по-видимому, саморегулирующую деятельность мозга. Однако этот механизм имеет не столь большие компенсационные возможности, и в условиях продолжающегося дефицита времени уменьшение числа раздражителей не предотвращает в конечном итоге развитие патологии ВНД.

Нередко начинавшийся период поведенческих и вегетативных изменений в условиях экстренно возникающего дефицита времени характеризуется развитием тормозного процесса, биологическое значение которого заключается в защите ЦНС от дальнейших воздействий патогенных факторов.

Вероятность такого заключения вытекает из наблюдений, в которых было показано, что у животных отмечалась циклическая смена периодов торможения и нормальной ВНД, то есть особенность, характерная для состояния охранительного торможения.

Описываемая фаза развития невроза, характеризующаяся циклическим появлением охранительного торможения, обычно сменялась фазой преобладания возбуждения (интенсивное хождение животных как разрядка длительного эмоционального напряжения, экзальтированные ориентированные реакции, задержка возвращения в клетку, на стартовую площадку) — это проявление саморегуляционной деятельности, препятствующей состоянию длительного дефицита времени. По своему значению это реакции компенсаторного типа, то есть направленные на устранение одного из условий возникновения невроза [7, 8, 11]. При длительном действии патогенных факторов описанные механизмы компенсации исчерпываются, в результате чего развивается невроз с характерными соматическими, вегетативными нарушениями. Со стороны ВНД в этот период наблюдаются частые или постоянные ошибки в дифференцировке сигналов, резкое сокращение времени удержания выработанных следовых реакций, в том числе резкое ухудшение краткосрочной памяти, в мозге возникают характерные для неврозов инертные процессы, определяющие стереотипную деятельность неадекватного значения, появляются двигательные реакции типа гиперкинезов [4, 5, 7, 12]. Одновременно отмечаются нарушение кровоснабжения тканей, расстройства других механизмов регуляции трофики, появляются язвы, выпадает шерсть. На фоне этих нарушений часто возникают навязчивые и постоянные чесания как следствие нарушения трофики кожных покровов и, в частности, рецепторного аппарата кожи. Имеют место также учащенные дефекации и мочеиспускания, что, очевидно, зависит от нарушений в системах регуляции пищеварения и выделения, прогрессирующие мышечные потери массы тела животных, вовлечение по мере развития невроза в патологическое состояние трофических рефлекторных механизмов. Состояние невроза сопровождается также нарушением механизмов регуляции эмоций и памяти — долгосрочной (движение животных к несоответствующему сигнальному раздражителю) и краткосрочной, прежде всего нарушается адекватная реакция при длительных, а затем и при кратковременных отсроченных реакциях.

М.М. Хананашвили допускает на основании изложенных данных, что существуют дифференцированные механизмы кратко- и долгосрочной памяти и что модели информационных неврозов, возникающих вследствие перегрузки этих форм памяти, имеют различную нейрофизиологическую основу. Изменения в нервной системе при описанных формах патологии ВНД имеют, по мнению М.М. Ха-

нанашвили, интегральную природу, то есть могут быть рассмотрены в рамках классических павловских представлений — нарушение основных нервных процессов, перенапряжение как силы, так и подвижности процессов возбуждения и торможения [8, 10, 11].

Несмотря на общность механизма информационных неврозов, отмечаются определенные клинические особенности данного заболевания. В последнее десятилетие наблюдается увеличение доли висцеральных нарушений (психогенные соматические расстройства — ишемическая болезнь сердца и другие нарушения). Симптомы экспериментального невроза отличаются многообразием. Это указывает на участие в их происхождении многих систем организма. Динамика ВНД при неврозе, в свете теоретических представлений И.П. Павлова, заключается в фазовых состояниях, патологической «взрывчатости» возбуждения, патологической иррадиации торможения, патологической цикличности и патологической инертности торможения. Соматические проявления неврозов разнообразны и представлены персеверациями, негативизмом, формированием устойчивых движений, подергиванием отдельных мышц и головы.

У животных вегетативные изменения еще более разнообразные и проявляются нарушением регуляции сердечно-сосудистой системы, дыхания, пищеварительной, выделительной систем, обмена веществ, трофики (учащение или урежение сердечных сокращений, аритмия, экстрасистолия, иногда инфаркт миокарда, устойчивая гипертензия, одышка, диспепсия, энурез, исхудание, язвы кожных покровов, алопеция). Ранние стадии невроза характеризуются экзальтацией ориентировочно-исследовательской реакции, разнонаправленностью течения условной и безусловной рефлекторной деятельности и их расхождением, иногда по типу «ножниц». При глубокой патологии ВНД эта реакция подавлена. Расхождение наблюдается и в протекании вегетативных и соматических реакций, а также при выявлении достоверных изменений со стороны морфологических и биохимических показателей крови и мозга, нарушении регуляции эндокринной системы.

На электроэнцефалограмме обнаружено чередование периодов повышенной и пониженной активности, неустойчивость амплитуды, преобладание медленных или быстрых потенциалов.

Наблюдается нарушение сна в виде расстройства фаз, неустойчивости, поверхностного характера, изменение эмоциональных реакций — животные становятся агрессивными или трусливыми, неадекватно реагируют на эмоциональные раздражители, отмечается

нарушение долго- и кратковременной памяти [6, 10].

Описанные симптомы экспериментально-го невроза наблюдаются у животных независимо от способа, которым его вызывали, хотя отмечается большая или меньшая выраженность симптомов, их наличие или отсутствие в зависимости от характера патологического воздействия.

Для информационного невроза следующие признаки могут считаться характерными:

1) отчетливые патологические проявления, они возникают у животных после продолжительного латентного периода (несколько недель или даже месяцев). У человека в условиях обработки большого количества информации при хроническом дефиците времени и высокой мотивации признаки патологии ВНД также развиваются медленно (большой латентный период). У людей, находящихся в условиях, ведущих к информационным неврозам, часто возникают поражения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда и др.);

2) нарушение межсистемных взаимоотношений как один из ранних симптомов информационного невроза. Это явление используется для целей ранней диагностики информационного невроза, основанной на первичных объективных проявлениях, простоте и доступности для клинической практики. Этот показатель имеет и прогностическое значение, позволяет судить об эффективности избранной тактики терапии [10].

Принципы лекарственного и нелекарственного лечения и профилактики патологии ВНД:

1) М.М. Хананашвили подчеркивает, что использование информационных неврозов у животных в качестве клинических аналогий неврозов у человека позволяет разработать рациональную патогенетическую терапию этой формы патологии ВНД [12]. Такой подход является новым шагом в развитии павловских идей о моделировании неврозов. Вместе с тем, это создает новую базу для выработки лечебной тактики и методов профилактики информационной патологии ВНД;

2) кроме создания модели информационных неврозов для указанных целей, важно учитывать современные достижения в области физиологии, патофизиологии и фармакологии головного мозга (механизм регуляции эмоций, памяти, нейрофизиология анализаторных систем, лимбической системы мозга и ряда других его систем).

Особое значение придается новым взглядам на временные связи. Временная связь — универсальное явление в деятельности мозга, обеспечивающее возникновение и протекание различных форм ВНД. Под индивидуально сформированной временной связью М.М. Ха-

нанашвили понимает возникновение новых, определенным образом упорядоченных во времени и пространстве взаимоотношений между различными структурами головного мозга, участвующими в анализе и синтезе раздражений, в регуляции уровня общего функционального состояния (тонуса) головного мозга, эмоций, мотиваций, памяти, акцептора действия и прочих центральных механизмов, обеспечивающих протекание приобретенных и врожденных форм приспособления организма к среде. Процесс такого функционального объединения структур и механизмов мозга и удержание в памяти этой новой функциональной организации представляет собой формирование временной связи. На основе этих взглядов также следует проводить поиск новых путей фармакотерапии и профилактики патологии ВНД [10].

Роль памяти в условиях патологии может быть двойной: память сама может оказаться нарушенной (формирование временных связей будет отличаться от нормы) и память как механизм работы мозга может оказаться нарушенной (в этом случае она фиксирует другие патологические отклонения в мозге, то есть патологическую временную связь). Тактика терапии в обоих случаях должна быть различной: в первом случае она должна быть направлена на лечение памяти, во втором — на стирание из нормальной памяти патологических временных связей.

В условиях эксперимента эти общие соображения нашли подтверждение: при информационном неврозе в результате перегрузки краткосрочной памяти возникало резкое нарушение функции как кратко-, так и долгосрочной памяти, появлялись навязчивые двигательные реакции в виде подергивания мышц шеи, конечностей, навязчивых реакций типа почесывания и отряхивания. Также наблюдались значительные отклонения вегетативных функций, таких как постоянное учащение ритма сердечных сокращений, экстрасистолия, одышка, нарушение трофики кожи, выпадение шерсти, гиперемия кожных покровов, склер, и обычно спокойные животные становились возбужденными, агрессивными (как во время эксперимента, так и вне его). Лечение проводилось амизилом (0,5 мг/кг), который подмешивался к пище, и через 25–30 дней все эти симптомы значительно ослабевали или исчезали, частично восстанавливалась долго- и краткосрочная память. Лечебный эффект был более выражен при комбинации амизила с препаратами брома, которые вводились ежедневно в течение 16 дней в дозе 1 г/сут.

Лечение информационных неврозов, развивающихся в результате трудности интеграции трех двигательных-пищевых систем услов-

ных рефлексов в ограниченных отрезках времени, проводилось веществами, блокирующими и возбуждающими холино- и адренорецепторы мозга. Блокада холинорецепторов амизилом ухудшает ВНД животных в состоянии невроза, стимуляция холинорецепторов армином в дозировке 0,01 мг/кг, а также адренорецепторов пирроксаном в дозировке 3 мг/кг нормализует ряд показателей условно-рефлекторной деятельности. Однако при этом повышается возбудимость двигательных центров. В связи с этим можно сказать, что терапия не вполне патогенетически оправдана.

Резюме М.М. Хананашвили к экспериментам по фармакологической коррекции информационных неврозов заключается в том, что фармакологическими веществами можно ослабить патологические изменения ВНД, которые по этиологическому признаку относятся к информационному неврозу. Вместе с тем, в изложенных наблюдениях заслуживает внимания то обстоятельство, что эффект амизила оказался различным в зависимости от того, каким способом (перегрузкой какой функции) вызывался невроз. Невроз в случае укороченных условных рефлексов, отражающих состояние долгосрочной памяти, возникал в результате перегрузки этого вида памяти. При таком неврозе амизил оказался малоэффективным. При перегрузке краткосрочной памяти амизил давал хороший эффект.

Эти наблюдения дают основание для вывода о различной химической чувствительности тех структур мозга, которые вовлекаются в патологию при перегрузке долго- и краткосрочной памяти. Более того, они позволяют предполагать, что благодаря созданной модели патологии и результатам лечения получены новые доказательства различной химической организации механизмов, определяющих протекание долго- и краткосрочной памяти. Другое обстоятельство заключается в усилении лечебного эффекта амизила при его применении в комбинации с препаратами брома. Возможно, что эффект, в частности в этих условиях, связан с его слабым антигенераторным эффектом — не исключено, что изменение стратегии терапии в духе КСПТ (комплексной патогенетической терапии) Г.Н. Крыжановского окажется намного более эффективным способом борьбы с информационными неврозами [2]. Известно, что амизил блокирует М-холинэргические структуры мозга; это позволяет предположить, что при неврозе, вызванном перегрузкой краткосрочной памяти, то есть при ее постоянной активации в условиях длительного дефицита времени и высокой мотивации поведения, имеет место возбуждение именно тех структур мозга, которые ослабевают, нормализуются под влиянием амизила. Поскольку

патологию вовлечены и структуры иной химической чувствительности, то лечебное действие амизила является только частичным. Бром же, регулирующий механизмы внутреннего торможения в целом, воздействуя на другие структуры, также вовлеченные в патологический процесс, усиливает лечебный эффект амизила.

М.М. Хананашвили далее указывает, что другим коренным механизмом формирования временной связи в норме и патологии является механизм регуляции эмоций, который играет важную роль в формировании неврозов на разных этапах развития болезни, хотя эта роль не всегда однозначна.

Лечение информационных неврозов зависит от правильного понимания значения эмоций в генезе этой патологии. Дифференцирование отрицательных эмоций на две фазы [12], которые различаются по биологическому значению, имеет практическое значение при выборе методов профилактики и лечения информационных неврозов, например, при определении механизмов, которые должны стать его мишенью:

1) при первой фазе отрицательного эмоционального напряжения тактика лечения и профилактики должна быть направлена на активацию компенсаторных механизмов;

2) при второй фазе лечение должно быть направлено на подавление механизмов, ведущих к формированию патологических реакций.

В условиях эмоционального стресса фармакологические вещества, способствующие выведению норадреналина (НА) [1], улучшали функцию ВНД. Наилучшие результаты были получены при использовании комбинации фексамина и диазепама. Скорость выведения НА при эмоциональном стрессе определяет число ошибок у оператора: чем выше выведение, тем меньше ошибок.

Итак, наиболее полный эффект лечения достигался при комбинированном воздействии на механизмы организации временной связи, интегральной психической деятельности. Это подтверждает вывод о том, что информационный невроз является нарушением разных систем мозга, включающих образования с различной химической чувствительностью, поэтому использованием веществ с узким спектром химической активности устраняются лишь некоторые симптомы невроза. Полное излечение требует применения определенных комбинаций веществ с различными спектрами действия, влияющих одновременно на максимально большое число «заинтересованных» механизмов. В терапии следует учитывать и разграничивать изменения, направленные на борьбу [7]:

1) с патогенным воздействием. Влияние лекарств на усиление саморегуляционных,

компенсаторных процессов (активация анти-систем), обеспечивающих устойчивость нервной системы к патогенным факторам;

2) с формированием патологического состояния. Воздействие лекарственных веществ на ликвидацию патологического состояния (воздействие на патологическую систему в понимании Г.Н. Крыжановского) [11].

В эксперименте и клинике этот период изменяется в указанном плане крайне редко. М.М. Хананашвили подчеркивает, что в условиях эксперимента выявляются животные:

1) у которых четко выражена саморегуляционная деятельность мозга в условиях информационных нагрузок на него (1-я группа);

2) у которых практически отсутствует саморегуляционная деятельность мозга (2-я группа);

3) в состоянии глубокого экспериментального невроза (3-я группа).

Всем животным назначался сиднокарб (40 мг/кг) ежедневно [6]. При этом животные 1-й и 2-й групп подвергались постоянному действию патогенных факторов (см. выше). Под влиянием сиднокарба у животных 1-й группы усиливалась саморегуляция деятельности мозга, что предупреждало развитие невроза. У животных 2-й группы невроз развивался очень быстро. У животных 3-й группы какого-либо лечебного эффекта не наблюдалось. Следовательно, сиднокарб оказался эффективным в стадии предневроза, причем применительно только к животным, у которых была хорошо выражена саморегуляционная деятельность мозга. Наряду с этим были выявлены вещества, которые в меньшей степени влияют на саморегуляционную деятельность и в большей — на сформированные процессы.

Новым подходом в лечении информационных неврозов является метод самостимуляции мозга в условиях воздействия на животных патогенных факторов [7], где животное как бы «выбирает» мозговые структуры, играющие важную роль в повышении устойчивости мозга к действию патогенных факторов. Это создает возможности для идентификации этих структур, изучения биохимических характеристик этих структур-мишеней, а следовательно, для направленного синтеза лекарственных веществ. Лечение неврозов представляет собой сложную задачу, и терапия

должна быть ориентирована на разные «мишени». М.М. Хананашвили считает, что фармакологическая регуляция патологии ВНД и другие методы воздействия должны охватывать следующие стороны:

1) фармакологическую регуляцию патологии ВНД, вызванную нарушением внутривидовых отношений. Этот подход приобретает в настоящее время большое значение в связи с увеличением нервных заболеваний, вызванных межличностными нарушениями в связи с формированием новых, необычных по составу микроколлективов, необходимостью пребывания в условиях длительной, частичной или полной изоляции от других людей. Моделирование этих процессов на животных лежит в основе понимания механизмов нарушения ВНД и разработки патогенетической терапии и профилактики данной формы патологии [7];

2) микроионофетическую регуляцию нервных процессов. Этот путь позволяет исследовать влияние лекарственных веществ на клеточном и субклеточном уровне. Данный подход реализован в лаборатории М.М. Хананашвили. Исследовалось влияние ацетилхолина и серотонина на отдельные элементы обучающихся нейронов, функционально интегрированных в микросистему;

3) нелекарственное лечение и профилактику патологии ВНД: отдых, сон, функциональные воздействия на мозг сигнальными раздражителями, воздействие на нервную систему природными факторами, электростимуляция мозговых структур, «ресоциализация» — восстановление нарушенных внутривидовых отношений.

Обобщения, сделанные в статье, касаются наблюдений на животных, и вопрос использования полученных результатов применительно к человеку требует отдельного обсуждения. Разработанная модель формирования информационной формы психогенного стресса относится к группе экстремальных воздействий, именуемых «хроническим стрессом», но именно эта модель позволила изучить биологически положительную роль стресса и поднять вопрос о необходимости нового подхода к биологически положительному психогенному (информационному) стрессу как одной из важнейших защитных функций высшей нервной деятельности.

Список литературы

1. Хананашвили М.М. Информационные неврозы. Л.: Медицина, 1974. 135 с.
2. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология. М.: Медицина, 2002: 66–74.
3. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1958. 586 с.
4. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука, 1980. 208 с.
5. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека; 2-е изд. Л.: Наука, 1988. 262 с.
6. Хананашвили М.М. Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. Л.: Медицина, 1978. 363 с.

7. Хананашвили М.М. Патология высшей нервной деятельности. М.: Медицина, 1983. 288 с.
8. Хананашвили М.М. Теоретические аспекты возникновения и развития проблемы стресса. Отдельное изд. М.: Медицина, 1998: 1–10.
9. Судаков К.В. Эмоциональный стресс и психосоматическая патология. М.: Медицина, 1998. 31 с.
10. Хананашвили М.М. Учение И.П. Павлова о высшей нервной деятельности и фундаментальная психофармакология. Тр. Всерос. конгресса «Человек и лекарство». М., 1998: 41–54.
11. Хананашвили М.М. Психогенный стресс: теория, эксперимент, практика. Вестн. РАМН 1998; 8: 13–16.
12. Хананашвили М.М. Биологически положительный и отрицательный психогенный (информационный) стресс. Дизрегуляторная патология; Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002: 294–306.

ІНФОРМАЦІЙНІ НЕВРОЗИ ЯК МОДЕЛЬ ПАТОЛОГІЇ ВИЩОЇ НЕРВОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Р.Ф. Макулкин, А.И. Гоженко, С.Л. Соломка

Концепція, що розглядається, ґрунтується на результатах дослідження тієї форми психогенного стресу, що одержала назву інформаційного стресу — стану організму, що виникає внаслідок необхідності здійснення вищої нервової діяльності в умовах несприятливого сполучення чинників інформаційної тріади, яке при інформаційних перевантаженнях і дефіциті часу або дефіциті інформації в умовах високої мотивації поведінки має той же генез, що й інформаційний невроз. Інше положення концепції полягає у визначенні чинників, що підвищують або знижують стійкість нервової системи до чинників інформаційної тріади.

Ключові слова: вища нервова діяльність, інформаційна патологія, інформаційний стрес, інформаційний невроз, психогенний стрес.

INFORMATION NEUROSES AS A MODEL OF PATHOLOGY OF HIGH NERVOUS ACTIVITY

R.F. Makulkin, A.I. Gozhenko, S.L. Solomka

The considered concept is based on the results of the research of that form of psychogenic stress, which has received the name of information stress — state of an organism originating from the necessity of high nervous activity in conditions of an unfavorable combination of the factors of information triad, which combination in information overloads and deficiency of time or in deficiency of information in conditions of high motivation of behaviour has the same genesis as information neurosis. The other idea of the concept consists in defining the factors raising or diminishing stability of the nervous system to the factors of information triad.

Key words: high nervous activity, information pathology, information stress, information neurosis, psychogenic stress.

НЕЙРОСТЕРОИДЫ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.Г. Резников

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко
АМН Украины, г. Киев*

Представлены данные литературы и собственных исследований, касающиеся физиологических и патофизиологических аспектов синтеза и метаболизма стероидных гормонов в нервной ткани. Охарактеризованы ферменты и основные пути нейростероидогенеза, функциональное значение нейростероидов головного мозга, их роль в патогенезе различных нарушений структуры и функций мозга.

Ключевые слова: стероидные гормоны, ароматаза, 5 α -редуктаза, мозг, нейрогенез.

Традиционные представления о том, что стероидные гормоны синтезируются в надпочечных и половых железах, получили существенное дополнение в начале 80-х гг. XX ст., когда группа Baulieu опубликовала интригующие данные о синтезе дегидроэпиандростерона (ДГЭА), прегненолона и их сульфатов в центральной и периферической нервных системах [1–3]. Эти стероиды не исчезали из мозга после адреналэктомии и удаления половых желез. Возникло новое понятие — «нейростероиды». В дальнейшем в тканях мозга были обнаружены все ферменты и кофакторы, которые необходимы для стероидогенеза [4].

В действительности способность тканей мозга продуцировать стероидные гормоны была обнаружена десятью годами ранее благодаря исследованиям F. Naftolin et al [5, 6], которые сообщили о превращении андрогенов в эстрогены в гипоталамусе и других нейроэндокринных структурах позвоночных — от рыб до млекопитающих, включая человека. Еще раньше было известно об образовании активных 5 α -восстановленных метаболитов тестостерона в мозге. Однако в случае с ДГЭА и прегненолоном речь шла о полном цикле биосинтеза, начиная с исходного субстрата — холестерина. В современной научной литературе нейростероидами называют биологически активные стероиды, образующиеся в нервной ткани в результате как биосинтеза, так и метаболизма стероидных предшественников [4]. Мы считаем такой подход вполне обоснованным, так как иногда трудно разграничить реакции синтеза и метаболизма. Например, образование эстрогенов из андрогенных предшественников при помощи фермента ароматазы (эстрогенсинтетазы, CYP450arom, или CYP 19) является реакцией синтеза по отношению к эстрогенам и в то же самое время реакцией метаболизма по отношению к андрогенам.

Ферменты биосинтеза и метаболизма нейростероидов. Особенностью нейростероидогенеза, как и образования стероидов в других органах и тканях, является то, что одни и те же ферменты участвуют в синтезе и метаболизме стероидных гормонов. Прежде всего это относится к процессам гидроксирования стероидной молекулы. В то же время в процессе метаболизма образуются вещества, обладающие отличающейся по спектру биологического действия или даже более высокой гормональной активностью по сравнению с их предшественниками. Например, 5 α -редуктаза отвечает за превращение тестостерона в 5 α -дигидротестостерон, который является значительно более активным андрогеном, чем сам тестостерон. Сульфотрансферазы и сульфогидролазы превращают некоторые стероиды в нейроактивные метаболиты.

Ферменты нейростероидогенеза относятся к семейству цитохромов P450 или к другим классам. Первые (P450scc, P450 11 β , P450c17, P450c21 и др.) являются митохондриальными или микросомальными гемсвязывающими монооксигеназами, или гидроксилазами, катализируют окислительные превращения с высокой специфичностью по отношению к стероидным субстратам. Они восстанавливают атмосферный кислород, перенося электроны с НАДФ-Н с помощью кофакторов — аденодоксина и аденодоксинредуктазы, и выступая в качестве терминальных оксидаз. Другая группа ферментов не относится к цитохромам P450 (3 β -HSD, 17 β -HSD, 5 α -редуктаза и др.). В тканях мозга обнаружен также стероидогенный регуляторный белок StAR, который важен для обеспечения митохондрий холестерином в острой фазе стероидогенной реакции (например, при стрессе). Многие ферменты существуют в виде двух изоформ, причем в мозге взрослых животных нередко встречается только одна из них.

Региональное и клеточное распределение ферментов нейростероидогенеза. В настоящее время достаточно подробно изучено распределение ферментных систем синтеза нейростероидов в нервных тканях, а также их клеточная локализация [4, 7–11]. Они обнаружены практически во всех основных структурах мозга, но имеются существенные возрастные, половые и топографические различия в активности ферментов. Так, согласно нашим и другим данным активность ароматазы стероидов у плодов, молодых и половозрелых крыс наиболее высока в преоптической области гипоталамуса, причем у самцов она выше, чем у самок [7, 11, 12].

Основные клеточные элементы — нейроны и клетки глии — астроциты и олигодендроциты находятся в тесном контакте друг с другом (рис. 1). Это делает возможным взаимное проникновение субстратов и конечных продуктов нейростероидогенеза.

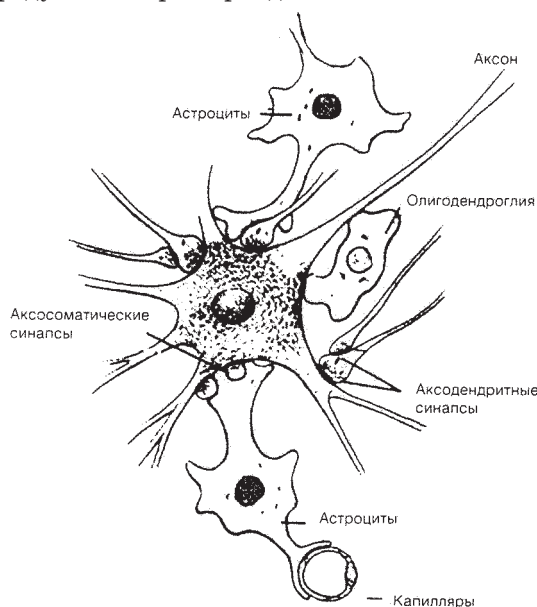


Рис. 1. Расположение и взаимосвязи нейронов, астроцитов и олигодендроцитов [12]

Исследование генной экспрессии ферментов в высокоочищенных клеточных препаратах из коры больших полушарий мозга при помощи полимеразной цепной реакции показало, что самой высокой стероидогенной активностью обладают астроциты. Они синтезируют прегненолон, прогестерон, ДГЭА, тестостерон, андростендион, эстрадиол и эстрон. В олигодендроцитах образуются прегненолон, прогестерон и андростендион. Нейроны не способны синтезировать тестостерон, однако в них достаточно интенсивно протекают процессы синтеза эстрогенов, андростендиона, прегненолона и ДГЭА. Главными продуцента-

ми прогестерона, ДГЭА и андрогенов являются астроциты, тогда как в нейронах синтезируются преимущественно эстрогены, а в олигодендроцитах — прегненолон. Таким образом, все три типа нейроцитов участвуют в образовании нейростероидов.

Интересно отметить, что некоторые продукты метаболизма нейростероидов тоже являются физиологически активными гормональными веществами, как, например, 5 α -дигидротестостерон. Его образование, как и некоторых других стероидов, катализируется 5 α -редуктазой. Клеточная спецификация образования эстрогенов и некоторых других продуктов синтеза и метаболизма стероидов показана на рис. 2.



Рис. 2. Клеточное распределение некоторых ферментов, катализирующих образование нейростероидов

Физиологическая роль нейростероидов. С каждым годом появляется все больше данных о функциональном значении нейростероидов. Приведем некоторые примеры, характеризующие их биологическую роль во время раннего онтогенеза и в зрелом возрасте.

Одним из наиболее подробно изученных аспектов действия эстрогенов и андрогенов является их участие в нейрогенезе, синаптогенезе и половой дифференциации мозга (ПДМ) в эмбриональном и раннем постнатальном периодах индивидуального развития.

В это время активность ароматазы в преоптико-передней гипоталамической области мозга значительно выше, чем у взрослых особей (например, у мышей она выше в 15–20 раз). В опытах на грызунах показано, что уменьшение интенсивности образования или действия эстрогенов в мозге, достигаемое введением новорожденным самцам ингибиторов ароматазы, блокаторов цитоплазматических рецепторов эстрогенов (в гипоталамус или системно), приводит к формированию циклического (женского) типа секреции гонадотропных гормонов. Одновременно взрослые самцы демонстрируют женское половое поведение, например, лордозные реакции [13, 14]. Уменьшаются и размеры так называемого «секс-диморфного ядра» преоптико-передней гипоталамической области — медиального преоптического и супрахиазматического ядер, которые в норме у самцов крыс больше, чем у самок. Следовательно, местная конверсия тесткулярных андрогенов в эстрогенные метаболиты имеет критическое значение для нормального процесса андрогензависимой маскулинизации мозга.

Обнаруженная в мозге 5 α -редуктаза II типа, наряду с ароматазой, может быть причастна к андрогензависимой ПДМ у самцов [15]. Вероятно, дифференциация некоторых популяций нейронов в определенных областях мозга в критическом периоде ПДМ требует участия не только локальных эстрогенов, но и 5 α -дигидротестостерона.

На завершающем этапе морфогенеза мозга эстрогены, образующиеся из андрогенов в нервной ткани, стимулируют нейрогенез, миграцию нейронов, тормозят апоптоз, способствуют росту дендритов и аксонов, установлению аксосоматических, аксодендритных, аксо-аксональных контактов и другого рода межнейронных связей.

В этом отношении привлекает внимание образование малоактивных кортикостероидов в нервной ткани. В период активного нейрогенеза в мозге повышается экспрессия 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы II типа. Результатом этого является более интенсивное превращение кортизола в кортизон, а кортикостерона в 11-дезоксикортикостерон. Тем самым смягчается ингибирующее влияние активных глюкокортикоидов на размножение, миграцию и дифференциацию нейроцитов в центральной нервной системе.

В дифференциации олигодендроцитов участвует прогестерон, синтезируемый *de novo* в развивающемся мозге. ДГЭА и его сульфат модулируют организацию цитоархитектоники мозга во время его развития.

Ароматазная активность в мозге взрослых животных относительно низка, но имеет важ-

нейшее значение для регуляции репродуктивных процессов у высших позвоночных (монгольских песчанок, крыс, перепелов, голубей и др.), в том числе полового поведения [16–18]. По существу многие поведенческие феномены и реакции, стимулируемые тестостероном (например, копулятивное поведение), зависят от его превращения в эстрадиол и взаимодействия последнего со специфическими клеточными рецепторами эстрогенов. Это было убедительно доказано результатами исследований с введением ароматизируемых и неароматизируемых андрогенов, антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы. Основной точкой приложения стимулирующего влияния эстрогенных метаболитов на мужское половое поведение крыс, мышей, монгольских песчанок, перепелов и многих других млекопитающих и птиц является медиальная преоптическая область.

Доказано, что ароматаза относится к индуцибельным ферментам. Повышение ее активности и синтез *de novo* в преоптической области активируются андрогенами (тестостероном и 5 α -дигидротестостероном) в синергизме с эстрогенами [17, 19]. По нашим данным, гиперандрогенемия индуцирует повышение ароматазной активности в гипоталамусе взрослых самок крыс [20].

Активность ароматазы модулируется нейротрансмиттерами, прежде всего катехоламинами. Физиологическая роль образующихся в мозге продуктов ароматического превращения андрогенов в эстрогены в регуляции функций этого органа подтверждается тем фактом, что тканевое распределение ароматазы совпадает с локусами высокой концентрации рецепторов эстрогенов.

Еще одним важным аспектом физиологической роли локальных эстрогенов мозга является регуляция андрогенами секреции гипофизарных гонадотропинов по принципу отрицательной обратной связи. Известно, что андрогены тормозят секрецию ЛГ и ФСГ, а в условиях дефицита андрогенов (после кастрации, введения фармакологических блокаторов рецепторов андрогенов) секреция гонадотропных гормонов резко усиливается. Мы наблюдали аналогичный эффект у самцов крыс после введения ингибитора ароматазы (1,4,6-андростантриен-3,17-диона): концентрация ЛГ в плазме крови возрастала на 42 %, несмотря на одновременное повышение уровня тестостерона, обусловленное торможением его конверсии в эстрогены и гонадотропной стимуляцией [21]. Таким образом, эстрогенные метаболиты являются медиаторами эндогенных андрогенов в регуляции базальной секреции гонадотропинов и, соответственно, тестостерона у самцов.

Наконец, следует отметить возможную роль 5α -редуктазы I типа в защите нейроцитов от избытка стероидных гормонов. Экспрессия этого фермента в нейронах обнаруживается только в условиях повышенной внутриклеточной концентрации кортикостероидов, прогестерона и тестостерона. Именно это обстоятельство дает повод предполагать протекторную роль фермента в отношении неблагоприятного действия избытка указанных стероидов на клетки.

У взрослых самок активность ароматазы в мозге относительно постоянна на протяжении всего эстрального цикла, что может свидетельствовать против ее участия в регуляции секреции гонадотропинов. Однако в раннем онтогенезе эстрогены необходимы для развития мозга, и низкий уровень их синтеза в яичниках может быть компенсирован эстрогенными метаболитами андрогенов, образующимися в мозге.

Неоспорима роль андрогенов в регуляции мужского полового поведения. В частности, тестостерон стимулирует половое влечение, а 5α -дигидротестостерон важен для процесса эякуляции [16]. По-видимому, способность нервной ткани трансформировать андрогены в их 5α -восстановленные продукты непосредственно связана и с процессом полового созревания, и с регуляцией полового поведения, и с механизмами андрогенного контроля секреции гонадотропных гормонов гипофиза.

Влияние нейростероидов на поведение и другие функции мозга в одних случаях связано с геномными эффектами, в других — с модулированием действия нейромедиаторов. Снижение порога болевой чувствительности и возникновение сонливости под влиянием прогестерона и его дериватов реализуется как на уровне ядерного генома путем связывания с ядерными рецепторами, так и благодаря взаимодействию с ГАМК_A-рецепторами. В то же время ДГЭА и его сульфат модулируют эффекты, связанные с активацией рецепторов ГАМК_A и NMDA, без участия ядерных рецепторов стероидных гормонов [4].

Аллопрегнанолаон, дигидропрогестерон, прегненолон и его сульфат являются аллостерическими модуляторами (агонистами) ГАМК_A-рецепторов. Активации или торможению нейрофизиологических процессов, опосредованных этими рецепторами, предшествует связывание нейростероидов с ними, причем на участках, отличающихся от тех, с которыми взаимодействуют бензодиазепины или барбитураты. Аллостерической модуляцией ГАМК_A-рецепторов объясняются такие эффекты нейростероидов, как снотворный, седативный, анксиолитический, противосудорожный.

В отношении NMDA-рецепторов мозга аллопрегнанолаон сульфат действует как отрицательный аллостерический модулятор, а ДГЭА, прегненолон и их сульфаты — как положительные агенты. С этим, в частности, связывают улучшение памяти под влиянием ДГЭА-сульфата.

Нейростероиды и патологические процессы. Типичным примером участия эстрогенов мозга в патологических процессах является их нейропротекторный эффект при ишемических повреждениях мозга [22]. Через 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии у крыс в коре больших полушарий возрастает экспрессия α -рецепторов эстрогенов: уровень соответствующей мРНК повышается на 650 % по сравнению с ложнопереоперированными, тогда как содержание β -рецепторов эстрогенов снижается вдвое.

На модели криповреждения седалищного нерва показана положительная роль прогестерона в процессах регенерации и миелинизации нервных волокон [23]. Стимуляция синтеза миелина происходит избирательно в клетках Шванна. В нее вовлечены два гена, кодирующие синтез периферического миелинового белка-22 и нулевого белка P₀. Впоследствии выяснилось, что эти эффекты прогестерона опосредованы его активными восстановленными метаболитами — 5α -дигидропрогестероном и 3α -, 5α -восстановленным производным (3α -, 5α -тетрагидропрогестероном или аллопрегнанолаоном).

Нарушение метаболизма андрогенов в гипоталамусе следует считать одним из важнейших звеньев патогенеза ановуляторного бесплодия при функциональной гиперандрогении. На экспериментальной модели данной патологии нами получены результаты, позволяющие считать усиление ароматизации андрогенов в гипоталамусе одной из причин дисрегуляции секреции гонадотропинов [20].

Ароматизацию андрогенов в гипоталамусе принято считать ключевым нейрохимическим механизмом повреждающего (маскулинизирующего) действия мужских половых гормонов на развивающуюся нейроэндокринную систему (по крайней мере, у грызунов). Даже однократное введение тестостерона или других ароматизируемых андрогенов самкам крыс не позднее 7-го дня после рождения необратимо маскулинизирует развитие мозга. Результатом этого является формирование у взрослых животных мужского типа полового поведения и ановуляторное состояние, которое характеризуется поликистозными изменениями в яичниках и потерей эстральных циклов. Согласно предложенной нами концепции нарушение развития нейроэндокринной системы андрогенизированных самок воз-

никает как следствие патогенного влияния андрогенов, их эстрогенных метаболитов (эстрогенов, катехолэстрогенов), то есть нейростероидов, в кооперации с норадреналином [13, 14]. Именно катехолэстрогены, конкурируя с катехоламинами за связывание с активными центрами катехол-О-метилтрансферазы, замедляют их метаболизм и вызывают накопление норадреналина в гипоталамусе (рис. 3). В условиях фармакологической блокады ароматизации андрогенов или ингибирования накопления норадреналина в гипоталамусе повреждающее влияние неонатальной андрогенизации на репродуктивную систему самок не проявляется.

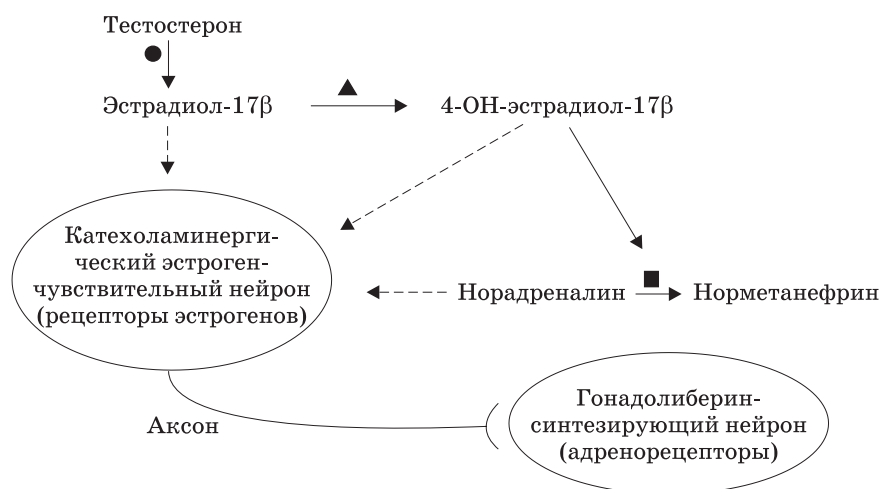


Рис. 3. Нейрохимические механизмы нарушения половой дифференциации мозга у неонатально андрогенизированных самок крыс:

● — ароматаза; ▲ — 4-гидроксилаза; ■ — КОМТ; —▶ — метаболические пути; - - -▶ — генетический импринтинг

Нарушение ароматизации андрогенов в мозге имеет непосредственное отношение и к развитию гомо- и бисексуального поведения особей мужского пола, перенесших стресс во внутриутробном периоде развития (пренатальный стресс). Опыты на крысах показали, что у пренатально стрессированных самцов очень рано возникают нарушения ароматазной активности, а также содержания и оборота норадреналина в преоптической области гипоталамуса [24]. По основным параметрам эти нарушения соответствуют нейрохимическим показателям у нормальных самок. Таким образом, в результате пренатального стресса у самцов формируется женский тип половой дифференциации

мозга. Если принять во внимание, что именно в преоптической области мозга у грызунов находится нейроэндокринный центр регуляции мужского полового поведения, то следует признать значение указанных нейрохимических изменений в поведенческой феминизации мозга. По нашим данным, эти изменения у взрослых потомков мужского пола воспроизводятся введением их матерям во время беременности глюкокортикоидных гормонов и предотвращаются введением блокатора опиатных рецепторов (налтрексона) перед стрессированием. Таким образом, глюкокортикоиды (вероятно, секретлируемые надпочечными железами материнского организма) и опиоиды следует при-

знать гормональными медиаторами повреждающего влияния пренатального стресса на образование нейростероидов в мозге и на развивающуюся нейроэндокринную систему мужского плода в целом.

В учении о нейростероидах сохраняется много белых пятен. В частности, это касается выяснения топографических особенностей нейростероидогенеза и их связи с функциями мозга. Достижения в этой области демонстрируют большое значение эндокринологии не только как клинической дисциплины, но и как одного из основных разделов естествознания — науки о гормонах и гормональной регуляции основных биологических процессов.

Список литературы

1. Corpechot C., Robel P., Axelson et al. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78: 4704–4707.
2. Corpechot C., Synguelakis M., Talha S. et al. Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. Brain Res. 1983; 270: 119–125.
3. Baulieu E.E., Robel P. Neurosteroids: A new brain function? J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1990; 37: 395–403.

4. *Compagnone N.A., Mellon S.H.* Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Frontiers Neuroendocrinol.* 2000; 21: 1–56.
5. *Naftolin F., Rayan K.J., Petro Z.* Aromatization of androstendione by the anterior hypothalamus of adult male and female rats. *Endocrinology.* 1972; 90: 295–298.
6. *Naftolin F., Rayan K.J., Davies I.J. et al.* The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. *Recent Progr. Horm. Res.* 1975; 31: 295–319.
7. *Резников А.Г., Акмаев И.Г., Фиделина О.Ф. и др.* Метаболизм тестостерона в дискретных областях мозга плодов крыс. *Пробл. эндокринологии.* 1990; 36, 3: 57–61.
8. *Negri-Cesi P., Melcangi R.C., Celotti F., Martini L.* Aromatase activity in cultured brain cells: difference between neurons and glia. *Brain Res.* 1992; 589: 327–340.
9. *Poletti A., Martini L.* Androgen-activating enzymes in the central nervous system. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1999; 69: 117–122.
10. *Zwain I.H., Yen S.S.C.* Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology* 1999; 140: 3843–3852.
11. *Резников А.Г., Тарасенко Л.В.* Образование эстрогенов в нейроэндокринных структурах мозга: физиологические и патофизиологические аспекты. *Запорож. мед. журн.* 2002; 3: 5–6.
12. *Yen S.S.C.* Neuroendocrinology of reproduction. *Reproductive endocrinology.* Eds. Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. Philadelphia, 1999: 30–80.
13. *Резников А.Г.* Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наук. думка, 1982. 252 с.
14. *Reznikov A.G.* Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction. New York: Harwood Academic Publishers, 1994, 60 p.
15. *Negri-Cesi P., Poletti A., Martini L.* The sexual differentiation of the brain: role of the metabolism of steroid hormones. *Zeitschrift für Humenontogenetisch* 2000; 3: 22–28.
16. *Гладкова А.И.* Регуляция мужского сексуального поведения половыми гормонами. *Успехи физиол. наук* 1999; 1: 97–105.
17. *Balhtazart J.* Brain aromatase and the control of male sexual behavior. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1993; 44: 521–540.
18. *Hutchison J.* Aromatase: Neuromodulator in the control of behavior. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1993; 44: 509–520.
19. *Roselli C.E., Horton L.E., Resko J.A.* Distribution and regulation of aromatase activity in the rat hypothalamus and limbic system. *Endocrinology* 1985; 117: 2471–2477.
20. *Резников А.Г., Сеницын П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.И.* Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения. *Пробл. эндокринологии.* 2002; 6: 50–53.
21. *Тарасенко Л.В., Сеницын П.В., Резников А.Г.* Влияние пренатального стресса на становление гонадотропной функции гипофиза у самцов крыс. *Физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 1996; 82, 4: 39–45.
22. *Shughrue P.J., Merchenthaler I.* Estrogen is more than just a sex hormone: novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Frontiers Neuroendocrinol.* 2000; 21: 95–101.
23. *Koenig H.L., Schumacher M., Ferzaz B. et al.* Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science* 1995; 268: 1500–1503.
24. *Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. и др.* Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс. *Пробл. эндокринологии.* 2000; 1: 30–34.

НЕЙРОСТЕРОЇДИ: ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

О.Г. Резников

Наведено дані літератури та власних досліджень стосовно фізіологічних та патофізіологічних аспектів синтезу і метаболізму стероїдних гормонів у нервовій тканині. Охарактеризовані ферменти та головні шляхи нейростероїдогенезу, функціональне значення нейростероїдів головного мозку, їх ролі у патогенезі різних порушень структури та функцій мозку.

Ключові слова: стероїдні гормони, ароматаза, 5 α -редуктаза, мозок, нейрогенез.

NEUROSTEROIDS: PHYSIOLOGIC AND PATHOPHYSIOLOGIC ASPECTS

A.G. Reznikov

The data from literature and the results of the author's research work regarding physiologic and pathophysiologic aspects of steroid hormones synthesis and metabolism in neural tissue are reviewed. The enzymes and main pathways of neurosteroidogenesis, as well as functional significance of the brain neurosteroids and their role in the pathogenesis of various alterations of the brain structure and functions are described.

Key words: steroid hormones, aromatase, 5 α -reductase, brain, neurogenesis.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОПОЭЗА В ПОСТГИПОКСИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ*

Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Г.Н. Зюзьков

НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, г. Томск

Изучены локальные механизмы регуляции гемопоэза после острой гипоксии и при развитии постгипоксической энцефалопатии. Показано, что наличие патологии мозга сопровождается повреждением коммитированных клеток-предшественников на фоне повышения функциональной активности стромальных элементов гемопоэзиндуцирующего микроокружения, что в конечном итоге приводит к снижению уровня гиперплазии эритроидного компартмента кроветворной ткани, расширению плацдарма костномозгового гранулоцитопоэза и снижению продукции функционально полноценных эритроцитов в постгипоксическом периоде.

Ключевые слова: гипоксия, постгипоксическая энцефалопатия, гранулоцитопоэз, эритроциты.

Адаптация к гипоксии является одной из основных проблем экспериментальной и клинической медицины. Практически любое заболевание в той или иной мере сопровождается нарушением процессов аэробного окисления в пораженных тканях. Гипоксический стимул оказывает мощное действие на всю систему транспорта кислорода, инициирующее функциональную (а позже и морфологическую) перестройку структур, принимающих участие в окислительном обеспечении организма, направленную на поддержание энергетического обмена [1–7]. При этом система крови самым непосредственным образом участвует в развитии компенсаторно-приспособительных реакций и формировании качественно «нового» паттерна деятельности различных органов в условиях кислородного голодания.

В литературе достаточно подробно описаны изменения состояния периферической крови и костномозгового кроветворения при гипоксических воздействиях [1, 8–13]. В настоящее время хорошо известно, что в ответ на гипоксию система крови реагирует увеличением кислородной емкости за счет повышения количества эритроцитов и гемоглобина, рефлекторного выброса зрелых клеток из депо, а также активации и увеличения доли эритроидного ростка кроветворения в органах гемопоэза [1, 11], в результате роста содержания колониеобразующих клеток в костном мозге и периферической крови [14–21] и возрастания уровня выработки эритропоэтина (эритрогенина) перитубулярными клетками почек [22]. В большинстве случаев отмечается и развитие лимфоцитоза в периферической крови, связанного с миграцией Т-лимфоцитов-регуляторов ге-

мопоэза в кроветворную ткань [23], а также нейтрофилиза как проявление общего адаптационного синдрома [13, 24–26].

Из многочисленных данных о регуляции гемопоэза в норме и при чрезвычайных ситуациях следует, что она осуществляется комплексом факторов, обладающих разнонаправленным действием и образующих сложную многоступенчатую систему, последовательность включения отдельных звеньев которой, их значимость в адаптации и компенсации определяются как степенью выраженности воздействия, так и его продолжительностью [23, 27]. Однако до сих пор во многом еще не известна роль как локальных, так и дистантных механизмов регуляции кроветворения при кислородной недостаточности различной степени тяжести. Абсолютно не изучены и изменения показателей системы крови в постгипоксическом периоде, вызванные наличием энцефалопатии, хотя считается доказанным важное значение нарушения деятельности мозговых структур в развитии постреанимационной патологии других жизненно важных органов [28–30].

В связи с изложенным нами было выполнено развернутое исследование роли гемопоэзиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения после «глобальной» гипоксии и предпринята попытка оценки влияния энцефалопатии на гемопоэз в постгипоксическом периоде [31–33].

Эксперименты проводились на мышцах-самцах линии СВА. Гипоксическое воздействие моделировалось с помощью гермокамеры объемом 500 мл в двух вариантах. В первом случае — при коротком варианте гипоксии

* Работа выполнена при поддержке РФФИ. Грант № 00-040-48745.

(однократное воздействие) — не отмечалось достоверных изменений психоневрологического статуса. Длительное воздействие (двукратное помещение мышей в камеру с промежутком в 10 мин) с первых суток сопровождалось формированием энцефалопатии, которую регистрировали по развитию амнезии при воспроизведении условного рефлекса пассивного избегания и нарушению ориентировочно-исследовательского поведения животных в открытом поле (увеличение общей двигательной активности в результате горизонтальных перемещений и рост коэффициента асимметрии движений).

Проведенные эксперименты позволили установить, что гипоксия гермообъема, не вызывающая нарушение деятельности ЦНС, сопровождалась стимуляцией костномозгового кроветворения. При этом отмечалось повышение абсолютного количества эритрокариоцитов в гемопоэтической ткани и увеличение содержания незрелых нейтрофильных гранулоцитов при сохранении числа их зрелых форм на уровне, не превышающем исходных значений. Кроме того, имело место накопление лимфоидных элементов в костном мозге.

Динамика содержания зрелых клеток в периферической крови в постгипоксическом периоде полностью соответствовала картине костномозгового кроветворения и характеризовалась развитием выраженного ретикулоцитоза и умеренным повышением количества эритроцитов, несмотря на снижение показателя их осмотической резистентности. Со стороны белой крови отмечалось падение числа сегментоядерных нейтрофилов, а также статистически значимое увеличение уровня содержания лимфоцитов на протяжении практически всего периода наблюдения (до 10-х сут опыта включительно).

Указанным изменениям предшествовало усиление выхода эритроидных и грануломоноцитарных колониеобразующих единиц в метилцеллюлозной среде, повышение их пролиферативной активности и ускорение созревания прекурсоров эритропоэза при нарушении реализации дифференцировочных потенциалов гранулоцито-макрофагальных предшественников.

Состояние пула клоногенных клеток, как известно, во многом определяется способностью клеточных компонентов ГИМ к продукции широкого спектра гуморальных гемопоэтических факторов — цитокинов [27, 34, 35]. Последние участвуют в локальном контроле процессов пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников и являются наиболее мощными среди гормоноподобных веществ регуляторами гемопоэза [36–38], суммарный эффект которых регистрируется в

качестве эритропоэтической (ЭПА) и колониестимулирующей активности (КСА).

Исследование секреторной функции отдельных фракций миелокариоцитов выявило возрастание ЭПА кондиционных сред прилипающих и неприлипающих клеток костного мозга, а также повышение КСА супернатантов от адгезирующих элементов при снижении уровня колониобразования в 7-суточных культурах тест-системы с использованием надосадочной жидкости неадгезирующих нуклеаров. Кроме того, имело место повышение концентрации индукторов гемопоэза и в сыворотке крови.

Взаимодействие стромальных компонентов ГИМ с кроветворными клетками осуществляется также посредством образования прямых межклеточных контактов и формирования гемопоэтических островков, в составе которых и происходит размножение и созревание коммитированных клеток-предшественников [34, 40–43]. Межмембранное связывание при этом служит для сообщения регуляторной информации, передачи необходимых веществ, миграции и последующего хоминга прекурсоров в специфических участках кроветворной ткани и предоставления гемопоэтических ростовых факторов в биологически доступной форме [39, 41].

Изучение структурно-функциональной организации костного мозга показало увеличение выхода клеточных комплексов, ассоциированных как с макрофагальными, так и фибробластоидными элементами, а их качественный анализ — повышение числа эритроидных ГО на протяжении практически всего периода наблюдения (до 10-х сут опыта включительно) при достоверном возрастании количества их смешанных и гранулоцитарных типов лишь в ближайшие сроки после воздействия.

Таким образом, «кислородное голодание», не сопровождающееся нарушением психоневрологического статуса, приводило к резкой гиперплазии костномозгового эритропоэза из-за повышения функциональной активности КОЕ-Э в результате как возрастания фидерной способности клеточных компонентов ГИМ, массивного поступления продуктов распада эритроцитов в сосудистое русло и непосредственно гипоксического стимула, так и активации стресс-реализующих систем и, вероятно, миграции Т-лимфоцитов-регуляторов гемопоэза в костный мозг [23].

Реакция грануломоноцитарного ростка в постгипоксическом периоде в целом соответствовала изменениям, характерным для общего адаптационного синдрома [24, 44–47]. Выявленное при этом разобщение процессов пролиферации и дифференцировки КОЕ-ГМ, по-

видимому, связано со спецификой (природой) повреждающего фактора и отсутствием у него «прямого» стимулирующего действия на грануломоноцитопоэз (рисунок, а).

Исследование влияния постгипоксической энцефалопатии как возможного механизма дизрегуляции кроветворения на изменения показателей системы крови позволило вскрыть ряд особенностей. В частности, у животных с патологией мозга наблюдалось падение роста КОЕ-Э в трехсуточных культурах, а также снижение их митотической активности. Изменения соответствующих параметров грануломоноцитопоэза носили аналогичный характер, но статистической значимости при сравнении с животными, подвергшимися однократному воздействию, достигало лишь уменьшение числа пролиферирующих КОЕ-ГМ.

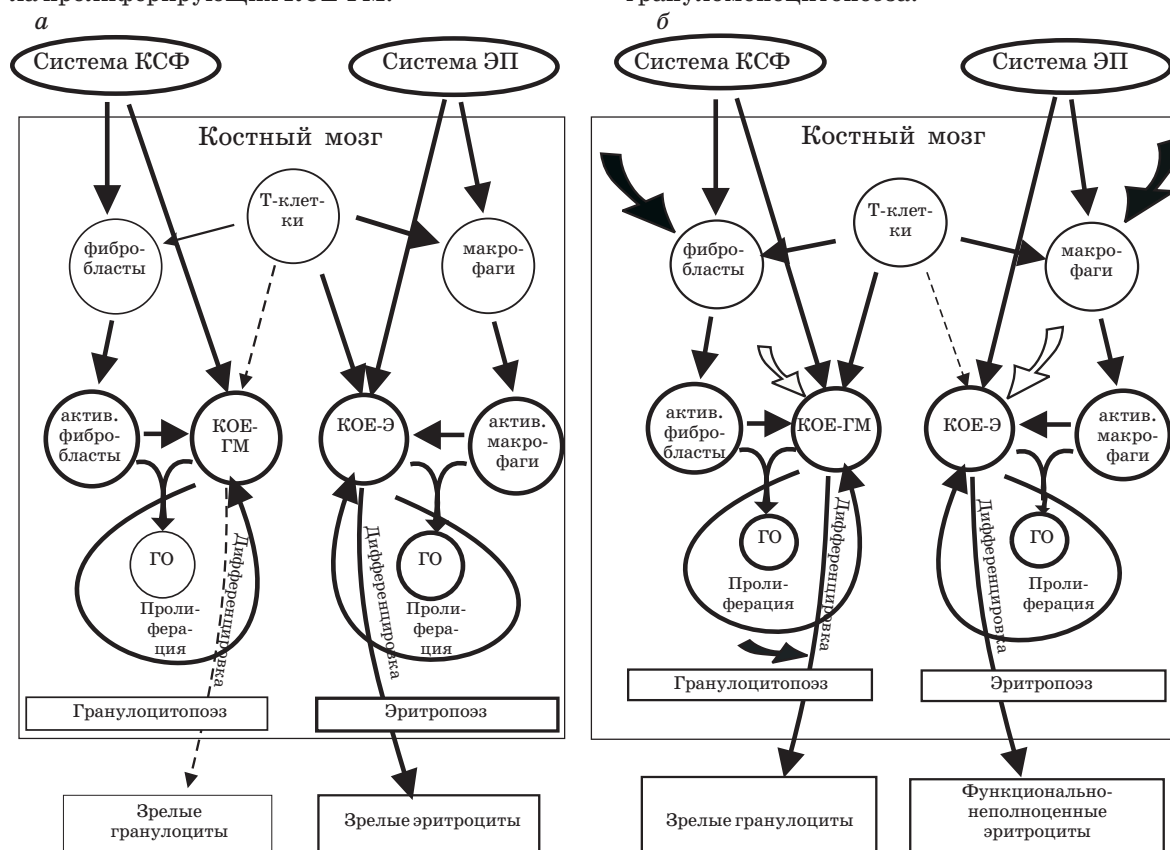


Схема регуляции гемопоэза при гипоксии, не вызывающей повреждение мозговых структур (а) и сопровождающейся развитием энцефалопатии (б):

КСФ — колониестимулирующий фактор; ЭП — эритропоэтин; КОЕ-ГМ — гранулоцито-макрофагальные колониобразующие единицы; КОЕ-Э — эритроидные колониобразующие единицы; ГО — гемопоэтические островки; тонкие линии — изменения практически отсутствуют; толстые — активация; пунктирные — ингибция. Черные стрелки — активирующее; белые — ингибирующее влияние, вызванное поражением мозговых структур

Снижение темпа деления КОЕ-Э могло быть связано с уменьшением продукции эритропоэтически активных субстанций неприлипающими клетками ГИМ. Однако данные

изменения носили кратковременный характер, что исключает ведущую роль указанного механизма в нарушении процессов пролиферации КОЕ-Э в постгипоксическом периоде. Кроме того, выработка ЭПА прилипающими миелокариоцитами и эритропоэтическая активность сыворотки крови, напротив, увеличивались. Изучение уровней КСА кондиционных сред адгезирующих и неадгезирующих нуклеаров костного мозга и сыворотки крови также выявило их возрастание относительно показателей гипоксического контроля.

В целом эффект повышения концентрации гуморальных регуляторов в биологических жидкостях проявлялся в компенсаторном ускорении дифференцировки как эритроидных прекурсоров, так и предшественников грануломоноцитопоэза.

Существенные сдвиги были обнаружены и при исследовании структурно-функциональной организации кроветворной ткани. Так, наблюдалось значительное усиление способ-

ности фибробластоидных клеток к формированию гемопоэтических островков, что сопровождалось достоверным увеличением числа клеточных комплексов гранулоцитарного и смешанного типов.

Изменения состояния пула родоначальных клеток, несмотря на выраженность компенсаторных реакций, приводили к снижению количества эритрокариоцитов в костном мозге относительно гипоксического контроля, в то время как усиление реализации дифференцировочного потенциала КОЕ-ГМ оказывалось вполне достаточным для повышения уровня содержания зрелых нейтрофильных гранулоцитов в гемопоэтической ткани, а также увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови. Кроме того, имело место развитие анемии гемолитического характера, что, в свою очередь, явилось результатом снижения осмотической резистентности эритроцитов и закономерного усиления эритроидеретических процессов клеточными элементами системы мононуклеарных фагоцитов [27].

Итак, высокая степень гипоксии предопределяла повреждение кроветворных прекурсоров на фоне сохранения функциональной активности относительно резистентных стромальных компонентов ГИМ, что в конечном итоге приводило к расширению плацдарма костномозгового грануломоноцитопоэза и снижению продукции полноценных специализированных клеток красной крови. При этом фактором, повреждающим измененные клетки-предшественники, вероятно, явилась чрезмерная активация симпатoadренальной и гипофизарно-надпочечниковой систем в постгипоксическом периоде. Такой извращенный (негативный) эффект избытка катехоламинов на прекурсоры гемопоэза, особенно КОЕ-Э, был выявлен на модели цитостатической миелосупрессии, вызванной введением антиметаболита [23]. Причиной же патологической импульсации САС после аноксии могла послужить отсроченная декомпенсация тормозных (ГАМК- и глицинергических) медиаторных систем, так как известна их наибольшая уязвимость к недостатку кислорода при длительно наступающем умирании [29].

Увеличение объемной доли грануломоноцитопоэза в результате изменения функциональной активности клеточных компонентов ГИМ также, по-видимому, было опосредовано нарушением деятельности определенных структур ЦНС, ответственных за формирование адекватных компенсаторно-приспособительных реакций со стороны системы крови при чрезвычайных ситуациях. Однако не исключено, что в основе повышенного инфлюк-

са нейтрофилов в кровь лежала значительная альтерация тканей гипоксией и развитие асептического воспаления пораженных участков внутренних органов [29, 48], являющегося обязательным компонентом системного ответа организма на гибель клеток.

Для подтверждения предположений о центральном генезе выявленных гематологических феноменов при тяжелой окислительной недостаточности мышам сразу после длительного воздействия однократно, внутрибрюшинно вводили оксидутират натрия, являющийся мощным антигипоксическим средством, с преимущественно центральным механизмом действия [49]. Использование данного препарата в дозе 750 мг/кг нормализовало показатели психоневрологического статуса и предотвращало формирование энцефалопатии.

Осуществление фармакологической «защиты» мозга повышало количество предшественников эритропоэза в костномозговой ткани, их пролиферативную способность и приводило к нивелированию снижения уровня гиперплазии эритроидного ростка кроветворения, а также к отмене развития анемии в постгипоксическом периоде. Причем данные сдвиги кроветворения имели место, несмотря на снижение эритропоэтической активности сыворотки крови и секреторной функции клеточных элементов ГИМ.

Кроме того, возрастало содержание прекурсоров грануломоноцитопоэза в гемопоэтической ткани и повышалась скорость их деления. При этом отмечалось падение индекса созревания КОЕ-ГМ, определяемое снижением выработки КСА прилипающими нуклеарами и содержанием индукторов грануломоноцитопоэза в сыворотке крови, а также уменьшение числа сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови. Тем не менее интенсивность дифференцировки грануломоноцитарных прекурсоров достоверно превосходила соответствующие показатели гипоксического контроля, что сопровождалось закономерным накоплением зрелых нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге и их повышенным выходом в кровь. В основе сохранения относительно высокого уровня продукции нейтрофилов вследствие выраженной секреторной активности неадгезирующих клеток и КСА сыворотки крови, по нашему мнению, лежит физиологически обусловленная необходимость «очистения» тканей от детрита [36].

Полученные результаты однозначно свидетельствуют о непосредственной связи патологии мозга, вызванной «глобальной» гипоксией, с падением содержания кроветворных прекурсоров в костном мозге и отменой преимущественно «эритроидной направленности» гемопоэза в постгипоксическом периоде

в результате изменения фидерной способности стромальных компонентов ГИМ (рисунок, б).

Таким образом, поражение мозговых структур при кислородной недостаточности существенно нарушает развитие адаптивных

реакций системы крови, что, в свою очередь, способно еще в большей мере ухудшать окислительное обеспечение тканей организма, перенесшего гипоксическую травму.

Список литературы

1. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия. М.: Медицина, 1967. 368 с.
2. Бреслав И.С., Шмелева А.М. Горы и система крови. Материалы симпозиума. Фрунзе, 1969: 22–24.
3. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука, 1977. 315 с.
4. Сверчкова В.С. Гипоксия — гиперкапния и функциональные возможности организма. Алма-Ата: Наука, 1985. 176 с.
5. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина, 1986. 272 с.
6. Меерсон Ф.З., Пшеничникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
7. Ehrenbourg I., Gorbatchenkova A. Interval hypoxic training of patients with coronary heart disease. *Nuroxia Med. J.* 1993; 1: 14–18.
8. Кушелевский В.И. Материалы для медицинской географии и санитарного описания Ферганской области; В 3 т. Новый Маргелан, 1890.
9. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л.: Наука, 1983. 150 с.
10. Наливайко А.М. Изменения в лимфоидных органах у крыс при острой гипоксии. *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии* 1982; 82, 6: 87–91.
11. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при действии на организм экстремальных факторов. Свердловск, 1988. 152 с.
12. Hasan M.M. Induction and phosphorylation of protein kinase C — alpha and mitogen-activated protein kinase by hypoxia and by radiation in Chinese Hamster V 79 cell. *Radiat. Res.* 1996; 145, 2: 128–133.
13. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Северин М.В. Система крови и экстремальные воздействия на организм. Екатеринбург, 1999. 198 с.
14. Тулебеков Б.Т., Норимов А.Ш. Стволовые клетки, Т- и В-лимфоциты при острой гипоксии. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1980; 40, 8: 15–17.
15. Исаева Е.Н., Аджиева С.Б., Лесников В.А. Изменения колониеобразующей активности и направления дифференцировки костного мозга при повреждении гипоталамических структур. Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всесоюз. конф., 31 авг. — 1 сент. 1989 г., Ростов на Дону. Л., 1989: 122.
16. Chipolleschi M.G., D'Ippolito G., Bernabei P.A. et al. Severe hypoxia enhances the formation of erythroid bursts from human cord blood cells and the maintenance of BFU-E in vitro. *Exp. Hematol.* 1997; 25, 11: 1187–1194.
17. Brandan N., Aguirre M., Carmuega R., Alvarez M., Juaristi J. Proliferative and maturative behaviour patterns on murine bone marrow and spleen erythropoiesis along hypoxia. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam. (Argentina)*. 1997; 47, 2: 125–135.
18. Adelman D.M., Maltepe E., Simon M.C. Multilineage embryonic hematopoiesis requires hypoxic ARNT activity. *Genes Dev.* 1999; 13, 19: 2478–2483.
19. Ivanovic Z., Bartolozzi B., Bernabei P.A., Cipolleschi M.G. et al. Incubation of murine bone marrow cells in hypoxia ensures the maintenance of marrow-repopulating ability together with the expansion of committed progenitors. *Br. J. Haematol. (England)*. 2000; 108, 2: 424–429.
20. Taneja R., Rameshwar P., Upperman J., Wang M.T., Livingston D.H. Effects of hypoxia on granulocytic-monocytic progenitors in rats. Role of bone marrow stroma. *Am. J. Hematol. (United States)*. 2000; 64, 1: 20–25.
21. Mide S.M., Huygens P., Bozzini C.E., Fernandez Pol J.A. Effects of human recombinant erythropoietin on differentiation and distribution of erythroid progenitor cells on murine medullary and splenic erythropoiesis during hypoxia and post-hypoxia. In vivo (Greece). 2001; 15, 2: 125–132.
22. Favier R., Spielvogel H., Caceres E., Rodriguez A., Sempore B. et al. Differential effects of ventilatory stimulation by sex hormones and almitrine on hypoxic erythrocytosis. *Pflugers Arch. (Germany)*. 1997; 434, 1: 97–103.
23. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1997. 218 с.
24. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. М.: Медгиз, 1960. 254 с.
25. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Медицина, 1972. 121 с.
26. Саркисов Д.С., Аруин Л.И. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. М.: Медицина, 1987: 20–36.
27. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэз-индуцирующего микроокружения при цитостатических миелосупрессиях. Томск, 1999. 114 с.
28. Гурвич А.М., Алексеева Г.В., Семченко В.В. Постреанимационная энцефалопатия (патогенез, клиника, профилактика и лечение). Омск, 1996. 76 с.
29. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника; Под ред. Ю.Л. Шевченко. Томск: ООО «ЭЛБИ-Сб», 2000. 384 с.

30. Дизрегуляторная патология; Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. 652 с.
31. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Реакции системы крови и механизмы их развития в постгипоксическом периоде. Мат. III Всерос. конф.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. М., 2002: 41.
32. Зюзьков Г.Н., Гурьянцева Л.А., Суслов Н.И., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. Реакции гранулоцитарного роста кроветворения при гипоксии различной степени тяжести. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2002; 10: 379–382.
33. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Гурьянцева Л.А., Суслов Н.И. Реакции эритроидного роста кроветворения и механизмы их развития при гипоксии различной степени тяжести. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2002; 8: 142–145.
34. Gordon M.Y. Extracellular matrix of the marrow microenvironment. Brit. J. Haematol. 1988; 70: 1–4.
35. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1989. 224 с.
36. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1992. 276 с.
37. Натан Д.Г., Зифф К.А. Регуляция кроветворения. Гематол. и трансфузиол. 1994; 39, 2: 3–10.
38. Lau A.S., Lehman D., Geertsma F.R., Yeung M.C. Biology and therapeutic uses of myeloid hematopoietic growth factors and interferons. Pediatr. Infect. Dis. J. 1996; 15, 7: 563–575.
39. Науменко О.И. Роль гемопоэтического микроокружения в норме и при лейкозе. Эксперим. онкология 1992; 14, 1: 11–20.
40. Crocker P.R., Gordon S. Isolation and characterization of resident macrophages and hemopoietic cell cluster from mouse bone marrow. J. Exp. Med. 1985; 162, 3: 993–1014.
41. Hardy C.L., Minguell J.J. Cellular interactions in hemopoietic progenitor cell homing: a review. Scanning Microsc. 1993; 7, 1: 333–341.
42. Kobayashi M., Imamura M., Uede T. et al. Expression of adhesion molecules on human hematopoietic progenitor cells at different maturational stages. Stem cells (Dayt). 1994; 12, 3: 316–321.
43. Blazsek I., Liu X.H., Anjo A. et al. The hematoma, a morphogenetic functional complex in mammalian bone marrow, involves erythroblastic islands and granulocytic cobblestones. Exp. Hematol. 1995; 23, 4: 309–319.
44. Горизонтов П.Д. Роль симпатической нервной системы в ранних неспецифических реакциях органов кроветворения. Патол. физиол. и эксперим. терапия 1975; 3: 34–38.
45. Горизонтов П.Д., Федотова М.И., Белоусова О.И. Стресс и система крови. М.: Медицина, 1983. 240 с.
46. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоэза. Томск, 1990. 136 с.
47. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск, 2000. 118 с.
48. Li C., Jackson R.M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. Am. J. Physiol. Cell Physiol. (USA). 2002; 282, 2: 227–241.
49. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии. Томск: STT, 2001. 576 с.

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕМОПОЕЗУ В ПОСТГІПОКСИЧНОМУ ПЕРІОДІ

Є.Д. Гольдберг, О.М. Дыгай, Г.М. Зюзьков

Вивчено локальні механізми регуляції гемопоезу після гострої гіпоксії та під час розвитку постгіпоксичної енцефалопатії. Показано, що наявність патології мозку супроводжується ушкодженням комітованих клітин-попередників на тлі підвищення функціональної активності стромальних елементів гемопоєзіндукуючого мікрооточення, що в кінцевому підсумку приводить до зниження рівня гіперплазії еритроїдного компартменту кровотворної тканини, розширення плацдарму кістково-мозкового гранулоцитопоезу та зниження продукції функціонально повноцінних еритроцитів у постгіпоксичному періоді.

Ключові слова: гіпоксія, постгіпоксична енцефалопатія, гранулоцитопоєз, еритроцити.

MECHANISMS OF HEMATOPOIESIS REGULATION IN THE POSTHYPOXIC PERIOD

Ye.D. Goldberg, A.M. Dygai, G.N. Zyuzkov

The reactions of hematopoiesis after acute hypoxia and during development of the posthypoxic encephalopathy have been studied. It has been shown, that the brain pathology is accompanied by damage of proliferative colony forming units in the presence of active stromal cells, enhanced bone marrow granulomonocytopoiesis and decreased production of functionally full value erythrocytes. Thus, the hypoxic brain injury significantly disturbs the adaptive reactions of the blood system in the posthypoxic period.

Key words: hypoxia, posthypoxic encephalopathy, granulomonocytopoiesis, erythrocytes.

РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

*Ю.П. Бельский, Н.В. Бельская, М.Г. Данилец,
В.К. Патрушев, В.И. Агафонов*

НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, г. Томск

Обобщены данные о естественных супрессорных клетках. Выделены два основных функциональных типа клеток: продуцирующие трансформирующий фактор роста бета или оксид азота. Обосновано существование связи между поляризацией Т-лимфоцитов и функциональным типом естественных супрессорных клеток. Обсуждается возможность участия естественных супрессорных клеток в регуляции инициации и поддержания поляризации Т-клеток.

Ключевые слова: *Т-лимфоциты, трансформирующий фактор роста бета, оксид азота.*

В середине 80-х гг. в литературе появились сообщения об антипролиферативных свойствах незрелых кроветворных клеток, которые получили название естественных супрессорных. Естественные супрессорные клетки (ЕСК) — крайне не однородная популяция клеток, обладающих естественной супрессорной активностью, то есть способностью подавлять пролиферацию иммунокомпетентных клеток неспецифически (без предварительного контакта с мишенями, без рестрикции по антигенам комплекса гистосовместимости). ЕСК могут принадлежать к гранулоцито-макрофагальному, эритроидному, лимфоидному ростку [1–4], однако их объединяет то, что, во-первых, они имеют нулевой фенотип и, во-вторых, обладают выраженной иммуносупрессорной активностью как *in vitro*, так и *in vivo* (подавляют реакцию Т- и В-лимфоцитов на антигены и митогены) [5]. Следует отметить еще два свойства ЕСК: способность подавлять рост гранулоцито-эритромоноцито-мегакариоцитарных (КОЕ-ГЭММ), гранулоцитомacroфагальных (КОЕ-ГМ) и эритроидных колоний (КОЕ-Э) [6], а также ингибировать пролиферацию некоторых опухолевых клеток *in vitro* [7–10]. Важное значение ЕСК в регуляции иммунитета показано в работах *in vivo* при опухолевом росте [11], РТПХ [12], иммунизации *Salmonella typhimurium* [13].

Физиологическая роль ЕСК все еще не известна. Предполагается (поскольку у интактных половозрелых животных ЕСК находятся в костном мозге, а в селезенке они обнаруживаются только после определенных воздействий), что основной их функцией является негативная регуляция гемопоэза либо предотвращение развития иммунологических реакций в костномозговой ткани.

Факторы ЕСК. В основе механизма иммуносупрессорного действия ЕСК лежит секреция ими растворимых медиаторов — супрессорных факторов (СФ), в роли которых могут выступать трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β), оксид азота (ОА), простагландины, некоторые нуклеозиды и другие, в том числе еще не идентифицированные вещества [14–20]. При некоторых физиологических состояниях (беременность) [21], при заболеваниях (опухолевый рост) [22, 23], а также определенных экспериментальных моделях (трансплантация клеток костного мозга [24], РТПХ [25], введение циклофосфана [26]) активность ЕСК значительно возрастает. При этом природа СФ различна, что связано, очевидно, с используемой экспериментальной системой.

Типы ЕСК. Несмотря на множество описанных в литературе СФ, присущих ЕСК, на наш взгляд, можно выделить два ведущих: ТФР-β и ОА, которые либо полностью, либо в значительной степени опосредуют действие ЕСК в большинстве случаев. Известно, например, что иммуносупрессорная активность ЕСК костного мозга интактных мышей и мышей после введения циклофосфана обусловлена продукцией ОА [14, 27]. Кроме того, обнаружено, что действие ЕСК, выделенных из селезенки как новорожденных мышей [26], так и взрослых животных с развившейся у них РТПХ [25], полностью или почти полностью зависит от интерферона-гамма (ИФ-γ), что указывает на ОА как на основной СФ в данных случаях.

С другой стороны, главным СФ для ЕСК, полученных от опухоленосителей, беременных животных, мышей после инъекции им фенилгидразина, является ТФР-β [21, 28, 29]. ЕСК интактного костного мозга мышей, обработанные ИЛ-3, и ЕСК, полученные путем

клонирования интактных спленоцитов мыши, также продуцируют ТФР- β [30, 31].

Следует отметить, что ТФР- β является важным и, вероятно, основным ингибитором синтеза ОА [32, 33]. Это подтверждается данными, полученными в экспериментах на мышах, у которых от рождения отсутствует ген ТФР- β . У таких животных в первые дни жизни резко (в 4 раза) повышается уровень ОА в сыворотке, развиваются множественные воспаления, и к 3–4-й неделе они погибают [34]. Вследствие этого очевидно, что при повышенной секреции клетками ТФР- β активность синтеза ОА будет снижена, и наоборот. Учитывая ингибирующее влияние ТФР- β на синтез ОА, можно с большой долей вероятности утверждать, что в каждый момент времени будет преобладать активность либо ОА- либо ТФР- β -синтезирующих ЕСК. Другими словами, представляется маловероятным одновременное существование ЕСК, секретирующих эти СФ, а если это так, то следует признать наличие двух основных типов ЕСК — ОА- или ТФР- β -синтезирующих.

Регуляция активности ЕСК. Активность ЕСК регулируется различными цитокинами, такими как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ГМ-КСФ, ИФ- γ [30, 35, 36]. Вероятно, их набором и определяется, какой из типов ЕСК (ОА- или ТФР- β -синтезирующие) будет превалировать в той или иной ситуации.

Как известно, секреция ОА гемопоэтическими клетками индуцируется ИФ- γ , основным продуцентом которого являются Т-лимфоциты [14]. Влияние цитокинов, синтезируемых Т-лимфоцитами, на гемопоэз продемонстрировано в работах [37–39]. Кроме того, показано, что Т-лимфоциты участвуют в процессах восстановления гемопоэза после действия ряда цитостатиков (то есть в тех же экспериментальных условиях, в которых отмечается усиление активности ЕСК), при этом повышается продукция ими ИЛ-3 [40]. О важном влиянии Т-клеток на ЕСК свидетельствует повышение их активности у бестимульных мышей nude [41].

Взаимосвязь между типами Т-хелперов (Th) и ЕСК. Как известно, после стимуляции антигеном Т-клетки дифференцируются в два различных функциональных типа — Th1 и Th2, каждый из которых вырабатывает свой спектр цитокинов [42]. Основными цитокинами Th1 являются ИФ- γ и ИЛ-2, а Th2 — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10 [42]. Если 1-й тип поляризации обеспечивает протективный клеточный иммунитет против вирусов [43], грибов [44] и бактерий [45], то клинические проявления 2-го типа поляризации Т-лимфоцитов более разнородны. С одной стороны, активирование Th2 приводит к развитию реакций гуморального иммунитета, протекающих по типу

гиперчувствительности немедленного типа (анафилактические реакции, бронхиальная астма, гельминтозы), где именно цитокины Th2 вызывают эозинофилию (ИЛ-5) и продукцию IgE (ИЛ-4) [46, 47]. С другой стороны, отмечено, что в ситуациях толерантности иммунной системы (оральная толерантность, беременность, опухолевый рост), наряду с секрецией ИЛ-4, начинает преобладать выработка Т-лимфоцитами ТФР- β и ИЛ-10 [48]. Гиперпродукция этих цитокинов и обеспечивает состояние толерантности. Такие выделяют в отдельный подтип — Th3 [49]. В дальнейшем мы будем обозначать эти разновидности Th2 как Th2_{гнт} и Th2_{тол}.

Анализ литературы позволяет предположить, что в зависимости от того, 1-й или 2-й тип Т-лимфоцитов активирован в данный момент, будут преобладать либо ОА- либо ТФР- β -продуцирующие ЕСК соответственно. Так, существуют многочисленные экспериментальные данные о противоположном влиянии на синтез ОА цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 [50–51]. Действительно, при активировании Th1 повышается концентрация ИФ- γ , TNF- β , ИЛ-2, ИЛ-12, которые стимулируют синтез ОА [53–55]. Продукты Th2, такие как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10 и ТФР- β , напротив, ингибируют синтез ОА [51, 53, 56–57]. Нами показано, что супернатанты Т-лимфоцитов с высоким и низким содержанием ИФ- γ увеличивали иммуносупрессорную активность клеток костного мозга. При этом продукцию оксида азота стимулировал лишь супернатант с высоким содержанием ИФ- γ [58].

Как известно, увеличение продукции ТФР- β характерно для состояний толерантности, связанных с активацией Th2/3. Именно в моделях беременности, опухолевого роста обнаружены ТФР- β -продуцирующие ЕСК [21, 28, 59]. В этой связи интересны данные, полученные нами на модели опухолевого роста перевивной аденокарциномы Эрлиха. Нами обнаружено увеличение неспецифической иммуносупрессорной активности в костном мозге и селезенке, которое было полностью опосредовано продукцией ОА, а не ТФР- β [60]. Дальнейшие исследования показали, что никакого противоречия в этом нет, поскольку в данной модели опухолевого роста не происходит классической поляризации Т-клеток во 2/3 тип (продукция Т-лимфоцитами ИФ- γ увеличивалась). Кроме того, сами опухолевые клетки вырабатывали факторы, стимулирующие продукцию ОА [61].

Перспективы в изучении ЕСК

На фоне огромной массы информации о регуляции поляризации Т-лимфоцитов и, в частности, о влиянии на этот процесс различных клеток (макрофагов, дендритных клеток, естественных киллеров и др.) отсутствуют работы,

направленные на изучение роли ЕСК в этом взаимодействии. При исследовании ЕСК показано не только повышение их активности в различных иммунологических моделях *in vivo*, но и секреция ими таких цитокинов, как ТФР- β и ИЛ-4 [16, 62], что свидетельствует о несомненном участии ЕСК в регуляции инициации и/или поддержании Т-клеточной поляризации.

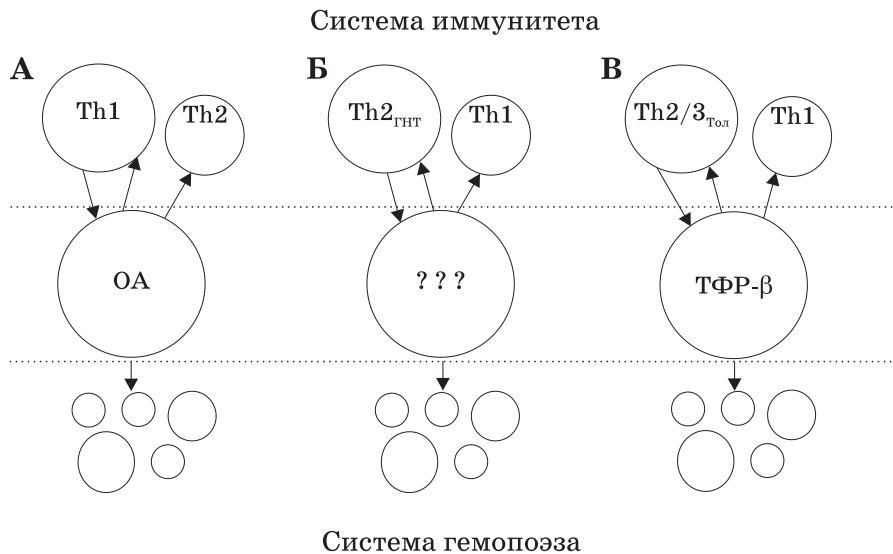
Исходя из нашей гипотезы о существовании двух типов ЕСК, при изучении их иммунорегуляторного влияния необходимо давать характеристику и самим ЕСК, поскольку различные их виды (то есть секретирующие разные СФ) могут по-разному влиять на поляризацию.

При обсуждении иммунного ответа следует иметь в виду, что речь идет не о единственном, а о преобладающем типе поляризованных Т-хелперов в организме на данный момент, так как *in vivo* происходит постоянная их стимуляция различной интенсивности со стороны множества антигенов экзо- и эндогенного происхождения. Кроме вновь появляющихся Th1 и Th2, в организме всегда существуют уже поляризованные Т-клетки памяти.

Все сказанное схематично представлено на рисунке.

Также отсутствуют данные о влиянии ЕСК в этой ситуации как на преобладающие Т-хелперы (Th1), так и на функцию Th2. Если принять наше предположение о преобладании ОА-продуцирующих ЕСК при 1-м типе ответа, то можно ожидать, что их влияние на иммунологические реакции (на пролиферацию и продукцию цитокинов Т-хелперами) будет в некоторой степени подобно действию ОА.

Известно, что ОА способен проявлять иммуносупрессорное действие *in vitro* и *in vivo* в Th1 моделях [64, 65]. В то же время необходимо отметить, что данные о влиянии ОА на пролиферацию и секрецию цитокинов как Th1, так и Th2 противоречивы. Это обусловлено, вероятно, используемой авторами экспериментальной системой, в частности источником ОА, в качестве которого были использованы химические доноры и различные клеточные популяции [66–68]. Поскольку индуктором синтеза ОА является ИФ- γ , то представляется маловероятной возможность ингибирования Th2 ОА-продуцирующими ЕСК, так как способность стимулировать продукцию ОА у таких лимфоцитов относительно невелика. Однако это соображение также требует экспериментального подтверждения.



Роль естественных супрессорных клеток (ЕСК) во взаимодействии иммунной и гемопоэтической систем

Преобладание Th1: влияние ЕСК на Т-клетки (рисунок, А). Прямых данных относительно ЕСК при 1-м типе иммунного ответа в литературе нет. Однако в ряде работ с использованием моделей, для которых характерно развитие Th1 (например, иммунизация БЦЖ [13, 63]), показано, что иммуносупрессорная активность ЕСК *in vivo* повышается. Нужно отметить, что в этих работах не изучался ни тип поляризации Т-хелперов, ни факторы, определяющие иммуносупрессорное действие ЕСК.

Несмотря на имеющуюся информацию о влиянии ОА на Т-клетки, вопрос о роли ЕСК (вырабатывающих ОА) в развитии и поддержании Th1 поляризации пока остается без внимания исследователей.

Преобладание Th2_{гнт}: влияние ЕСК на Т-клетки (рисунок, Б). Какие-либо данные о ЕСК при данном типе иммунного ответа в литературе отсутствуют.

Преобладание Th2_{тол}: влияние ЕСК на Т-клетки (рисунок, В). Основная часть иссле-

дований функции ЕСК проведена с использованием таких экспериментальных систем *in vivo*, в которых развивается состояние толерантности (опухолевый рост, беременность). В этих работах, как уже говорилось, показано появление ЕСК, преимущественно секреторирующих ТФР- β . Однако их влияние на Th2_{Тол} не изучалось. Тем не менее на основе многочисленных данных о действии ТФР- β на поляризацию Th можно составить некоторое представление о возможном влиянии ТФР- β -продуцирующих ЕСК.

Известно, что ТФР- β обладает выраженным иммуносупрессорным действием и подавляет функцию Th1, способствуя тем самым установлению толерантности [69–71]. В некоторых ситуациях Th1 поляризации (аутоиммунный энцефаломиелит, воспалительный колит) введение ТФР- β предотвращает развитие заболевания, то есть он подавляет Th1 [72, 73]. Более противоречивы данные о влиянии ТФР- β на Т-хелперы 2-го типа. Ингибирующая роль ТФР- β как по отношению к Th1, так и Th2 показана при исследовании нокаутированных по гену ТФР- β мышей. У таких животных наблюдается повышенный уровень цитокинов Th1 (ИФ- γ , ИЛ-2) и Th2 (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) [74], накопление в ткани печени Th1, которые обеспечивают высокий уровень ИФ- γ , что приводит к развитию некротического воспаления (аутоиммунный гепатит) [75]. Кроме того, у этих мышей наблюдается неконтролируемый В-клеточный ответ, который проявляется в виде повышения продукции IgE, снижения IgA, чрезмерного повышения комплементсвязывающих IgG- и IgM-антител, что, в свою очередь, приводит к развитию множественных очагов воспаления на поверхности слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, что и является непосредственной причиной гибели [76].

ТФР- β влияет на начальные этапы поляризации Т-хелперов. Показано, что его присутствие в культуре еще не установившихся Th (клонов) приводит к полной, но обратимой утрате их способности дифференцироваться как по 1-му, так и по 2-му типу [77]. При этом ингибируется продукция ИЛ-4, но не изменяется уровень экспрессии рецептора к нему [78]. Однако ТФР- β не влияет на продукцию цитокинов уже дифференцированными Th1 и Th2-клонами [77, 78].

Имеются данные о том, что ТФР- β способен стимулировать свою собственную продукцию [79]. Это позволяет предполагать, что ТФР- β -продуцирующие ЕСК, вероятно, способствуют поддержанию толерантности. Подтверждением такой их роли является и тот факт, что элиминация ЕСК *in vivo* при опухо-

левом росте приводит к восстановлению противоопухолевого ответа (то есть к переключению поляризации Th3 в Th1) [11].

Влияние ЕСК на гемопоэз. Как уже отмечалось, ЕСК подавляет колониобразование, однако их функциональное значение в зависимости от преобладающего типа Т-хелперов неясно. Роль ОА-продуцирующих ЕСК в регуляции кроветворения не изучалась, хотя ингибирующее влияние ОА на гемопоэз *in vitro* хорошо известно: показано, что ОА подавляет колониобразование [80–82]. Более того, в литературе имеются данные о том, что источником ОА являются сами гемопоэтические клетки [83]. Таким образом, есть основания ожидать, что при 1-м типе иммунного ответа влияние ЕСК на кроветворение будет сводиться к подавлению пролиферативной активности гемопоэтических клеток.

ТФР- β подобно ОА также подавляет гемопоэз. Показано, что ТФР- β способен ингибировать рост широкого спектра колоний (КОЕ-ГМ, КОЕ-Э, КОЕ-М, БОЕ-Э, КОЕ-Мер, КОЕ-ГЭММ и более ранних предшественников) [6, 84–86]. Исходя из этого, можно предположить, что ТФР- β -продуцирующие ЕСК также выступают в качестве ингибитора гемопоэза.

Какое значение для иммунной системы и для гемопоэза имеют ОА- и ТФР- β -продуцирующие ЕСК? Возможно, ОА выступает в качестве фактора быстрого реагирования, поскольку продолжительность жизни молекулы ОА составляет доли секунды, ее выделение неспецифическими супрессорами способствует ускоренному выходу прекурсоров в дифференцированные формы. Напротив, ТФР- β — долгоживущая молекула, более того, значительная часть этого фактора секретируется в неактивном виде и может активироваться в соответствующих условиях спустя продолжительный срок после секреции, обеспечивая таким образом более стойкий, длительный эффект.

В заключение следует заметить, что ЕСК, наряду с эффекторами системы естественной резистентности организма (такими, как макрофаги, дендритные клетки), являются, по нашему мнению, очень важным элементом микроокружения иммунокомпетентных клеток. Эти клетки благодаря тому, что являются активными продуцентами цитокинов, могут определять тип поляризации Т-клеток и результат иммунологической реакции. Неоднородность как по фенотипу, так и по секретуемым факторам создает значительные трудности в изучении ЕСК. В данной статье мы попытались структурировать имеющиеся данные о ЕСК, что позволяет наметить пути изучения их роли в регулировании функционации иммунной и кроветворной систем.

Список литературы

1. Sugiura K., Ikehara S., Inaba M. et al. Enrichment of murine bone marrow natural suppressor activity in the fraction of hematopoietic progenitors with interleukin 3 receptor-associated antigen. *Exp. Hematol.* 1992; 20: 256–263.
2. Чеглякова В.В., Цырлова И.Г., Козлов В.А. Эритроидная природа естественных супрессорных клеток костного мозга. *Иммунол.* 1989; 3: 52–55.
3. Brookskaiser J.C., Hoskin D.W. Inhibition of DNA-synthesis and IL-2 bioactivity in MLR by splenic pregnancy-associated natural suppressor cells involves the production of a TGF-beta-1-like molecule and a 2nd distinct inhibitory factor. *J. Reprod. Immunol.* 1993; 25: 31–49.
4. Кусмарцев С.А., Бельский Ю.П., Агранович И.М., Землянская Н.В. Естественные супрессорные клетки. *Успехи соврем. биологии* 1994; 114, 6: 705–714.
5. McGarry R.C., Singhal S.K. The immunoregulatory role of bone marrow. III. Further characterization of the suppressor cell and its mode of action. *Immunology* 1982; 46, 2: 387–394.
6. Moore S.C., Theus S.A., Barnett J.B., Soderberg L.S.F. Bone-marrow natural suppressor cells inhibit the growth of myeloid progenitor cells and the synthesis of colony stimulating factors. *Exp. Hematol.* 1992; 20: 1178–1183.
7. Бельский Ю.П., Агранович И.М., Кусмарцев С.А. Уменьшение противоопухолевой и супрессорной активности неприлипающих клеток костного мозга совместным культивированием с супернатантом опухоли Эрлиха. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1994; 5: 514–517.
8. Бельский Ю.П., Кусмарцев С.А. Влияние факторов, вырабатываемых клетками опухоли Эрлиха на опухолецидную и супрессорную активность клеток костного мозга *in vitro*. *Иммунология* 1993; 1: 41–43.
9. Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Данилец М.Г. и др. Супрессорная и противоопухолевая активность клеток костного мозга и селезенки мышей АКР при старении. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1999; 127, 4: 452–454.
10. Seledtsov V.I., Avdeev I.V., Mokenkov A.V. et al. Antiproliferative effect of bone marrow cells on leukemic cells. *Immunobiol.* 1995; 192: 205–217.
11. Young M.R.I., McCloskey G., Wright M.A., Pak A.S. Increasing infiltration and activation of CD8+ tumor infiltrating lymphocytes after eliminating immune suppressive granulocyte-macrophage progenitor cells with low-doses of interferon gamma plus tumor-necrosis-factor-alfa. *Cancer Immunol. Immunother.* 1994; 38: 9–15.
12. Hertel-Wulff B., Palathumpat V., Schwadron R., Strober S. Prevention of graft-versus-host disease by natural suppressor cells. *Transplant. Proc.* 1987; 19: 536–539.
13. Schleifer K.W., Mansfield J.M. Suppressor macrophages in African trypanosomiasis inhibit T-cell proliferative responses by nitric oxide and prostaglandins. *J. Immunol.* 1993; 151, 10: 5492–5503.
14. Angulo I., Rodriguez R., Garcia B. et al. Involvement of nitric oxide in bone marrow-derived natural suppressor activity. Its dependence of IFN-g. *J. Immunol.* 1995; 155: 15–26.
15. De Koter R.P., Parsons M.F., Fong W.G. et al. Suppression of myelopoiesis and myeloid leukemia cell line proliferation by a novel bone marrow-derived factor, reptimed. *Cell. Immunol.* 1997; 175: 120–127.
16. Moore S.C., Shaw M.A., Soderberg L.S.F. Transforming growth-factor-beta is the major mediator of natural suppressor cells derived from normal bone-marrow. *J. Leuk. Biol.* 1992; 52: 596–601.
17. Mori T., Guo M.W., Li X. et al. Isolation and identification of apoptosis inducing nucleosides from CD57(+)HLA-DRbright natural suppressor cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 251: 416–4122.
18. Yanagie H., Chen Z., Takeda Y. et al. Regulation of mouse immuno-responses by a natural suppressor cell clone from bone marrow. *Res. Exp. Med.* 1997; 197, 3: 165–175.
19. Belsky Y.P., Zemlyanskaya N.V., Kusmartsev S.A. Increasing activity of natural suppressor cells and production suppressor factor by bone marrow cells in aging of mice of high-tumor strain. Тез. докл. 2-го Междунар. конгресса ISNIM. Паэстум (Салерно), Италия, 1993: 284.
20. Kusmartsev S.A., Zemlyanskaya N.V., Belsky Y.P. Characteristics of suppressor factor produced by bone marrow cells after DT treatment. *Immunology* 1995; 86. Suppl.: 126.
21. Brooks-Kaiser J.C., Murgita R.A., Hoskin D.W. Pregnancy-associated suppressor cells in mice: functional characteristics of CD3+4-8-45R+T-cells with natural suppressor activity. *J. Reprod. Immunol.* 1992; 21: 103–125.
22. Young M.R., Wright M.A., Matthews J.P. et al. Suppression of T-cell proliferation by tumor-induced granulocyte-macrophage progenitor cells producing transforming growth factor-beta and nitric oxide. *J. Immunol.* 1996; 156, 5: 1916–1922.
23. Кусмарцев С.А., Огреба В.И. Супрессорная активность клеток костного мозга и селезенки мышей линии С57В1/6 при канцерогенезе, индуцированном 7,12-диметилбенз(а)антраценом. *Эксперим. онкол.* 1989; 11, 5: 23–26.
24. Imamura M., Myazaki T., Fujimoto H. et al. The activity of suppressor cells in the spleen of murine bone marrow chimeras. *Transplant.* 1986; 42, 5: 548–555.
25. Holda J.H., Maier T., Claman H.N. Evidence that IFN-gamma is responsible for natural suppressor activity in GVHD spleen and normal bone marrow. *Transplant.* 1988; 45: 772–777.
26. Maier T., Holda J.H., Claman H.N. Murine natural suppressor cells in the newborn, in bone marrow, and after cyclophosphamide. Genetic variations and dependence on IFN-gamma. *J. Immunol.* 1989; 143: 491–498.

27. Angulo I., de las Heras F.G., Garcia-Bustos J.F. et al. Nitric oxide-producing CD11.b+ Ly-6G (GR1)+ CD31(ER-MP12)+ cells in the spleen of cyclophosphamide-treated mice: implications for T-cell responses in immunosuppressed mice. *Blood* 2000; 95: 212–220.
28. Young M.R.I., Wright M.A., Young M.E. Antibodies to colony-stimulating factors block Lewis lung carcinoma cell stimulation of immune-suppressive bone-marrow cells. *Canc. Immunol. Immunother.* 1991; 33, 3: 146–152.
29. Seledtsov V.I., Seledtsova G.V., Samarin D.M. et al. Characterization of erythroid cell-derived natural suppressor activity. *Immunobiol.* 1998; 198, 4: 361–374.
30. Moore S.C., Theus S.A., Barnett J.B., Soderberg L.S.F. Cytokine regulation of bone marrow natural suppressor cell activity in the suppression of lymphocyte function. *Cell. Immunol.* 1992; 141: 398–408.
31. Hu Z.Q., Yamazaki T., Cai Z. et al. Mast cells display natural suppressor activity partially by releasing transforming growth factor-beta. *Immunology* 1994; 82, 3: 482–486.
32. Vodovotz Y., Bogdan C., Paik J. et al. Mechanisms of suppression of macrophage nitric oxide release by transforming growth factor β . *J. Exp. Med.* 1993; 178: 605–613.
33. Vodovotz Y., Bogdan C. Control of nitric oxide synthase expression by transforming growth factor-beta: implications for homeostasis. *Prog. Growth Factor Res.* 1994; 5, 4: 341–351.
34. Vodovotz Y., Geiser A.G., Chesler L. et al. Spontaneously increased production of nitric oxide and aberrant expression of the inducible nitric oxide synthase in vivo in the transforming growth factor beta 1 null mouse. *J. Exp. Med.* 1996; 183, 5: 2337–2342.
35. Holda J.H., Maier T., Claman H.N. IL-3, IL-4, and IL-6 enhance IFN-gamma-dependent bone marrow natural suppressor activity. *Cell Immunol.* 1990; 125, 2: 459–468.
36. Кусмарцев С.А., Бельский Ю.П., Землянская Н.В., Агранович И.М. An increase of natural suppressor cell activity in mice following the injection of GM-CSF in vivo: Тез. докл. 12-й Европейской иммунол. конф. Барселона. Испания, 1994. 294 с.
37. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1983. 160 с.
38. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1989. 224 с.
39. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1992. 276 с.
40. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэз-индуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1999. 128 с.
41. Бельский Ю.П., Кусмарцев С.А. Изучение взаимодействия естественных супрессоров с некоторыми популяциями иммунокомпетентных клеток: Сб. трудов «Экспериментальная и клиническая иммунология». Томск, 1995: 25–31.
42. Mosmann T.R., Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145–173.
43. Mahon B.P., Katrak K., Nomoto A. et al. Poliovirus-specific CD4+ Th1 clones with both cytotoxic and helper activity mediate protective humoral immunity against a lethal poliovirus infection in transgenic mice expressing the human poliovirus receptor. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 1285–1292.
44. Marodi L., Schreiber S., Anderson D.C. et al. Enhancement of macrophage candidacidal activity by interferon-gamma. Increased phagocytosis, killing, and calcium signal mediated by a decreased number of mannose receptors. *J. Clin. Invest.* 1993; 91, 6: 2596–2601.
45. Kaufmann S.H. Immunity to intracellular bacteria. *Annu. Rev. Immunol.* 1993; 11: 129–163.
46. Clutterbuck E.J., Hirst E.M., Sanderson C.J. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood* 1989; 73, 6: 1504–1512.
47. Finkelman F.D., Katona I.M., Urban J.F. et al. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J. Immunol.* 1988; 141: 7: 2335–2341.
48. Khoury S.J., Hancock W.W., Weiner H.L. Oral tolerance to myelin basic protein and natural recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis are associated with downregulation of inflammatory cytokines and differential upregulation of transforming growth factor beta, interleukin 4, and prostaglandin E expression in the brain. *J. Exp. Med.* 1992; 176, 5: 1355–1364.
49. Letterio J.J., Roberst A.B. Regulation of immune responses by TGF- β . *Annu. Rev. Immunol.* 1998; 16: 137–161.
50. Modolell M., Corraliza I.M., Link F. et al. Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines. *Eur. J. Immunol.* 1995; 25, 4: 1101–1104.
51. Munder M., Eichmann K., Modolell M. Alternative metabolic states in murine macrophages reflected by the nitric oxide synthase/arginase balance: competitive regulation by CD4+ T-cells correlates with Th1/Th2 phenotype. *J. Immunol.* 1998; 160: 5347–5354.
52. Munder M., Eichmann K., Moran J.M. et al. Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells. *J. Immunol.* 1999; 163: 3771–3777.
53. Oswald I.P., Wynn T.A., Sher A., James S.L. Interleukin 10 inhibits macrophage microbicidal activity by blocking the endogenous production of tumor necrosis factor alpha required as a costimulatory factor for interferon gamma-induced activation. *PNAS* 1992; 89: 8676–8680.
54. Wigginton J.M., Kuhns D.B., Back T.C. et al. Interleukin 12 primes macrophages for nitric oxide production in vivo and restores depressed nitric oxide production by macrophages from tumor-bearing mice: implications for the antitumor activity of interleukin 12 and/or interleukin 2. *Cancer Res.* 1996; 56, 5: 1131–1136.

55. *Yim C.Y., McGregor J.R., Kwon O.D., et al.* Nitric oxide synthesis contributes to IL-2-induced anti-tumor responses against intraperitoneal Meth A tumor. *J. Immunol.* 1995; 155, 9: 4382–4390.
56. *al-Ramadi B.K., Meissler J.J.Jr., Huang D., Eisenstein T.K.* Immunosuppression induced by nitric oxide and its inhibition by interleukin-4. *Eur. J. Immunol.* 1992; 22, 9: 2249–2254.
57. *Corraliza I.M., Soler G., Eichmann K., Modolell M.* Arginase induction by suppressors of nitric oxide synthesis (IL-4, IL-10 and PGE2) in murine bone-marrow-derived macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 206: 667–673.
58. *Бельский Ю.П., Данилец М.Г., Бельская Н.В. и др.* Регуляция антипролиферативной активности неприлипающих клеток костного мозга. Роль интерферона- γ . *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1999; 128, 12: 677–680.
59. *Kusmartsev S.A., Kusmartseva I.N., Tcherdyntseva N.V. et al.* Functional characteristics of bone marrow immune suppressive cells in patients with gastric cancer. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 1998; 11, 3: 171–178.
60. *Бельская Н.В., Данилец М.Г., Бельский Ю.П. и др.* Характеристика естественной супрессорной активности при росте опухоли Эрлиха. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2000; 129, Прил. 1: 60–63.
61. *Трофимова Е.С., Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Агафонов В.И.* Механизм повышения иммуно-супрессорных свойств клеток костного мозга при росте карциномы Эрлиха. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2001; Прил. 1: 75–77.
62. *Sennikov S.V., Krysov S.V., Injelevskaya T.V. et al.* Production of cytokines by immature erythroid cells derived from human embryonic liver. *Cytokine Netw.* 2001; 12, 2: 274–279.
63. *Kato K., Yamamoto K., Kimura T.* Migration of natural suppressor cells from bone marrow to peritoneal cavity by live BCG. *J. Immunol.* 1985; 135, 6: 3661–3668.
64. *Koblish H.K., Hunter C.A., Wysocka M. et al.* Immune Suppression by Recombinant Interleukin (rIL)-12 Involves Interferon-gamma Induction of Nitric Oxide Synthase 2 (iNOS) Activity: Inhibitors of NO Generation Reveal the Extent of rIL-12 Vaccine Adjuvant Effect. *J. Exp. Med.* 1998; 188, 9: 1603–1610.
65. *van der Veen R.C., Dietlin T.A., Hofman F.M. et al.* Superoxide Prevents Nitric Oxide-Mediated Suppression of Helper T Lymphocytes: Decreased Autoimmune Encephalomyelitis in Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Knockout Mice. *J. Immunol.* 2000; 164: 5177–5183.
66. *van der Veen R.C., Dietlin T.A., Pen L., Gray J.D.* Nitric oxide inhibits the proliferation of T-helper 1 and 2 lymphocytes without reduction in cytokine secretion. *Cell.* 1999; 193, 2: 194–201.
67. *Nukaya I., Takagi K., Kawabe T., Suketa Y.* Suppression of cytokine production in T helper type 2 cells by nitric oxide in comparison with T helper type 1 cells. *Microbiol Immunol.* 1995; 39, 9: 709–714.
68. *Rozenaal R., Vellenga E., Postma D.S. et al.* Nitric oxide selectively decreases interferon-gamma expression by activated human T lymphocytes via a cGMP-independent mechanism. *Immunology* 1999; 98, 3: 393–399.
69. *Piccirillo C.A., Chang Y., Prud'homme G.J.* TGF- β 1 Somatic Gene Therapy Prevents Autoimmune Disease in Nonobese Diabetic Mice. *J. Immunol.* 1998; 161: 3950–3956.
70. *Moritani M., Yoshimoto K., Wong S.F. et al.* Abrogation of Autoimmune Diabetes in Nonobese Diabetic Mice and Protection against Effector Lymphocytes by Transgenic Paracrine TGF- β 1. *J. Clin. Invest.* 1998; 102, 3: 499–506.
71. *Fukaura H., Kent S.C., Pietrusewicz M.J. et al.* Induction of Circulating Myelin Basic Protein and Proteolipid Protein-specific Transforming Growth Factor- β 1-secreting Th3 T Cells by Oral Administration of Myelin in Multiple Sclerosis Patients. *J. Clin. Invest.* 1996; 98, 1: 70–77.
72. *Fuss I.J., Boirivant M., Lacy B., Strober W.* The Interrelated Roles of TGF- β and IL-10 in the Regulation of Experimental Colitis. *J. Immunol.* 2002; 168: 900–908.
73. *Young D.A., Lowe L.D., Booth S.S. et al.* IL-4, IL-10, IL-13, and TGF- β from an Altered Peptide Ligand-Specific Th2 Cell Clone Down-Regulate Adoptive Transfer of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2000; 164: 3563–3572.
74. *Nakabayashi T., Letterio J.J., Geiser A.G. et al.* Up-regulation of cytokine mRNA, adhesion molecule proteins, and MHC class II proteins in salivary glands of TGF- β 1 knockout mice: MHC class II is a factor in the pathogenesis of TGF- β 1 knockout mice. *J. Immunol.* 1997; 158, 11: 5527–5535.
75. *Gorham J.D., Lin J.T., Sung J.L. et al.* Genetic Regulation of Autoimmune Disease: BALB/c Background TGF- β 1-Deficient Mice Develop Necroinflammatory IFN- γ -Dependent Hepatitis. *J. Immunol.* 2001; 166: 6413–6422.
76. *van Ginkel F.W., Wahl S.M., Kearney J.F. et al.* Partial IgA-Deficiency with Increased Th2-Type Cytokines in TGF- β 1 Knockout Mice. *J. Immunol.* 1999; 163: 1951–1957.
77. *Cottrez F., Groux H.* Regulation of TGF- β Response During T Cell Activation Is Modulated by IL-10. *J. Immunol.* 2001; 167: 773–778.
78. *Gorelik L., Fields P.E., Flavell R.A.* Cutting Edge: TGF- β Inhibits Th Type 2 Development Through Inhibition of GATA-3 Expression. *J. Immunol.* 2000; 165: 4773–4777.
79. *Zheng S.G., Gray J.D., Ohtsuka K. et al.* Generation Ex Vivo of TGF- β -Producing Regulatory T Cells from CD4+CD25- Precursors. *J. Immunol.* 2002; 169: 4183–4189.
80. *Kashiwakura I., Kuwabara M., Murakami M. et al.* Effect of carboxy-PTIO, a nitric oxide scavenger on the proliferation of murine hematopoietic progenitor cells in vitro. *J. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1998; 99, 3: 329–337.
81. *Reykdal S., Abboud C., Liesveld J.* Effect of nitric oxide production and oxygen tension on progenitor preservation in ex vivo culture. *Exp. Hematol.* 1999; 27, 3: 441–450.

82. *Vilpo J.A., Vilpo L.M., Vuorinen P. et al.* Mode of cytostatic action of mesoionic oxatriazole nitric oxide donors in proliferating human hematopoietic cells. *J. Anticancer Drug Des.* 1997; 12, 2: 75–89.

83. *Maciejewski J.P., Selleri C., Sato T. et al.* Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1085–1092.

84. *Rosenfeld C.S.* Transforming growth factor-beta 1 augments macrophage-colony stimulating factor activity on human marrow. *Stem Cells* 1994; 12, 5: 527–532.

85. *Sasaki H., Matsuda M., Lu Y. et al.* A fraction unresponsive to growth inhibition by TGF-beta among the high-proliferative potential progenitor cells in bone marrow of p53-deficient mice. *Leukemia* 1997; 11, 2: 239–244.

86. *Strife A., Lambek C., Perez A. et al.* The effects of transforming growth factor-beta 3 on the growth of highly enriched hematopoietic progenitor cells derived from normal human bone marrow and peripheral blood. *Cancer Res.* 1991; 51, 18: 4828–4836.

РОЛЬ НАТУРАЛЬНИХ СУПРЕСОРНИХ КЛІТИН У ВЗАЄМОДІЇ ГЕМОПОЕТИЧНОЇ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМ

Ю.П. Бельський, Н.В. Бельська, М.Г. Данилець, В.К. Патрушев, В.І. Агафонов

Виділено два основних функціональних типи клітин, що продукують трансформуючий фактор росту бета чи оксид азоту. Обґрунтовано наявність зв'язку між поляризацією Т-лімфоцитів і функціональним типом натуральних супресорних клітин. Дискутується можливість участі натуральних супресорних клітин в регуляції ініціації та підтримання поляризації Т-лімфоцитів.

Ключові слова: Т-лімфоцити, трансформуючий фактор росту бета, оксид азоту.

ROLE OF NATURAL SUPPRESSOR CELLS IN HEMATOPOIESIS — THE IMMUNE SYSTEM INTERACTION

Yu.P. Belsky, N.V. Belska, M.G. Danilets, V.K. Patrushev, V.I. Agaphonov

The data about natural suppressor cells have been generalized. The cells have been subdivided into two main functional species — producing either transforming growth factor beta or nitric oxide. The availability of a connection between the Th polarization and the natural suppressor cell functional type has been proved. A possible participation of natural suppressor cells in initiation and maintenance of the Th polarization has been discussed.

Key words: T-cells, transforming growth factor beta, nitric oxide.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Д. Гольдберг, Т.Г. Боровская

НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, г. Томск

Проанализированы результаты собственных экспериментальных исследований последних лет, посвященных гонадотоксическим эффектам различных противоопухолевых препаратов. Показано, что противоопухолевые препараты разных групп обладают выраженными гонадотоксическими свойствами, которые не зависят от механизма их цитостатического действия.

Ключевые слова: *противоопухолевые препараты, гонадотоксический эффект.*

Половые железы, наряду с другими быстро обновляющимися клеточными системами организма, такими как кроветворная ткань, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, являются основной мишенью токсического действия противоопухолевых препаратов [1, 2]. Интерес к проблеме стерильности как к одному из последствий цитостатического воздействия значительно возрос в последние годы, что связано, прежде всего, с обнадеживающими результатами химиотерапии опухолей [3, 4]. В связи с этим актуальной задачей является сохранение качества жизни пациентов, особенно учитывая их молодой возраст [4]. В настоящее время накоплен достаточно обширный клинический материал о гонадотоксических эффектах антибластомных средств [4–7]. Работая в указанном направлении на протяжении нескольких последних лет, мы сосредоточили внимание на изучении гонадотоксических эффектов противоопухолевых препаратов, принадлежащих к разным классам химических соединений, таких как комплексные соединения платины (платидиам, карбоплатин), антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, фарморубицин), препараты растительного происхождения (вепезид). Все антибластомные средства вводились в эквивалентных дозах (однократно, внутривенно в мясопептонный бульон (МПД)). Выбор препаратов для исследования был обусловлен, с одной стороны, тем, что они занимают ведущую роль в арсенале современных цитостатических средств [3], а с другой — тем, что их гонадотоксические эффекты, судя по данным литературы, изучены фрагментарно, более того, часто они носят противоречивый характер [8, 9].

Морфологическое и функциональное состояние семенников при введении противоопухолевых препаратов

Анализ результатов проведенного нами морфологического исследования и данных ли-

тературы позволяет заключить, что противоопухолевые препараты, принадлежащие к разным классам химических соединений (алкилирующие соединения, антибиотики антрациклинового ряда, комплексные соединения платины, препараты растительного происхождения), вызывают в мужских половых железах экспериментальных животных в основном однотипные морфологические изменения, такие как отек интерстиция, расширение сосудов, дистрофические и деструктивные изменения эпителиоцитов [10–15]. Степень повреждения зависит от дозы препарата. При введении в максимально переносимых дозах комплексных соединений платины, антрациклиновых антибиотиков, производных подофиллотоксинов отмечены нарушения в семенниках крыс линии Вистар носят обратимый характер, но нормализация их морфологической картины на фоне введения антибиотиков антрациклинового ряда наступает в более поздние сроки, чем при введении препаратов других групп. Количественный анализ морфологических повреждений показал, что при введении платидиама, карбоплатина, фарморубицина и вепезида в МПД возрастает число извитых семенных канальцев со слущенным эпителием, но наиболее значительное увеличение этого показателя наблюдается на фоне использования препаратов группы платины, а особенно карбоплатина, при этом усиление слущивания эпителия отмечается на протяжении всего цикла сперматогенеза. Это свидетельствует о том, что препарат оказывает прямое повреждающее действие на сперматогенную ткань, а также вызывает появление патологически измененных клеток, которые элиминируются. Повреждение эпителиоцитов разных типов комплексными соединениями платины, очевидно, связано с тем, что препараты этой группы являются фазовонеспеци-

фическими. Степень угнетения пролиферативной активности при введении названных антибластомных средств также разная. Так, извитые семенные канальцы с 12-й стадией мейоза практически исчезают в первые дни после введения производного подофиллотоксина, обладающего способностью тормозить образования веретена деления посредством связывания с тубулином. Из двух представителей платиносодержащих препаратов только платидиам вызывает статистически значимое снижение этого показателя. Угнетение мейотической активности сперматоцитов II порядка в семенниках животных, получавших антрациклиновый антибиотик, наблюдается в более поздние сроки. С учетом длительности стадий сперматогенеза у крыс это связано с истощением пула пролиферирующих сперматогенных клеток в результате его токсического действия на сперматоциты 1-го порядка. Количество сперматогоний снижается в первые дни после введения карбоплатина, в последующие — при использовании платидиама, но в меньшей степени, чем при других видах цитостатических воздействий. В семенниках животных, получавших фарморубицин, наблюдается прогрессирующее опустошение этой клеточной популяции, что свидетельствует о повреждающем действии на стволовые клетки. Это, очевидно, обусловило более позднее наступление процессов репаративной регенерации.

Известно, что в основе механизма биологического действия антрациклиновых антибиотиков лежит их способность нарушать синтез ДНК. В процессе сперматогенеза удвоение ДНК происходит в сперматогониях и сперматоцитах 1-го порядка (на стадии пролептотены). Видимо поэтому эти клетки и явились основной мишенью токсического действия препаратов данной группы.

Клинические наблюдения свидетельствуют о развитии при цитостатической химиотерапии олиго-, а иногда и азоспермии, приводящих к стерильности в результате угнетения сперматогенеза [1]. Изучение общего количества половых клеток (ОКС) у крыс, приходящихся на придаток, на протяжении всего цикла сперматогенеза при введении платидиама, карбоплатина, доксорубицина, фарморубицина, вепезида показало, что снижение их числа наблюдается в первые дни на фоне использования всех перечисленных средств, что свидетельствует о повреждающем их действии на сперматозоиды. Наиболее низкие значения этого показателя были выявлены у животных, получавших антрациклиновые антибиотики. Снижение ОКС в последующие сроки наблюдения отмечается при введении доксорубицина, фарморубицина, карбоплатина, что может

свидетельствовать (с учетом длительности стадий сперматогенеза у крыс и сроков проявления олигоспермии) о токсическом действии доксорубицина, карбоплатина, вепезида на сперматиды, вепезида на сперматоциты, антрациклиновых антибиотиков на сперматогонии [11–14, 16–18]. Снижение эффективности спаривания наблюдается только на фоне введения двух из перечисленных препаратов — фарморубицина и карбоплатина [11, 18], носит обратимый характер и обусловлено токсическим действием фарморубицина на сперматозоиды и сперматогонии, а карбоплатина на сперматиды.

Одним из интегральных показателей, характеризующих генеративную функцию семенников экспериментальных животных, является уровень эмбриональной смертности у спаренных с ними самок. Уменьшение количества выживших зигот свидетельствует о функциональной (в том числе и генетической) неполноценности спермиев. Увеличение эмбриональной смертности у самок экспериментальных животных (мыши, крысы) наблюдается при спаривании их с самцами, получавшими алкилирующие препараты [19], комплексные соединения платины [18], антибиотики антрациклинового ряда [12].

Морфологическое и функциональное состояние яичников при введении противоопухолевых препаратов

В яичниках экспериментальных животных (мыши, крысы, морские свинки) противоопухолевые препараты, принадлежащие к разным классам химических соединений (алкилирующие препараты, антиметаболиты, антрациклиновые антибиотики, комплексные соединения платины), вызывают однотипные морфологические изменения, носящие дозозависимый характер, такие как отек интерстиция, массовая гибель клеток фолликулярного эпителия, дистрофические изменения ядер яйцеклеток, образование фолликулярных кист и кист желтого тела [17, 18, 20, 21]. Изучение серийных (через весь орган) гистологических срезов яичников крыс линии Вистар, находящихся в стадии эструса полового цикла и получавших эквивалентные дозы (МПД) антибиотика антрациклинового ряда — фарморубицина и платиносодержащего препарата — платидиама, показало [18, 21, 22], что мишенью их прямого токсического действия являются примордиальные фолликулы. Так, их число через один день после цитостатического воздействия составило 40–60 % от контроля соответственно. В течение первых дней после введения платидиама достоверно снижается еще и количество многослойных фолликулов, что приводит к снижению общего количества генеративных элемен-

тов. В то же время платидами, в отличие от фарморубицина, не вызывает увеличение числа атрезирующихся фолликулов. Сокращение количества генеративных элементов, наблюдаемое при действии препарата группы платины и антибиотика антрациклинового ряда, приводит к раннему истощению резервных возможностей яичников, которое, как показал количественный анализ, больше выражено на фоне введения последнего. Количество зрелых фолликулов и желтых тел достоверно не снижается при введении ни того, ни другого препарата [18, 21, 22]. Сопоставляя результаты проведенного количественного анализа с данными других авторов [8, 20], можно, по-видимому, утверждать, что платиносодержащие препараты и антибиотики антрациклинового ряда обладают меньшим повреждающим действием на яичники, чем антимиетаболиты и алкилирующие соединения. Морфологические изменения в женских половых железах, наблюдаемые при цитостатической химиотерапии, сопровождаются нарушением их гормональной активности [18]. У крыс линии Вистар препараты группы платины (платидиам, карбоплатин) и антрациклиновые антибиотики (фарморубицин) вызывают увеличение продолжительности эстрального цикла животных в результате более длительного диэструса [2, 4, 8]. Поскольку максимальная секреция эстрогенов наблюдается в конце диэструса и на протяжении проэструса, то есть в период интенсивного роста фолликулов, выявленное нами при морфологическом анализе снижение их количества может быть одной из причин увеличения продолжительности диэструса. При введении платидиама, карбоплатина, фарморубицина нарушение угнетения гормональной активности яичников было кратковременным и не привело к существенному снижению индекса плодовитости животных. Нами была проведена оценка эффективности спаривания и показателей эмбриональной гибели у крыс, получавших платидиам, карбоплатин, доксорубицин, фарморубицин, в сроки, соответствующие (по времени воздействия) различным стадиям созревания фолликулов. Оказалось, что у оплодотворенных самок беременность наступает лишь в 28–57 % случаев при воздействии на преовуляторные фолликулы, в яйцеклетках которых происходит активная фаза процесса мейоза [2, 11]. Наиболее низкие значения индекса беременности наблюдаются на фоне введения доксорубицина. Этот же препарат приводит к бесплодию части самок при скрещивании их в сроки, соответствующие воздействию на примордиальные фолликулы, яйцеклетки которых находятся на стадии диктиотены первого мейотического деления. Показатели эмб-

риональной смертности достоверно повышаются по сравнению с контролем (до 18–72 %) на фоне использования всех перечисленных препаратов при их действии как на примордиальные, так и на многослойные и преовуляторные фолликулы [3, 11, 23]. Отмеченные нарушения функционального состояния женской репродуктивной системы на фоне цитостатических воздействий являются, очевидно, следствием повреждающего действия антибластомных средств не только на половые железы, но и на другие ее органы, а также материнский организм в целом [2].

Влияние противоопухолевых препаратов на потомство

Известно, что антибластомные препараты вызывают цитогенетические нарушения в клетках нормальных (не поврежденных опухолью) тканей, в том числе и в половых [9]. В литературе описаны многочисленные случаи рождения детей у пациентов, находящихся в длительной полной ремиссии после цитостатического лечения. Имеющаяся в литературе информация о состоянии потомства, родители которого получали ранее противоопухолевую терапию, противоречива. Нами изучено состояние потомства крыс линии Вистар, полученного от родителей, один из которых — самец или самка — перенес однократное введение в МПД препаратов платиновой группы (платидиама, карбоплатина) и антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицина, фарморубицина) [2, 3, 11, 16, 23, 24]. Скрещивание животных опытных групп с интактными партнерами производилось в отдаленные сроки после цитостатического воздействия (через 1, 3 и 6 мес). При изучении влияния перечисленных антибластомных средств на потомство определяли показатели эмбриональной смертности, проводили макроскопический осмотр плодов.

В результате проведенных исследований установлено, что повышение эмбриональной смертности (до 53 %, в контроле — 10 %) наблюдается на фоне введения всех перечисленных цитостатических средств, независимо от сроков скрещивания после начала эксперимента и пола родителя, получавшего препарат. В то же время степень увеличения этого показателя оказалась разной. Она зависела от принадлежности препарата к определенному классу химических соединений и была выше при введении антрациклиновых антибиотиков, чем платиносодержащих соединений; от химического строения препарата (доксорубицин и платидиам оказались более токсичными, чем фарморубицин и карбоплатин соответственно); от пола животного, получавшего препарат (наиболее высокие показатели наблюдались в потомстве самок, перенесших цитостатическое воз-

действие). Однако степень увеличения эмбриональной смертности не снижалась при увеличении срока скрещивания после введения препаратов. При макроскопическом осмотре всего обследованного потомства (3500 плодов и крысят) в 4-х случаях выявлены уродства. Если учесть, что частота возникновения спонтанных уродств у крыс не превышает 0,01 %, то результаты нашего исследования свидетельствуют о 14-кратном (0,14 %) превышении данного уровня в потомстве, один из родителей которого перенес цитостатическое воздействие.

Интегральный анализ результатов проведенных нами исследований и данных литературы позволяет заключить, что противоопу-

холевые препараты разных групп обладают выраженными гонадотоксическими свойствами, общая направленность которых не зависит от механизма их цитостатического действия. Своеобразие гонадотоксических эффектов противоопухолевых препаратов, принадлежащих к разным классам химических соединений, заключается в степени их выраженности, сроках проявления и времени наступления процессов репаративной регенерации, что, очевидно, обусловлено различной чувствительностью к их действию как отдельных фаз клеточного цикла, так и структурно-функциональных элементов половых желез.

Список литературы

1. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1982. 223 с.
2. Франкфурт О.С. Клеточные механизмы химиотерапии опухолей. М.: Медицина, 1976. 391 с.
3. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник; Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Медицина, 1993. 224 с.
4. Шилин Д.Е., Игнашина Е.В. Использование овариопротекторов при цитостатической терапии у пациенток репродуктивного возраста. Проблемы эндокринологии 1999; 45, 6: 36–42.
5. Berthon L. Traitements anticancereux et fertilité. J. France Medicine 1987; 94: 247–248.
6. Evain P., Bazonzelly M., Dusol F., Demaille M. Chimiotherapie anticancereuse at fertilité cher la femme. Rev. Fr. gynecol at obstet 1986; 3: 451–454.
7. Mormor D. Fertile apres traitements cytostatiques. Contracept. fertil-sex. 1993; 21, 10: 739–743.
8. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Никитин А.И., Николайчук М.П. Влияние метотрексата на фолликулярный аппарат яичника. Вопросы онкологии 1977; 23, 3: 84–86.
9. Kopf-Maier P. Effects of carboplatin on the testis. Cancer Chemother Pharmacol. 1992; 29 (3): 227–262.
10. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Филиппова М.В. и др. Морфология семенников в ранние и отдаленные сроки после введения платидиама. Эксперим. и клин. фармакология 1996; 59, 2: 41–43.
11. Боровская Т.Г., Пахомова А.В., Фомина Т.И. и др. Влияние платиносодержащих цитостатических на сперматогенез у крыс. Бюл. эксперим. биол. 2001; Приложение 3: 23–26.
12. Боровская Т.Г., Пахомова А.В., Полуэктова М.Е., Гольдберг В.Е. Состояние сперматогенеза у крыс, получавших противоопухолевые препараты. Бюл. эксперим. биол. 2002; Приложение 1: 110–113.
13. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Фомина Т.И. и др. Состояние сперматогенеза у крыс после введения антрациклинового антибиотика фарморубина. Бюл. эксперим. биол. 1995; 119, 3: 308–310.
14. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Тимина Е.А. и др. Состояние сперматогенеза у крыс после введения противоопухолевого препарата венезида. Бюл. эксперим. биол. 1997; 124, 12: 645–648.
15. Сухачева Т.В., Богуш Т.А., Коломиец О.Л. Повреждающее действие таксола на сперматогенез мыши. Бюл. эксперим. биол. 2001; 132, 11: 554–560.
16. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Смирнова М.Е. Отдаленные эффекты повреждающего действия противоопухолевых препаратов на репродуктивную функцию. Рос. онкол. журн. 1999; 3: 27–30.
17. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Фомина Т.И. и др. Отдаленные эффекты антибиотиков антрациклинового ряда на репродуктивную систему крыс. Бюл. эксперим. биол. 1996; 121, 1: 55–58.
18. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г. Гонадотоксические эффекты противоопухолевых препаратов. Томск, 2000.
19. Малашенко А.М., Суркова Н.И. Мутагенный эффект Тио-Тэф у мышей. Генетика 1974; 10, 1: 71–79.
20. Арсеньева А.М., Бакунина Э.Д., Головкина Л.В., Ландер Е. Действие Тио-ТЭФ на ядра клеток костного мозга и гонады мышей. Генетика 1967; 5: 111–121.
21. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Фомина Т.И. Морфологическое и функциональное состояние яичников при введении противоопухолевых препаратов. Эксперим. и клин. фармакол. 1998; 61, 6: 45–47.
22. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Фомина Т.И. Морфофункциональное состояние яичников после введения платидиама. Бюл. эксперим. биол. 1996; 1, 11: 571–573.
23. Боровская Т.Г., Смирнова М.Е., Гольдберг Е.Д. Влияние платиносодержащих цитостатических препаратов на потомство крыс. Бюл. эксперим. биол. 1997; 124, 11: 516–519.
24. Babosa M., Vaky M., Gundy S. et al. Children fathered by men treated for testicular cancer conceived before, during and after chemotherapy — examinations for evidence of congenital malformations, malignancies and immunological defects. Acta pediat. hung. 1992; 32, 1: 11–30.

МОРФОЛОГІЧНИЙ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ВВЕДЕННІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ***Є.Д. Гольдберг, Т.Г. Боровська***

Проаналізовані результати власних експериментальних досліджень за останні роки, присвячених гонадотоксичним ефектам різноманітних протипухлинних препаратів. Показано, що протипухлинні препарати різних груп мають виражені гонадотоксичні властивості, які не залежать від механізму їх цитостатичної дії.

Ключові слова: протипухлинні препарати, гонадотоксичний ефект.

MORPHOLOGIC AND FUNCTIONAL STATE OF SEXUAL GLANDS IN ADMINISTRATION OF ANTI-TUMOUR DRUGS***Ye.D. Goldberg, T.G. Borovskaya***

In the article the results of proper experimental studies of the last years are analyzed which are devoted gonadotoxic effects of various anti-tumour drugs. It has been shown that anti-tumour drugs of different groups possess expressed gonadotoxic properties which do not depend on mechanism of their cytostatic action.

Key words: anti-tumour, gonadotoxic effects.

ИШЕМИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ: ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов, М.М. Галагудза

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова*

Рассмотрены молекулярные механизмы классической (ранней) ишемической адаптации и второго защитного окна с позиции последовательного трехступенчатого развертывания протективного эффекта. На основании собственных данных и сведений литературы обсуждаются возможные механизмы дистантной ишемической адаптации.

Ключевые слова: ишемическая адаптация, ишемия, реперфузия.

Проблема защиты органа от ишемического и реперфузионного повреждения привлекает пристальное внимание исследователей. Данная проблема особенно актуальна в трансплантологии и кардиохирургии.

Одним из наиболее эффективных эндогенных протективных механизмов считается феномен ишемической адаптации органа [1].

История исследования феномена ишемической адаптации началась в 1986 г., когда при моделировании инфаркта миокарда у собак путем перевязки коронарной артерии был установлен следующий факт: объем некроза миокарда становится значительно меньше, если длительной окклюзии коронарной артерии предшествует несколько эпизодов кратковременного ее пережатия [2]. Это явление получило название «ischemic preconditioning», а позже — «феномен прерывистой ишемии» и «феномен ишемической адаптации». В настоящее время показано, что ишемическая адаптация может быть воспроизведена в сердце, головном мозге, печени, тонкой кишке, скелетной мышце, легких, коже и, по-видимому, любом другом органе. Основной интерес исследователей привлекала и продолжает привлекать ишемическая адаптация миокарда, которая в настоящее время является наиболее изученной.

По современным представлениям ишемическая адаптация рассматривается как *повышение устойчивости клеток органа к ишемии, возникающее после одного или нескольких кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии*.

Выделяют две фазы ишемической адаптации: раннюю, или классическую, и позднюю, которая также получила название «второго защитного окна» [3, 4]. Ранняя ишемическая адаптация возникает в тех случаях, когда со времени ишемической подготовки до периода некрозопроодуцирующей ишемии проходит

не более трех часов, и характеризуется выраженным протективным действием (например, уменьшение зоны инфаркта миокарда, по данным разных авторов, на 65–80 %). Если временной интервал между ишемической адаптацией и собственно летальной ишемией составляет 3–12 ч, защитный эффект ишемической адаптации практически исчезает. Однако, если одна или несколько кратковременных адаптирующих окклюзий отделены от длительной ишемии более продолжительным сроком (от 12–24 до 72 ч), защитный эффект вновь начинает проявляться (второе защитное окно), рис. 1. Защитные механизмы поздней ишемической адаптации выражены значительно слабее, чем ранней [3].

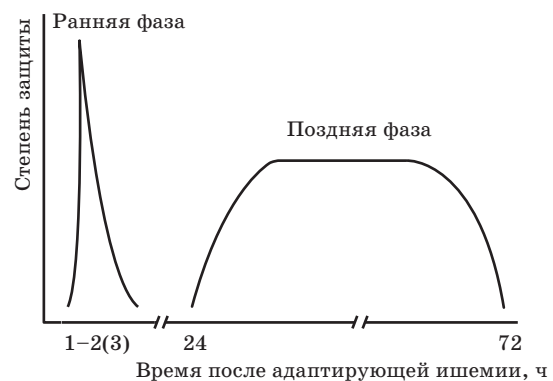


Рис. 1. Ранняя и поздняя фазы ишемической адаптации (по Н.Т. Sommerschild, К.А. Kirkeboen 2002 [4])

Ведущими механизмами повышения устойчивости органа к ишемии после ишемической адаптации в настоящее время признается снижение энергетического обмена в клетках, а также активация процессов, направленных на уменьшение ишемического повреждения клетки, активация антиоксидантной системы, образование белков теплового шока и др.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

Для объективной оценки эффективности ишемической адаптации очень важен выбор ее критериев. Наиболее показательным является цитопротективный (инфарктолимитирующий) эффект, то есть уменьшение объема зоны инфаркта, индуцированного летальным ишемическим повреждением [1, 5]. Нередко для оценки степени тяжести ишемического повреждения исследователи пользуются косвенными методами, такими, например, как определение активности ферментов, специфичных для миокарда (лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы) в плазме крови или в оттекающем перфузате при исследованиях на изолированном органе [6]. Показано, что уровень их активности коррелирует с выраженностью ишемического повреждения и является маркером для оценки эффективности протективных воздействий. В отдельных работах эффективность ишемической адаптации оценивалась по предотвращению стимулированного ишемией апоптоза клеток [7]. Эффективность ишемической адаптации миокарда оценивается по выраженности ишемических и реперфузионных аритмий [8, 9] и показателям восстановления сократительной функции миокарда при его реперфузии [10]. При изучении поздней фазы ишемической адаптации иногда оценивается выраженность персистирующей постишемической дисфункции, известной также под названием станнирования [11].

Одним из наиболее интересных эффектов ишемической адаптации, который также используется в качестве критерия эффективности, является степень восстановления кровотока в постишемический период. Получены данные, что ишемическая адаптация оказывает эндотелиопротективное действие и ее

влияние на степень восстановления кровотока в органе после длительной ишемии нередко не коррелирует с состоянием паренхиматозных клеток [12].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАННЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

Уже к 1990 г. было установлено, что классическая ишемическая адаптация не связана с усилением коллатерального кровотока [13] и ее эффект не уменьшается при угнетении белкового синтеза [14]. К настоящему времени накоплен очень большой массив данных, касающихся клеточных механизмов ишемической адаптации, включающих 1) триггеры ишемической адаптации; 2) внутриклеточные сигнальные механизмы; 3) конечные эффекторные механизмы (рис. 2).

Триггеры, или факторы, запускающие ишемическую адаптацию. На роль триггеров ишемической адаптации разными авторами в разное время выдвигалось множество эндогенных биологически активных веществ, в том числе аденозин [15, 16], брадикинин [17], ацетилхолин [18], норадреналин [19] и некоторые другие. Однако ни одно из этих веществ в настоящее время не может быть признано универсальным триггером ишемической адаптации.

Внутриклеточные сигнальные системы. Предполагаемые триггеры ишемической адаптации реализуют свое действие посредством более универсальных внутриклеточных механизмов. Так, ацетилхолин, аденозин и эндогенные катехоламины, взаимодействуя со специфическими рецепторами плазмолеммы клетки, вызывают опосредованное G-ингибирующим белком угнетение активности аденилатциклазы, что, в свою очередь, способствует транслокации протеинкиназы С из цитозоля к поверхностной мембране. Эти же вещества стимулируют образование диацилгли-

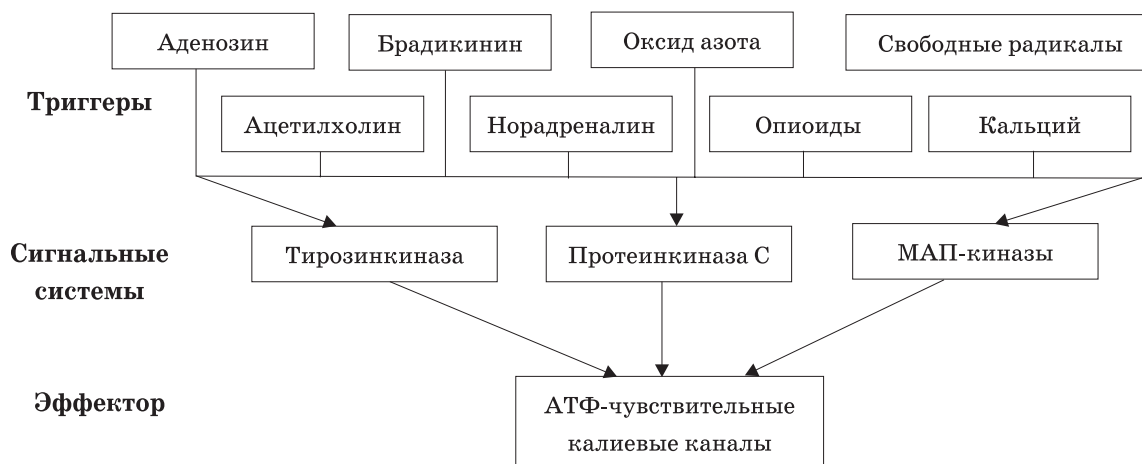


Рис. 2. Молекулярные механизмы феномена ишемической адаптации с точки зрения концепции последовательного трехступенчатого развертывания протективного эффекта

цера, который также является активатором протеинкиназы С и предположительно тирозинкиназы. Кроме протеинкиназы С в качестве внутриклеточных сигнальных механизмов ишемической адаптации рассматриваются некоторые представители семейства тирозинкиназ, митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК), МАПК-активируемых протеинкиназ, ядерный транскрипционный фактор κB (NF- κB) и т. д. [20–22].

Конечные эффекторы. Большинство исследователей единодушны в том, что конечным эффектором в реализации защитных механизмов ишемической адаптации являются АТФ-чувствительные калиевые каналы ($\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы). Первые данные об участии $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов в механизме ишемической адаптации были получены [23, 24] в экспериментах на собаках: антагонисты этих каналов (глибенкламид и 5-гидроксидеканоат натрия) блокировали защиту миокарда, а активатор $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов априкламол, напротив, воспроизводил инфарктолимитирующее действие ишемической адаптации. В последующем было неоднократно подтверждено участие $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов в ишемической адаптации в качестве конечного эффектора [24–26]. Ниже суммированы основные эффекты активации двух основных популяций АТФ-чувствительных калиевых K^+ каналов (по G. Gross и R.M. Fryer, 1999): сарколеммальных и митохондриальных в аспекте возможного протективного действия.

Сарколеммальные

- Укорочение фазы плато потенциала действия.
- Гиперполяризация мембраны.
- Ограничение поступления кальция через каналы L-типа.
- Сохранение АТФ.

Митохондриальные

- Деполяризация мембраны.
- Отек матрикса.
- Усиление тканевого дыхания.
- Ограничение кальциевой перегрузки.

Таким образом, разнообразные триггеры обладают способностью запускать кардиопротективный эффект ишемической адаптации (как инфарктолимитирующий, так и антиаритмический), реализуемый через единственный известный к настоящему времени эффектор — $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы.

Доказано, что эндотелиальная протекция, вызванная ишемической адаптацией, в отличие от цитопротективного (инфарктолимитирующего) действия, связана преимущественно с образованием оксида азота, причем активация синтеза оксида азота способствует сохранению кровотока, но не влияет на состояние клеток самого органа в реперфузионном периоде [12, 27].

МЕХАНИЗМЫ ПОЗДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ИЛИ ВТОРОГО ОКНА ЗАЩИТЫ

Поздняя ишемическая адаптация представляет собой значительно менее изученный феномен, чем классический феномен ишемической адаптации [13]. Продолжительность эффекта поздней фазы ишемической адаптации имеет видовую специфичность: у собак он длится около 48 ч [28], у кроликов — 72 ч [29].

Следует отметить, что клеточные механизмы второго защитного окна в настоящее время изучены недостаточно. Большинство исследователей разделяется точка зрения, согласно которой основное значение имеет активация белкового синтеза.

Механизмы поздней фазы ишемической адаптации (второго защитного окна), равно как и механизмы классического феномена ишемической адаптации, могут быть разделены на 1) триггеры ишемической адаптации; 2) внутриклеточные сигнальные механизмы; 3) конечные эффекторные механизмы (рис. 3).

Триггеры. Одним из триггеров, запускающим инфарктолимитирующее действие второго защитного окна у кроликов, является аденозин. Блокада аденозиновых рецепторов у этих животных в ходе ишемической адаптации устраняет защитный эффект второго защитного окна [30], в то время как стимуляция A1-аденозиновых рецепторов проявляется выраженной кардиопротекцией, наблюдаемой через 24–72 ч [12, 30, 31]. Оксид азота, который образуется с участием эндотелиальной NO-синтазы, также является триггером второго защитного окна [32]. Кроме этих триггеров, рассматривается также участие свободных радикалов [33], катехоламинов, эндогенных опиатов и некоторых других медиаторов [4, 34].

Сигнальные механизмы. Важнейшим промежуточным механизмом, ответственным за развертывание второго защитного окна, очевидно, является активация ϵ -изоформы протеинкиназы С [35], причем этот эффект может быть блокирован ингибитором протеинкиназы С — хелеретрином [21]. Фармакологическое ингибирование активности протеинкиназы С в ходе ишемической адаптации ослабляет инфарктолимитирующий эффект второго защитного окна, наблюдаемый у кроликов [36] и собак [37]. Активно изучается участие и других киназ. В частности, доказано существование выраженного взаимодействия между протеинкиназой С, тирозинкиназой, а также митоген-активированным протеинкиназным каскадом (рис. 3). Активация тирозинкиназ может являться обязательным звеном сигнальной цепи второго защитного окна, так как введение генистеина (блокатора тирозинкиназ) кроликам устраняет отсроченный инфарктолимитирующий эффект [38].

Активация сигнальных механизмов, а именно различных киназ, приводит к последующей активации ядерного транскрипционного фактора κB , который регулирует около 160 генов, в том числе вовлеченных в механизмы ишемической адаптации [39].

Таким образом, сигнальные механизмы второго защитного окна практически идентичны механизмам классического феномена ишемической адаптации.

стантная ишемическая адаптация. Этот феномен заключается в том, что степень ишемического повреждения органа значительно снижается, если этому повреждению предшествует ишемия/реперфузия других, отдаленных органов.

Первые доказательства существования инфарктолимитирующего действия кратковременной ишемии/реперфузии почки в экспериментах на кроликах были получены в

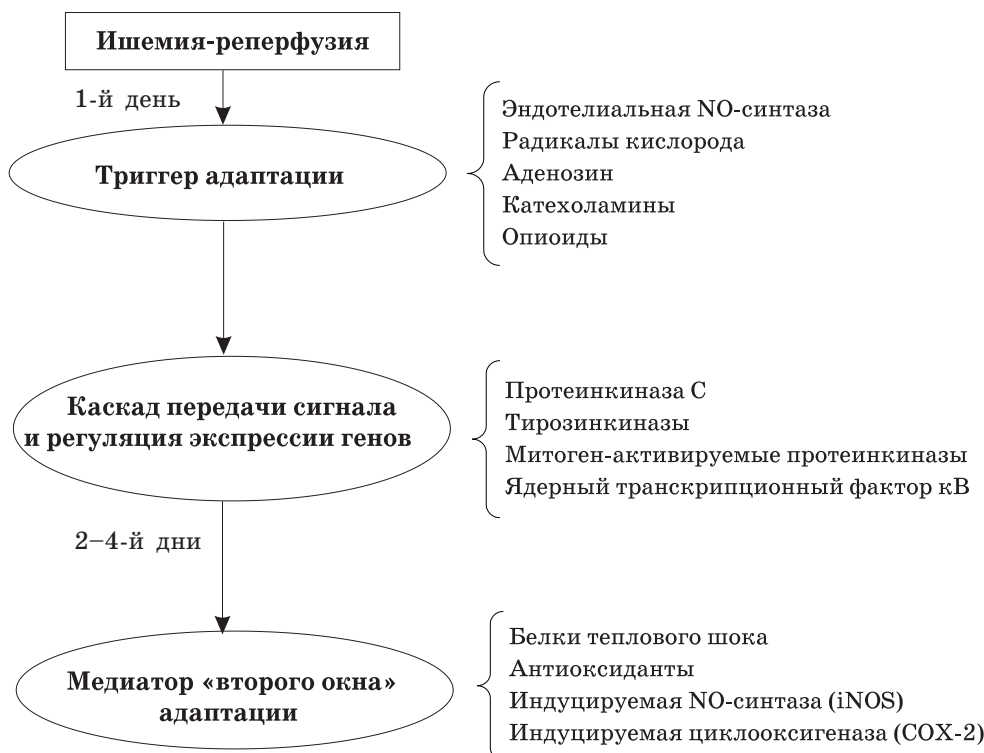


Рис. 3. Механизмы поздней стадии ишемической адаптации сердца (по Bolli et al. [32], с изменениями и дополнениями)

Конечные эффекторы. Временной профиль поздней ишемической адаптации с момента описания наводил исследователей на мысль об участии в ее возникновении синтеза белков *de novo*. Показано, что поздняя стадия протекции вызвана повышенной активностью антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатион пероксидазы/редуктазы и некоторых других) [4, 40], белков теплового шока (HSP27, HSP60, HSP70, HSP72, HSP90) [4, 41], индуцируемых NO-синтазы и циклооксигеназы. Все эти вещества в той или иной степени защищают орган от ишемического/реперфузионного повреждения.

ДИСТАНТНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ И ЕЕ ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

В последние годы рядом авторов была описана так называемая межорганная или ди-

1993 г. [42] и позже подтверждены другими авторами [43]. Затем этот же эффект был повторен при воспроизведении кратковременной ишемии-реперфузии кишки [44], скелетной мышцы [45, 46] и даже при трансфузии цельной крови от «адаптированного» животного к интактному [47]. Механизмы дистантной ишемической адаптации принципиально не отличаются от механизмов классической ишемической адаптации, хотя относительно небольшое количество проведенных экспериментов не позволяет считать этот вопрос хорошо изученным. В настоящее время феномен дистантной ишемической адаптации описан преимущественно в сердце и только единичные работы свидетельствуют о возможности его воспроизведения в других органах, например в скелетной мышце [48] или как способ эндотелиальной протекции [49].

Феномен ишемической адаптации обладает мощным эндогенным протективным потенциалом, возможности и перспективы использования которого в клинике остаются по сей день неясными. Дальнейшее изучение клеточных механизмов ишемической адаптации должно помочь в изыскании новых эффективных механизмов защиты органов от ишемии. В настоящее время интенсивно исследуются фармакологические методы, а также применение физических факторов, таких как гипероксия [39], низкоинтенсивное лазерное излучение [50], гипертермия [51], и некоторых других для воспроизведения адаптации органа к ишемии. При этом остаются нерешенными несколько вопросов, которые, возможно,

определят направления некоторых дальнейших исследований:

- каковы временные параметры (продолжительность коротких эпизодов ишемии и реперфузии, их кратность) ишемической адаптации для получения ее максимального защитного действия;
- в чем сходство или различие механизмов ишемической адаптации в разных органах;
- насколько механизмы дистантной ишемической адаптации сопоставимы с механизмами локальной ишемической адаптации.

Ответы на эти и другие вопросы помогут в поиске оптимальных путей защиты органа от ишемического/реперфузионного повреждения.

Список литературы

1. Kloner R.A., Bolli R., Marban E., Reinlib L., Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation and preconditioning: an NHLBI workshop [special report]. *Circulation* 1998; 97 (18): 1848–1867.
2. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1124–1136.
3. Yellon D.M., Baxter G.F. A «second window of protection» or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27 (4): 1023–1034.
4. Sommerschild H.T., Kirkeboen K.A. Preconditioning endogenous defence mechanisms of the heart. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46. Issue 2: 123–137.
5. Tanaka M., Fujiwara H., Yamasaki K., Sasayama S. Superoxide dismutase and N-2-mercaptopyrionyl glycine attenuate infarct size limitation effect of ischaemic preconditioning in the rabbit. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28 (7): 980–986.
6. Parikh V., Singh M. Possible role of adrenergic component and cardiac mast cell degranulation in preconditioning-induced cardioprotection. *Pharmacol. Res.* 1999; 40 (2): 129–137.
7. Piot C.A., Padmanaban D., Ursell P.C. et al. Ischaemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. *Circulation* 1997; 96: 1598–1604.
8. Vegh A., Papp J.G., Parratt J. Attenuation of the antiarrhythmic effects of ischaemic preconditioning by blockade of bradykinin B2 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 113 (4): 1167–1172.
9. Bilinska M., Maczewski M., Beresewicz A. Donors of nitric oxide mimic effects of ischaemic preconditioning on reperfusion induced arrhythmias in isolated rat heart. *Mol. Cell. Biochem.* 1996; 160–161: 265–271.
10. Valen G., Takeshima S., Vaage J. Preconditioning improves cardiac function after global ischemia, but not after cold cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 62 (5): 1397–1403.
11. Sun J.Z., Tang X.L., Knowlton A.A. et al. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (1): 388–403.
12. Власов Т.Д., Коржевский Д.Э., Полякова Е.А. и др. Роль оксида азота в механизме эндотелий-протективного эффекта ишемической адаптации головного мозга. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2002; 1: 66–72.
13. Yellon D.M., Baxter G.F., Garcia-Dorado D. et al. Ischemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37 (1): 21–33.
14. Thornton J., Stiplin S., Liu G.S. et al. Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by preconditioning. *Amer. J. Physiol.* 1990; 259 (6, Pt. 2): H1822–H1825.
15. Downey J.M., Liu J.S., Thornton J.D. Adenosine and the anti-infarct effects of preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27 (1): 3–8.
16. Liu G.S., Thornton J., Van Winkle D.M. et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1-adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84 (1): 350–356.
17. Wall T.M., Sheehy R., Hartman J.C. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 270 (2): 681–689.
18. Yao Z., Gross G. J. Role of nitric oxide, muscarinic receptors, and the ATP-sensitive K⁺-channel in mediating the effects of acetylcholine to mimic preconditioning in dogs. *Circ. Res.* 1993; 73 (6): 1193–1201.
19. Banerjee A., Locke-Winter C., Rogers K.B. et al. Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an alpha-1 adrenergic mechanism. *Circ. Res.* 1993; 73 (4): 656–670.
20. Fryer R.M., Schultz J.E., Hsu A.K., Gross G.J. Importance of PKC and tyrosine kinase in single or multiple cycles of preconditioning in rat hearts. *Amer. J. Physiol.* 1999; 276 (4, Pt. 2): H1229–H1235.
21. Ping P., Xang J., Qiu Y., Tang X.L. et al. Chelerythrine abolishes the translocation of PKC ε and isoforms induced by ischemic preconditioning in conscious rabbits. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: A231.

22. Behrends M., Schulz R., Post H., Alexandrov A., Belosjorow S., Michel M.C., Heusch G. Inconsistent relation of MAPK activation to infarct size reduction by ischemic preconditioning in pigs. *Amer. J. Physiol.* 2000; 279 (3): H1111–H1119.
23. Auchampach J., Grover G., Gross G. Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP-dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate. *Cardiovasc. Res.* 1992; 26 (11): 1054–1062.
24. Gross G.J., Fryer R.M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ. Res.* 1999; 84 (9): 973–979.
25. Garlid K., Paucek P., Yarov-Yarovoy V., Murray H., Darbenzio R., D'Alonzo A., Lodge N., Smith M., Grover G. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K channels: possible mechanism of cardioprotection. *Circ. Res.* 1997; 81 (6): 1072–1082.
26. Liu Y., Sato T., O'Rourke B., Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? *Circulation* 1998; 97 (24): 2463–2469.
27. Власов Т.Д., Смирнов Д.А., Нутфуллина Г.М. Адаптация тонкой кишки крыс к ишемии. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2001; 87 (1): 118–124.
28. Kaszala K., Vegh A., Papp J.G., Parratt J.R. Time course of the protection against ischemia- and reperfusion-induced ventricular arrhythmias resulting from brief periods of cardiac pacing. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28: 2085–2095.
29. Yang X.M., Baxter G.F., Heads R.J., Yellon D.M., Chen M.V. Infarct limitation of the second window of protection in a conscious rabbit model. *Cardiovasc. Res.* 1996; 31 (5): 777–783.
30. Baxter G.F., Marber M.S., Patel V.C., Yellon D.M. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 1994; 90 (6): 2993–3000.
31. Baxter G.F., Zaman M.J.S., Kerac M., Yellon D.M. Protection against global ischemia in the rabbit isolated heart 24 hours after transient adenosine A1 receptor activation. *Cardiovasc. Drug Ther.* 1997; 11: 83–85.
32. Bolli R., Dawn B., Tang X.L., Qiu Y. et al. The nitric oxide hypothesis of late preconditioning. *Basic Res. Cardiol.* 1998; 93 (5): 325–338.
33. Bolli R., Bhatti Z.A., Tang X.L., Qiu Y. et al. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide. *Circ. Res.* 1997; 81 (1): 42–52.
34. Петрущев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М. Феномен ишемической адаптации миокарда — патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2001; 87 (5): 688–705.
35. Ping P., Takano H., Zhang J. et al. Isoform-selective activation of protein kinase C by nitric oxide in the heart of conscious rabbits: a signaling mechanism for both nitric oxide-induced and ischemia-induced preconditioning. *Circ. Res.* 1999; 84 (5): 587–604.
36. Baxter G.F., Goma F.M., Yellon D.M. Involvement of protein kinase C in the delayed cytoprotection following sublethal ischemia in rabbit myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 115 (2): 222–224.
37. Wilson S., Song W., Kaszala K., Ravingerova T., Vegh A., Papp J., Tomisava S., Parratt J.R., Pyne N.J. Delayed cardioprotection is associated with the sub-cellular relocalisation of ventricular protein kinase C γ , but not p 42/44 MAPK. *Mol. Cell. Biochem.* 1996; 160/161: 225–230.
38. Imagawa J., Baxter G.F., Yellon D.M. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, blocks the «second window of protection» 48 hours after ischemic preconditioning in the rabbit. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 1885–1893.
39. Вааге Г., Тахепольд П., Старкюф Д. и др. Прекодиционирование миокарда — общий взгляд на проблему и перспектива использования гипероксии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2002; 4: 4–12.
40. Kuzuya T., Hoshida, Yamashita N., Fuji H., Oe H., Hori M., Kamada T., Tada M. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ. Res.* 1993; 72 (6): 1293–1299.
41. Marber M.S., Latchman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88 (3): 1264–1272.
42. McClanahan T.B., Nao B.S., Wolke L.J. et al. Brief renal artery occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits [abstract]. *FASEB J.* 1993; 7: A118.
43. Pell T.J., Baxter G.F., Yellon D.M., Drew G.M. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Amer. J. Physiol.* 1998; 275 (5 Pt 2): H1542–H1547.
44. Schoemaker R.G., van Heijningen C.L. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Amer. J. Physiol.* 2000; 278 (5): H1571–1576.
45. Oxman T., Arad M., Klein R. et al. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Amer. J. Physiol.* 1997; 273 (4 Pt 2): 1707–1712.
46. Petrishchev N.N., Vlasov T.D., Sipovsky V.G. et al. Does nitric oxide generation contribute to the mechanism of remote ischemic preconditioning? *Pathophysiology* 2001; 7 (4): 271–274.
47. Dickson E.W., Reinhardt C.P., Renzi F.P. et al. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J. Thromb. Thrombolysis* 1999; 8 (2): 123–129.
48. Harkin D.W., Barros D'Sa A.A., McCallion K. et al. Ischemic preconditioning before lower limb ischemia-reperfusion protects against acute lung injury. *J. Vasc. Surg.* 2002; 35 (6): 1264–1273.
49. Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A. et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002; 106 (23): 2881–2883.
50. Колпакова М.Э. Влияние He-Ne-лазерного излучения на устойчивость изолированного сердца к реперфузионному повреждению. Актуальные проблемы патофизиологии: Тез. докл. науч. конф. СПб., 2003: 38.

51. Xi L., Tekin D., Bhargava P., Kukreja R.C. Whole body hyperthermia and preconditioning of the heart: basic concepts, complexity, and potential mechanisms. *Int. J. Hyperthermia* 2001; 17 (5): 439–455.

ІШЕМІЧНА АДАПТАЦІЯ: ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

М.М. Петрищев, Т.Д. Власов, М.М. Галагудза

Розглянуто молекулярні організми класичної (ранньої) ішемічної адаптації та другого захисного вікна з позиції послідовно триступінчастого розгортання протективного ефекту. На підставі власних даних і даних літератури обговорюються можливі механізми дистантної ішемічної адаптації.

Ключові слова: ішемічна адаптація, ішемія, реперфузія.

ISCHEMIC PRECONDITIONING: MAIN MECHANISMS AND PERSPECTIVES OF INVESTIGATION

N.N. Petrishchev, T.D. Vlasov, M.M. Galagoudza

The molecular mechanisms of the early (classic) ischemic preconditioning (IPC) as well as the second window of protection are reviewed in the context of the concept of sequential three-staged development of protective effect. Based on original and published data, the possible mechanisms of remote IPC are considered.

Key words: ischemic preconditioning, ischemia, reperfusion.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЭТИОЛОГИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ
И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ
ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЭТИХ ИНФЕКЦИЙ

А.Я. Цыганенко, В.А. Баркевич, М.В. Тверезовский**,
В.В. Минухин, А.Г. Балабанцев, М.А. Завалий****

Харьковский государственный медицинский университет

**Санитарно-эпидемиологическое управление МО Украины, г. Киев*

***Санитарно-эпидемический отряд (территориальный), г. Симферополь*

****Крымский государственный медицинский университет*

им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Изучена этиология гнойно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у 82 больных, а также определена чувствительность выделенных штаммов к восьми антибиотикам. Показано, что в качестве этиологического агента преобладают стафилококки. При этом наблюдается значительный удельный вес полирезистентных к большинству применяемых антибиотиков штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, что предполагает необходимость поиска новых антибиотических препаратов, а также новых схем лечения таких больных.

Ключевые слова: оториноларингологическая патология, чувствительность к антибиотикам.

В последние годы наблюдается тенденция к изменению характера микрофлоры при гнойно-воспалительных поражениях различной локализации, в том числе и при развитии оториноларингологической патологии.

Полимикробный характер гнойно-воспалительных процессов обуславливает сложность выявления этиологически значимого возбудителя, необходимость всестороннего, детального изучения микробного пейзажа и ассоциативных связей микроорганизмов, выделяемых из исследуемого материала [1, 2].

Лечение больных гайморитами, сфеноэтмоидитами, этмоидитами остается одной из актуальных проблем современной медицины. Резистентность к антибактериальным препаратам в последние годы возросла на 23 % [3]. В связи с этим большую роль в эффективности лечения больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух играет правильный выбор антибактериальных препаратов с учетом антибиотикорезистентности микроорганизмов, изолированных от конкретного больного [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение этиологии гнойно-воспалительных

заболеваний у больных оториноларингологического профиля, а также определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам широкого спектра действия.

Материал и методы. Объектом для исследований явились 110 культур микроорганизмов, выделенных из отделяемого полости носа, гайморовых и лобных пазух у 82 больных, находившихся на лечении в оториноларингологическом центре Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (г. Симферополь). Для бактериологического исследования пробы отбирали стерильным ватно-марлевым тампоном. Взятие материала, транспортировка образцов материала, выделение и идентификация возбудителей, определение спектра чувствительности к восьми антибиотикам диско-диффузионным методом проводили согласно нормативным документам с учетом современных литературных данных [5–7].

Результаты и их обсуждение. Из представленных в табл. 1 данных следует, что из 82 больных, находившихся на лечении в оториноларингологическом центре, 27 человек лечились по поводу гайморита (32,9 % от числа обследованных пациентов); 22 (26,8 %) — эт-

моидита, 13 (15,9 %) — сфеноэтмоидита, 7 (8,5 %) — фронтита, 7 (8,5 %) — гайморозтмоидита, 2 (2,4 %) — абсцесса носовой перегородки, 4 (5 %) человека клинически оценивались как здоровые.

У 18 человек посевы были стерильными. Наибольшее количество отрицательных результатов регистрировалось у больных гайморитом — 13 (32,5 % от числа обследованных больных), сфеноэтмоидитом — 3 (18,8 %), по одному у лиц с гайморозтмоидитом и фронтитом (12,5 %), что связано либо с эффективностью предшествовавшего бактериологическому исследованию лечения, либо с наличием анаэробных микроорганизмов, которые не определялись в данных исследованиях.

Выделенные микроорганизмы встречались как в монокультуре, так и в ассоциациях, состоящих их двух, трех или четырех культур бактерий (табл. 1).

Микроорганизмы, выделенные в монокультуре, встречались у 25 (30,5 %) пациентов, в ассоциации двух культур — у 40 (48,7 %), ассоциации трех культур — у 15 (18,3 %), четырех — культур у 2 (2,4 %). Максимальное количество монокультур микроорганизмов выделено от больных этмоидитом — 36,4 %,

гайморитом — 29,6 %, фронтитом и гайморозтмоидитом — по 28,6 %. В большинстве случаев у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями отмечались ассоциации двух культур: это были больные со сфеноэтмоидитами (53,8 % от числа микроорганизмов, выделенных в ассоциациях), гайморитами (51,8 %) и фронтитами (71,4 %).

От пациентов выделено 110 штаммов бактерий (табл. 2, 3).

При анализе этиологической структуры стафилококков (как преобладавших среди других бактерий) было изолировано 50 штаммов *S. epidermidis* (45,5 % от числа изолированных культур). Эти бактерии вызывали гнойно-воспалительные заболевания в 12 случаях в монокультуре (48 % штаммов бактерий от общего числа монокультур), в 22 (51,1 %) — в ассоциации двух культур, в 14 (42,4 %) — трех культур, в 2 (22,2 %) — четырех культур.

Из 25 изолированных штаммов *S. aureus* в четырех случаях (16,0 %) данный микроорганизм встречался в монокультуре, в 12 (27,9 %) — в ассоциации двух культур, в 8 (24,2 %) — трех культур.

S. aureus высевался преимущественно со *S. epidermidis*.

Таблица 1. Структура гнойно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух

Диагноз заболеваний	n/%	Монокультуры		Ассоциации микроорганизмов (культур)					
				двух		трех		четырёх	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Гайморит	27/32,9	8	29,6	14	51,8	5	18,5	—	—
Этмоидит	22/26,8	8	36,4	10	45,5	4	18,2	—	—
Сфеноэтмоидит	13/15,9	3	23,1	7	53,8	3	23,1	—	—
Фронтит	7/8,5	2	28,6	5	71,4	—	—	—	—
Гайморозтмоидит	7/8,5	2	28,6	2	28,6	1	14,3	2	28,6
Прочие	2/2,4	—	—	1	50,0	1	50,0	—	—
Здоровые	4/5	2	50,0	1	25,0	1	25,0	—	—
Всего	82/100	25	30,5	40	48,7	15	18,3	2	2,4

Таблица 2. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух

Видовая принадлежность микроорганизмов	n	Монокультуры		Ассоциации микроорганизмов (культур)					
				двух		трех		четырёх и более	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>S. epidermidis</i>	50	12	48,0	22	51,1	14	42,4	2	22,2
<i>S. aureus</i>	25	4	16,0	12	27,9	8	24,2	1	11,1
Прочие	35	9	36,0	9	20,9	1	33,3	6	66,6
Всего	110	25	100	43	100	33	100	9	100

Примечание. В табл. 2 и 3 прочие микроорганизмы представлены *S. gallinarum*, *S. cohnii*, *S. schleiferi*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. mutans*, *S. rattus*.

Таблица 3. Видовая принадлежность микроорганизмов, выделенных от больных с гнойно-воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух с различными диагнозами

Диагноз заболеваний	n	S. epidermidis		S. aureus		Прочие микроорганизмы	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Гайморит	34	14	41,2	10	29,4	10	29,4
Этмоидит	32	14	43,75	6	18,75	12	37,5
Сфеноэтмоидит	18	10	55,6	2	11,1	6	33,3
Фронтит	10	4	40,0	3	30,0	3	30,0
Гайморэтмоидит	11	6	54,5	2	18,2	3	27,3
Прочие	1	—	—	1	100,0	—	—
Здоровые	4	2	50,0	1	25,0	1	25,0
Всего	110	50	45,5	25	22,7	35	31,8

Таким образом, ведущая роль в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний у больных с патологией носа и околоносовых пазух принадлежит *S. epidermidis* и *S. aureus*. Выделенные от этих пациентов стафилококки, как правило, встречаются в ассоциациях.

При исследовании микробного пейзажа отделяемого слизистой носа и пазух наблюдался относительно высокий удельный вес *S. mutans*. Эти бактерии встречались в монокультуре в 2,5 % случаев, в ассоциациях с двумя микроорганизмами — в 15,0 % и с тремя — в 46,6 %. У больных гайморитом *S. mutans* высевался в 28,6 % случаев, с гайморэтмоидитом — в 35,7 %, с этмоидитом — в 35,7 %. *S. pyogenes* обнаружен у больных сфеноэтмоидитом и этмоидитом в ассоциации со *S. aureus* в 16,6 % случаев, со *S. epidermidis* — в 9,0 %, в ассоциации с *S. aureus* и другим видом — в 25,0 %, с *S. epidermidis* и еще одним видом — в 16,6 % случаев.

При анализе ассоциативных связей отдельных микроорганизмов друг с другом не просматривалось существенного преоблада-

ния какого-либо вида. *S. aureus* с большой частотой высевался в ассоциации с гноеродными стрептококками и *S. pneumoniae*. *S. epidermidis* высевался как с культурами непатогенных стафилококков, так и со стрептококками. В 13,6 % случаев *S. epidermidis* выделялся совместно с *K. pneumoniae*.

Выборочно была изучена чувствительность 24 штаммов *S. aureus* и 47 штаммов *S. epidermidis* к наиболее широко применяемым антибиотикам — гентамицину, бензилпенициллину, ампициллину, тетрациклину, доксициклину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, норфлоксацину (табл. 4).

Установлено, что более 70 % штаммов *S. aureus* обладают полирезистентностью ко всем изученным препаратам. *S. epidermidis* в 60 % случаев были устойчивы к пенициллину, гентамицину, ампициллину, тетрациклину, доксициклину, но в меньшем числе (от 34 до 56 %) случаев резистентны к ципрофлоксацину и норфлоксацину. Штаммы стафилококков суммарно были более чувствительны к гентамицину и цефтриаксону.

Таблица 4. Чувствительность *S. epidermidis* и *S. aureus* к антибиотикам, применяемым в оториноларингологическом центре

Антибиотик	S. aureus				S. epidermidis			
	чувствительные		резистентные		чувствительные		резистентные	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Гентамицин	7	29,1	17	70,8	18	38,2	29	61,7
Бензилпенициллин	1	4,6	23	95,8	0	0	47	100
Ампициллин	1	4,6	23	95,8	1	2,1	46	97,8
Тетрациклин	0	0	24	100	3	6,4	44	93,6
Доксициклин	1	4,6	23	95,8	6	12,7	41	87,2
Цефтриаксон	9	37,5	15	62,5	16	50,0	16	50,0
Ципрофлоксацин	3	12,5	21	87,5	11	44,0	14	56,0
Норфлоксацин	8	33,3	16	66,6	19	65,5	10	34,5

Патогенные гноеродные стрептококки также характеризовались высокой резистентностью к изученным препаратам. Число резистентных к бензилпенициллину, ампициллину, тетрациклину, доксициклину штаммов *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* колебалось в пределах 75–90 %. *S. pyogenes* в 66 % случаев были чувствительны к цефтриаксону, ципрофлоксацину, норфлоксацину. *S. pneumoniae* были устойчивы к цефтриаксону и ципрофлоксацину, но чувствительны к норфлоксацину.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преобладании стафилококков как этиологических агентов у больных с оториноларингологической патологией. При этом наблюдается значительный удельный вес полирезистентных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* к большинству антибиотиков широкого спектра действия, что предполагает необходимость поиска новых антибиотических препаратов, а также новых схем лечения таких больных.

Список литературы

1. Бирюкова С.В., Калинин Н.Ф., Дьяченко В.Ф. и др. Госпитальные гнойно-воспалительные инфекции. Эксперим. и клин. медицина 2002; 3: 107–111.
2. Нестерова К.И., Нестеров И.А. Возрастные и региональные особенности микробного ландшафта слизистой носа. Мат. XVI съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий». Сочи, 2001: 627–630.
3. Страгунский Л.С., Комашин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. Журнал ушных, носовых и горловых хвороб 2002; 5: 83–91.
4. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Эпидемиология внутрибольничных инфекций. Л.: Медицина, 1989: 165.
5. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». М., 1985.
6. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. М.: МЗ СССР, 1983.
7. Решедько Г.К., Стецюк О.У. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия 2001; 3, 4: 348–354.

ЕТИОЛОГІЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НОСА ТА ПРИНОСОВИХ ПАЗУХ І ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ЦИХ ІНФЕКЦІЙ

А.Я. Циганенко, В.А. Баркевич, М.В. Тверезовський, В.В. Мінухін, А.Г. Балабанцев, М.А. Завалій

Досліджена етіологія гнійно-запальних захворювань носа та приноскових пазух у 82 хворих, а також визначена чутливість ізольованих штамів до восьми антибіотиків. Доведено, що в якості етіологічного агента переважають стафілококи. При цьому спостерігається значна питома вага полірезистентних до більшості антибіотиків штамів *S. aureus* і *S. epidermidis*, що зумовлює необхідність пошуку нових антибіотичних препаратів, а також нових схем лікування цих хворих.

Ключові слова: оториноларингологічна патологія, чутливість до антибіотиків.

ETIOLOGY OF PYOINFLAMMATORY DISEASES OF THE NOSE AND PARANASAL AIR-SINUSES AND SENSITIVITY OF MAIN CAUSATIVE AGENTS OF THESE INFECTIONS TO ANTIBIOTICS

A.Ya. Tsyganenko, V.A. Barkevich, M.V. Tverezovsky, V.V. Minukhin, A.G. Balabantsev, M.A. Zavalii

Etiology of pyoinflammatory diseases of the nose and paranasal air-sinuses and sensitivity of the isolated strains to 8 antibiotics have been studied. It has been shown that staphylococci prevail as the etiologic agent. Therewith, a significant ratio of *S. aureus* and *S. epidermidis* strains resistant to the majority of antibiotics used at diseases of the nose and paranasal air-sinuses has been observed. This fact necessitates a search for new antibiotic drugs, as well as new schemes for treating such patients.

Key words: etiology of pyoinflammatory disease of the nose and paranasal air-sinuses, sensitivity to antibiotics.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

*А.Я. Циганенко, Н.В. Павленко, Г.Г. Гришанин,
М.М. Мішина, О.К. Балак*

Харківський державний медичний університет

Проведено мікробіологічне дослідження впливу А-бактерину на мікрофлору ротової порожнини до і після обробки ним знімних протезів і базису. Показано, що при обробці пробіотичними препаратами знімних протезів і тканин протезного ложа хворих значно зменшується відсоток патогенних мікроорганізмів, які колонізують ротову порожнину.

Ключові слова: пробіотик, А-бактерин, мікробіоценоз, знімний пластинковий протез, патологічна мікрофлора.

У теперішній час спостерігається значне збільшення загальної кількості хворих, що страждають на карієс і захворювання тканин пародонту.

Дослідження провідних вчених показують, що забруднення навколишнього середовища, наслідки Чорнобильської катастрофи, соціально-економічні негаразди негативно відбиваються на стані здоров'я населення. Відмічається значне збільшення кількості людей, що страждають на вторинні імунodefіцити [1, 2], а також тих, що потребують видалення зубів внаслідок ускладнень карієсу та захворювань пародонту, які погіршують у них перебіг супутніх захворювань. За цих умов ортопедичне лікування знімними конструкціями протезів повністю не вирішує проблему реабілітації травної системи хворих, бо переводить її на якісно інший рівень вирішення проблеми дисбактеріозу та його наслідків у вигляді сенсiбілізації [3].

У хворих, що користуються знімними протезами, значно погіршуються природні умови теплообміну в порожнині рота, що відбувається на підставі збільшення подразнень тканин протезного ложа під час його ремоделювання базисом протеза. Якісно та кількісно змінюється мікробіоценоз порожнини рота, виникають нові умови теплообміну, кровопостачання, формуються і відновлюються стереоти́пи артикуляції [4].

За цих умов патологічна мікрофлора, яка випадково потрапляє до порожнини рота і є непридатною для цього відділу травного тракту, отримує нові, відмінні від природних, умови для її симбіозу в організмі. Внаслідок набутого хворим вторинного імунodefіциту виникають умови для виникнення у порожнині рота своєрідного природного термостату, що є постачальником в організм патологічних мікробних асоціацій та продуктів їх життєдіяльності [5].

Таким чином після ортопедичного лікування виникає патогенетичний ланцюг для дисбактеріозів, зниження опору організму до інфекцій, загальної дезадаптації хворих. Саме тому лікування хворих на вторинну адентію в умовах моніторингу мікробіоценозів порожнини рота, корекції імунітету є актуальною проблемою, яка потребує термінового вирішення для поліпшення здоров'я населення.

Велике значення для профілактики та лікування набутих імунodefіцитів і дисбактеріозу мають нові бактерійні препарати та модифікації існуючих, які коригують мікробіоценози, що сприяють підвищенню неспецифічної резистентності організму, формують імунні відповіді антагоністичної нормофлори, регулюють метаболічні процеси, а також виконують антидотну, антиоксидантну, антиканцерогенну дію [6].

Для отримання згаданих ефектів у комплексній терапії найчастіше застосовують пробіотики. В умовах порушення нормальної мікрофлори у носіїв знімних протезів високоадгезивні штами патогенних мікроорганізмів значною мірою колонізують ротову порожнину, внаслідок чого бактерії пробіотиків не мають умов для достатньої колонізації. Але механізми адгезії, колонізаційної переваги, мікробного антагонізму пробіотиків є такими, що ефект застосування бактерійних препаратів часто закінчується після припинення їх постачання в організм [7].

З початку 90-х рр. у клінічну практику стали впроваджуватися пробіотики на основі факультативної флори. Механізм їхньої дії пов'язаний з антагоністичними властивостями штамів, які входять до суміші пробіотиків. Для виготовлення таких препаратів використовуються селективні штами з заданими властивостями [8].

З розвитком генетики та селекції мікроорганізмів у виготовленні пробіотиків стали

застосовуватися антибіотикорезистентні штами. Але це привело до обміну генетичною інформацією між патогенними збудниками і пробіотиками, що стало причиною формування мультирезистентних штамів патогенної мікрофлори [9].

Кількість методів, які використовуються для ідентифікації збудників бактеріальних інфекцій, безперервно зростає. Зараз випускається значна кількість комерційних сертифікованих тест-систем для діагностики бактеріальних інфекцій [10]. Актуальним є проведення ідентифікації мікроорганізмів, вилучених у хворих, за допомогою наборів мікрола-теста та використання автоматичного аналізатора «Multiskan EX», «БАКТ-програми» для обліку результатів дослідження.

Ідентифікаційні набори мікрола-тест призначені для стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів, дозволяють здійснити ідентифікацію більшості клінічних мікроорганізмів за короткий період. Ідентифікаційні тест-системи містять ліофілізовані субстрати для вивчення біохімічних реакцій. Вони розміщені в лунки стрипів мікротитрувальних пластинок. При додаванні суспензії досліджуваного мікроорганізму субстрати розчинюються, в ході інкубації зазнають біохімічні реакції, результати можна зареєструвати за зміною кольору індикатора по ідентифікаційних таблицях або автоматично при наявності фотометрів (iEMS-reader, Multiskan).

Для лікування хворих на вторинну адентию в умовах корекції імунітету ми поставили перед собою мету вивчити вплив А-бактерину на мікробіоценози порожнини рота, дослідити мікрофлору в базисах знімних протезів у різні терміни користування ними хворими за допомогою сучасних методів ідентифікації мікроорганізмів.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на кафедрі ортопедичної стоматології у співробітництві з кафедрою мікробіології, вірусології та імунології ХДМУ. Обстежено 160 хворих, що лікувалися знімними пластинковими протезами на кафедрі ортопедичної стоматології ХДМУ на базі ХОСП. Матеріалом для обстеження служила мікрофлора ротової порожнини, ротова рідина, знімні протези. Матеріал з ротової порожнини забирался у пацієнтів стерильними тампонами, які занурювали у м'ясопептонний бульйон (МПБ). Матеріал пересівали на скошений м'ясопептонний агар та середовища, рекомендовані в тест-наборах. Інкубація проводилась 24 год при температурі 37 °С.

За допомогою наборів мікрола-тест проводили ідентифікацію мікроорганізмів, вилучених від хворих стоматологічної клініки. Для

виділення чистої бактеріальної культури використовували загальноприйняті в мікробіології методи з застосуванням середовищ, котрі рекомендуються в ентеротесті, стафітесті, анаеротесті, стрептотесті. Визначали ферментативну активність мікроорганізмів відносно глюкози для встановлення факту належності вилученої культури до групи ферментуючих мікроорганізмів, а також ставили тест на цитохромоксидазу за допомогою смужок окситесту. З чистої добової культури готували суспензію в ізотонічному розчині хлориду натрію, каламуть якої відповідала 1-му ступеню за шкалою McFarland (1 млрд мікробних клітин в 1 мл). Для ідентифікації мікроорганізмів використовували набори ентеротест 16, анаеротест, стафітест 16 та стрептотест 16, які містять 16 біохімічних тестів, розташованих у дворядному стрипі мікротитрувальної пластинки. Суспензію інокулювали по 0,1 мл в усі лунки відповідних рядків. Після інокуляції в лунки Н, G, F, E, D 1-го ряду (тести на сірководень, лізин, індол, орнітин, уреазу) додавали по 2 краплі стерильної парафінової олії. Після інокуляції зачинену пластинку витримували протягом 18–24 год при температурі 37 °С. Ідентифікацію проводили за допомогою бактеріологічного аналізатора «Multiskan EX» (тип 355), який являє собою фотометр зі змінними фільтрами, придатний для стандартних фотометричних вимірювань.

Результати та їх обговорення. Морфологічно вилучені штами були надставлені грампозитивними та грамнегативними паличками, коками. У МПБ після 24 год інкубації в термостаті при 37 °С відмічалась дифузна каламуть середовища з білим осадом на дні та нижньою плівкою на поверхні. На м'ясопептонному агарі були вилучені колонії різних розмірів у вигляді S- та R-форм, різного кольору (блакитно-білі, жовті, білясті), прозорі, мукоїдні. Результати диференціації вилучених штамів мікроорганізмів за ферментативними властивостями, яку проводили за допомогою вказаних тест-наборів до і після обробки А-бактерином знімних протезів, наведені в таблиці.

Більшість вилучених мікроорганізмів зустрічалась в асоціаціях з іншими мікроорганізмами, що ускладнювало дослідження.

Одержані дані дозволили встановити, що у хворих зі знімними протезами А-бактерин значно поліпшував стан мікрофлори ротової порожнини, зменшував кількість мікроорганізмів, які викликали інфекційні ускладнення — стоматити, гінгівіти, глосити.

Висновки

1. За допомогою мікробіологічних методів дослідження мікробіоценозу ротової порожнини було встановлено, що при обробці А-бак-

Кількість вилучених мікроорганізмів до і після обробки пробіотиком

Вилучений мікроорганізм	До обробки		Після обробки	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Staphylococcus saprotyticus</i>	98	61,2	14	8,7
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	123	76,9	59	36,8
<i>Micrococcus catarrhalis</i>	56	35	24	15
<i>Micrococcus candidas</i>	124	77,5	42	26,2
<i>Micrococcus flavus</i>	149	93,1	61	38,1
<i>Micrococcus versicolor</i>	90	56,2	34	21,2
<i>Streptococcus acidilactis</i>	89	55,6	28	17,5
<i>Streptococcus viridans</i>	78	48,7	37	23,1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	56	35	23	14,3
<i>Serratia</i>	48	30	18	11,2
<i>Proteus spp.</i>	65	40,6	26	16,2
<i>Providencia spp.</i>	54	33,7	17	10,6
<i>Acinomyces odontolyticus</i>	76	47,5	33	20,6
<i>Bifidobacterium dentium</i>	98	61,2	38	23,7
<i>Sarcina ventriculi</i>	57	35,6	15	9,3
<i>Streptococcus hansenii</i>	79	49,3	29	18,1
<i>Streptococcus parvulus</i>	65	40,6	21	13,1

терином знімних протезів і тканин протезно-го ложа хворих значно зменшується відсоток патогенних мікроорганізмів, які колонізують в ротову порожнину.

2. А-бактерин нормалізує стан умовно-патогенної мікрофлори у хворих, що користуються знімними протезами.

3. Застосування А-бактерину є необхідною ланкою в реабілітації травного тракту у хворих після протезування знімними конструкціями.

4. А-бактерин можливо використовувати для санації порожнини рота в осіб, що користуються знімними протезами.

Список літератури

1. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как результат отношений в системе паразит — хозяин. Журн. микробиол. 1997; 4: 3–7.
2. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные проблемы инфекционной патологии. Журн. эпидемиологии и инфекционных болезней 1999; 2: 175–177.
3. Лебиденко И.Ю., Воронов А.П. Протезирование при полном отсутствии зубов протезами с двухслойными базисами. Современный взгляд на проблему. Клин. имплантология и стоматология 2001; 1–2 (15–16): 102–106.
4. Бондаренко В.М. Общий анализ представлений о патогенных и условно-патогенных бактериях. ЖМЭИ 1997; 4: 20–26.
5. Дамарацкий И.В. Вирулентность бактерий, как функции адаптации. Журн. микробиол. 1997; 4: 16–20.
6. Шендеров Б.А., Манвелова Ю.Б. Пробиотики и функциональное питание. Антибиотики и химиотерапия 1997; 42, 7: 30–34.
7. Simmons N. Food poisoning — how much is there. A UK perspective. Newslett. of Internat. Society of Chemotherapy 2001; 5, 3: 4–5.
8. Постовит В.А. Руководство по инфекционным болезням. СПб.: Фолиант, 1997. 502 с.
9. Keene W.E. Lessons from investigations of foodborn disease outbreaks. JAMA 1999; 64, 5: 1845–1847.
10. Блохина И.Н., Ладыгина Г.Н. Методы идентификации бактерий: Уч. пособие. Горький, 1986. 76 с.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

А.Я. Цыганенко, Н.В. Павленко, Г.Г. Гришанин, М.М. Мишина, А.К. Балак

Проведено микробиологическое исследование влияния А-бактерина на микрофлору ротовой полости до и после обработки им съемных протезов и базиса. Показано, что при обработке А-бактерином съемных протезов и тканей протезного ложа пациентов значительно снижается процент патогенных микроорганизмов, которые колонизируют ротовую полость.

Ключевые слова: пробиотик, А-бактерин, микробиоценоз, съемный пластинковый протез, патологическая микрофлора.

PECULIARITIES OF ORAL MICROBIOCENOSIS

A.Ya. Tsyganenko, N.V. Pavlenko, G.G. Grishanin, M.M. Mishina, A.K. Balak

Microbiologic study of the influence of A-bacterin on the microflora of the oral cavity before and after treatment with it of complete denture and basis has been done. Treatment of complete denture and the tissue of the denture bed with A-bacterin has been shown to reduce the percentage of pathogenic microorganisms which colonize the oral cavity.

Key words: probiotics, A-bacterin, microbiocenosis, complete denture, pathologic microflora.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В: СТРУКТУРА, МЕТАБОЛИЗМ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОЦИТОВ

В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, И.О. Наследникова, Н.В. Токарева, О.Б. Жукова, М.А. Антошина, В.В. Белоконь, Ю.В. Миноченко, Ю.В. Томсон, Т.С. Комарова, О.Е. Чечина, Н.Н. Чернецкая

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Исследование структуры плазматической мембраны, содержания липидов, гликогена, активности кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы, а также характера хромосомных aberrаций лимфоцитов периферической крови у больных хроническим вирусным гепатитом В выявило повышение микровязкости липидной фазы мембраны, а также изменение характера внутриклеточного метаболизма и цитогенетическую нестабильность лимфоцитарных клеток.

Ключевые слова: вирус гепатита В, лимфоциты, персистенция, мембрана, цитохимия, хромосомные aberrации.

Значительный рост частоты заболеваемости вирусным гепатитом В, поражение лиц молодого возраста, высокий уровень хронизации с возможным исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному определяют актуальность и значимость изучения данной патологии [1]. Механизмы хронизации этой вирусной инфекции во многом не определены. Адекватный иммунный ответ обеспечивает элиминацию вируса гепатита В (HBV) из организма; недостаточная интенсивность иммунного воспаления, напротив, способствует длительной персистенции [2].

Установление факта персистенции и репликации возбудителя вне печени способствует пониманию патогенеза многосистемности поражения при HBV-инфекции [3]. Инфицирование лимфоцитарных клеток при хроническом гепатите В имеет немаловажное значение, поскольку существенным образом влияет на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, обуславливая несостоятельность иммунного ответа. Персистенция HBV в «иммунонеприкосновенных местах», каковыми являются клетки иммунной системы, позволяет вирусу преодолевать иммунный надзор макроорганизма. Возможными причинами «ускользания» от защитных факторов иммунной системы могут быть перманентная изменчивость антигенной структуры HBV и формирование множества квазивидов у одного больного, а также подавление иммунного ответа под действием вирусных метаболитов [4].

В то же время определяющую роль в обеспечении иммунологической реактивности организма играет состояние структуры, метаболизма и хромосомного аппарата лимфоцитов. В процессе взаимодействия HBV и иммуно-

компетентной клетки неизбежно развитие вирусиндуцированных изменений, являющихся предопределяющим фактором развития хронической инфекции [5]. В связи с этим представляет интерес оценить структурно-метаболический и цитогенетический статус лимфоцитов при хроническом течении вирусного гепатита В.

Материал и методы. Обследован 21 пациент в возрасте от 18 до 45 лет с хроническим течением вирусного гепатита В умеренной степени активности.

Верификация диагноза проводилась на основании данных клинико-эпидемиологического, серологического (иммуноферментный анализ) и молекулярно-генетического (полимеразная цепная реакция) методов исследования. Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров аналогичного пола и возраста. Исследовали стабилизированную гепарином (25 ЕД/мл) венозную кровь, взятую утром до приема пищи.

Лимфоциты периферической крови выделяли на градиенте плотности Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция) и подсчитывали общепринятыми гематологическими методами [6]. Флуоресцентное зондирование лимфоцитов проводили флуорофором пирен («Sigma», США). Взаимодействие мембран с флуоресцентными зондами регистрировали на спектрофлуориметре «MPF-4, Hitachi» (Япония). Микровязкость липидной фазы мембраны лимфоцитов оценивали по степени эксимеризации пирена, мигрирующего в ее гидрофобном компартменте, в среде следующего состава, mM: NaCl — 145, трис-HCl — 10 (pH=7,4) при длине возбуждающего света 285 и 340 нм. Раствор пирена (растворитель — этанол) до-

бавляли в кювету со взвесью лимфоцитарных клеток до конечной концентрации 10 мкМ, инкубировали в течение 10 мин. Определяли коэффициент эксимеризации пирена, равный отношению максимумов интенсивностей флуоресценции эксимерной формы зонда (470 нм) к мономерной (370 нм), а также I_{370}/I_{390} при $\lambda_B=340$ нм для оценки полярности окружения молекул пирена. Рассчитывали показатель миграции энергии с триптофановых остатков белка на пирен [7].

Для приготовления мазков периферической крови использовали метод лейкоконцентрации с трилоном В [6]. Оценивали содержание гликогена и липидов, а также активность кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы в лимфоцитарных клетках. Для количественного выражения результатов рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) [8].

Препараты для хромосомного анализа лимфоцитов готовили по методу P.S. Moorhead et al. [9]. Для этого 1 мл гепаринизированной крови (25 Ед/мл) смешивали с 3 мл питательной среды RPMI-1640 («Sigma», США), содержащей 10 % инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 280 мг/мл

Результаты. В ходе проведенного исследования микровязкостных свойств липидной фазы плазматической мембраны лимфоцитов у больных с хроническим вирусным гепатитом В было зарегистрировано достоверное ($p<0,05$) снижение коэффициента эксимеризации (I_{470}/I_{390}) неполярного зонда пирен, диффундирующего в гидрофобном компартменте мембраны при $\lambda_B=285$ нм и $\lambda_B=340$ нм по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров. Коэффициент I_{370}/I_{390} при $\lambda_B=340$ нм, отражающий полярность микроокружения липидной фазы, статистически значимо не отличался от средних значений данного показателя у здоровых доноров. Величина миграции энергии с триптофана на пирен также достоверно ($p<0,001$) снижалась относительно контроля (таблица).

Цитохимическое изучение лимфоцитов периферической крови у пациентов с хроническим течением гепатита В позволило установить достоверное ($p<0,05$) повышение содержания липидов по сравнению со средними значениями соответствующего показателя у здоровых доноров. При этом активность кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы, а также содержание гликогена в лимфоцитарных клет-

Характеристика взаимодействия флуоресцентного зонда пирен с плазматической мембраной лимфоцитов периферической крови у здоровых лиц и пациентов с хроническим течением гепатита В, ($X \pm m$) усл. ед.

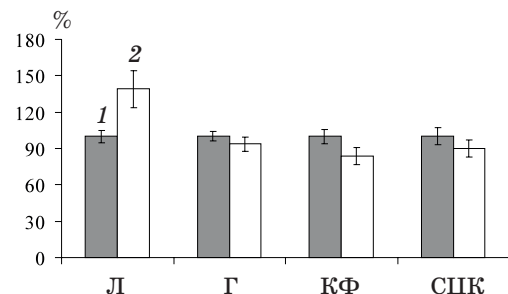
Показатель флуоресценции	Здоровые доноры	Пациенты с хроническим течением гепатита В
I_{470}/I_{390} , $\lambda_B=285$ нм	1,64±0,05	1,38±0,04*
I_{470}/I_{390} , $\lambda_B=340$ нм	1,19±0,01	1,01±0,03*
I_{370}/I_{390} , $\lambda_B=340$ нм	0,975±0,004	0,971±0,007
Величина миграции энергии с триптофана на пирен	61,09±1,58	36,63±1,87#

* $p<0,05$, # $p<0,001$ по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров.

L-глутамина, 5 мг/мл гентамицина, и добавляли фитогемагглютинин («Difco», Германия) в концентрации 0,01 мг/мл культуральной среды. Культивирование проводили в культуральных флаконах при 37 °С в течение 52 ч. Для накопления клеток в стадии метафазы во флаконы с культурой лимфоцитов за 2 ч до окончания культивирования вводили по 0,25 мл 0,01% -ного раствора колхицина («Fluka», Швейцария). Полученные препараты окрашивали раствором азур II-эозина в течение 10 мин. У каждого обследуемого анализировали 100 метафазных пластинок, учитывая число клеток с хромосомными нарушениями, количество и типы хромосомных аберраций в соответствии с классификацией [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Манна–Уитни [11].

как обследованных пациентов имело тенденцию к снижению относительно аналогичных значений в контроле, но не достигало статистически значимого уровня (рисунок).



Содержание липидов (Л) и гликогена (Г), активность кислой фосфатазы (КФ) и неспецифической эстеразы (СЦК) в лимфоцитах периферической крови у здоровых (1) и пациентов с хроническим течением вирусного гепатита В (2)

В результате цитогенетического исследования было установлено, что содержание лимфоцитов периферической крови, имеющих структурные хромосомные aberrации, у больных с хроническим гепатитом В [(2,70±0,33) %] достоверно превышало средние значения аналогичного показателя у здоровых доноров [(1,28±0,35) %, $p < 0,01$]. При этом основную долю нарушений структуры хромосом составили aberrации хроматидного типа, представленные в основном одиночными фрагментами. Частота нарушений хромосомного типа у больных хроническим гепатитом В была сопоставима с их уровнем у здоровых лиц — (0,50±0,16) и (0,65±0,20) % соответственно.

Обсуждение результатов. Изменения структуры плазматической мембраны, как наиболее подверженной экзогенным воздействиям составляющей клетки, определяются патологическим действием вируса и могут являться причиной функциональной неполноценности лимфоцитов. Липидные молекулы, являясь важным структурным и функциональным компонентом мембраны, регулируют подвижность и активность внутримембранных белков, обеспечивая тем самым селективную проницаемость и нормальное функционирование мембраноассоциированных ферментов, а также рецепторного аппарата клетки [12]. Выявленная нами у пациентов с хроническим гепатитом В повышенная микровязкость липидной фазы мембраны лимфоцитарных клеток чревата торможением таких функционально значимых мембранных процессов, как связывание рецепторов со вторичными мессенжерами и лигандами, снижением активности многих ферментов и, как следствие, затруднением выполнения лимфоцитами иммунных функций [13].

Однако взаимодействие вируса и иммунокомпетентной клетки не ограничивается изменениями плазматической мембраны. Показано, что все модуляторы функциональной активности лимфоцитов, в том числе и вирусы, прежде всего изменяют характер метаболизма клетки, переключая субстратный поток с одного метаболического пути на другой, влияя на энергетику клетки и синтетические процессы [14, 15]. Предпринятое нами цитохимическое исследование лимфоцитарных клеток у пациентов с хроническим течением гепатита В свидетельствует об изменении характера внутриклеточного метаболизма лимфоцитов, обусловленного, возможно, прямым действием репродукции HBV либо угнетающим воздействием растворимых факторов ви-

русного или клеточного происхождения, освобождающихся из поврежденных клеток [5, 16]. В то же время не следует исключать тот факт, что изменение метаболизма лимфоцитов, являющихся ключевыми клетками в инициации и реализации врожденных и адаптивных иммунных механизмов, может быть связано с их непосредственным участием в процессе лимитирования «вирусной агрессии» [5, 14].

Кроме того, внедрение HBV в клетку сопровождается приобретением ею новых генотипических свойств, обусловленных разнообразными перестройками, затрагивающими одну или несколько хромосом, вследствие интегративного типа взаимоотношения вируса и клеточного генома [16, 17]. Результаты проведенного исследования хромосомного аппарата позволяют констатировать, что хроническая персистенция вируса гепатита В в лимфоцитах периферической крови сопровождается цитогенетической нестабильностью клеток-мишеней. В процессе включения вирусной ДНК в хромосомы инфицированной клетки происходит их ферментативный разрыв и образование на концах одностранных комплементарных участков ДНК. Если разрывы происходят в обеих молекулах ДНК в участках с гомологичной последовательностью оснований, то формируются гибридные молекулы. Другой причиной образования хроматидных разрывов в лимфоцитарных клетках при хронической персистенции HBV может быть мутагенный эффект продуктов метаболизма в системе вирус-клетка либо продуктов вирусной экспрессии [16, 18].

Таким образом, хроническая персистенция HBV сопровождается увеличением микровязкости липидной фазы мембраны, изменением характера внутриклеточного метаболизма и цитогенетической нестабильностью лимфоцитарных клеток. Выявленные изменения, вероятно, обусловлены сложными механизмами поддержания вирусной персистенции в макроорганизме.

Выводы

1. У пациентов с хроническим течением вирусного гепатита В повышена микровязкость липидной фазы мембраны лимфоцитов.
2. Хроническая персистенция вируса гепатита В сопровождается изменением характера метаболизма лимфоцитарных клеток.
3. При хроническом гепатите В увеличивается число лимфоцитов со структурными хромосомными aberrациями преимущественно хроматидного типа.

Список литературы

1. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Эколого-эпидемиологические, патогенетические аспекты вирусных гепатитов и принципы эффективной безопасной терапии. М., 2002.

2. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.М., Цупрунова Д.С. Фактор некроза опухоли α при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции. Иммунология 2000; 2: 36-38.
3. Апросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В. Архив патол. 2001; 2: 58-61.
4. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000; 5: 7-11.
5. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О., Шульпекова Ю.О. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма. Клини. лаб. диагностика 2001; 7: 45-48.
6. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М., 1987.
7. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
8. Хейхоу Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. Пер. с англ.; Под. ред. Н.С. Кисляк. М.: Медицина, 1983. 319 с.
9. Moorhead P.S., Novell P.S., Mellman W.J. Chromosomal peripherations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Clin. Res. 1960; 20: 613-616.
10. Бочков Н.П., Кулешов Н.П., Журков В.С. Анализ спонтанных хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов человека. Цитология 1972; 14, 10: 1267-1278.
11. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.- М.- Харьков-Минск, 2001.
12. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. М.: Мир, 1997.
13. Болдырев А.А. Введение в биомембранологию. М., 1990. 207 с.
14. Voza P., de la Pena A., Beloqui O. et al. Antioxidant status and metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis. J. Hepatol. 1999; 31, 5: 808-814.
15. Новицкий В.В., Уразова О.И., Помогаева А.П., Наследникова И.О. Структурно-метаболический статус мононуклеаров периферической крови при инфекционном мононуклеозе. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2001; 31, 5: 571-573.
16. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991. 225 с.
17. Бужиевская Т.И. Вирусиндуцированный мутагенез в клетках млекопитающих. К.: Наук. думка, 1984.
18. Рязанцева Н.В., Жукова О.Б., Новицкий В.В. и др. Структурные и функциональные особенности лимфоцитов у пациентов с хроническим носительством антигена вируса клещевого энцефалита. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2002; 34, 11: 547-550.

ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В: СТРУКТУРА, МЕТАБОЛІЗМ І ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІМФОЦИТІВ
V.V. Novitsky, N.V. Ryazantseva, I.O. Naslednikova, N.V. Tokareva, O.B. Zgukova, M.A. Antoshina, V.V. Belokon, Yu.V. Minochenko, Yu.V. Tomson, T.S. Komarova, O.E. Chechina, N.N. Chernetskaya

Дослідження структури плазматичної мембрани, вмісту ліпідів, глікогену, активності кислотої фосфатази та неспецифічної естерази, а також характеру хромосомних aberrаций лімфоцитів периферичної крові у хворих на хронічний вірусний гепатит В виявило підвищення мікров'язкості ліпідної фази мембрани, зміну характеру внутрішньоклітинного метаболізму та цитогенетичну нестабільність лімфоцитарних клітин.

Ключові слова: вірус гепатиту В, лімфоцити, персистенція, мембрана, цитохімія, хромосомні aberrации.

CHRONIC HEPATITIS B: STRUCTURE, METABOLISM AND CYTOGENETIC PECULIARITIES OF LYMPHOCYTES

V.V. Novitsky, N.V. Ryazantseva, I.O. Naslednikova, N.V. Tokareva, O.B. Zgukova, M.A. Antoshina, V.V. Belokon, Yu.V. Minochenko, Yu.V. Tomson, T.S. Komarova, O.E. Chechina, N.N. Chernetskaya

The plasma membrane structure, lipids and glycogen contents, acid phosphatase and nonspecific esterase activities and chromosomal apparatus condition of lymphocytes from peripheral blood of patients with chronic virus hepatitis B have been studied. An increase in the lipid phase's microviscosity of lymphocyte membranes and expressed disbalance of intracellular metabolism as well as cytogenetic instability of lymphocytes have been demonstrated.

Key words: hepatitis B virus, lymphocytes, persistence, membrane, cytochemistry, chromosomal aberrations.

КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

В.Ю. Шанин, А.Е. Коровин, И.Е. Вейс

Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

Под нашим наблюдением находилось 54 человека, которые были разделены на 2 группы: первая группа — больные с легкой механической травмой (ЛМТ) верхних конечностей, вторая группа — практически здоровые люди. При оценке психологической компенсации у больных с ЛМТ выявлены некоторые патологические реакции центральной нервной системы. Качественный анализ полученных данных дал возможность понять некоторые механизмы когнитивных расстройств.

Ключевые слова: *легкая механическая травма, нижние конечности, патофизиология когнитивных расстройств, психологическая компенсация.*

Широкомасштабные федеральные программы не привели к снижению травматизма в России [1, 2]. По современным данным, в мирное время только 5,5–8,0 % травмированных нуждается в госпитализации, подавляющее большинство больных лечатся амбулаторно [3]. Легкая механическая травма (ЛМТ) в структуре общей заболеваемости занимает по частоте третье место, а у мужчин в возрасте от 17 до 30 лет является наиболее частой причиной нетрудоспособности [4]. Ошибочно представление о том, что у этих пациентов при утрате физической сохраняется умственная работоспособность [5, 6]. Легкая травма вызывает не локальный патологический процесс, а травматическую или раневую болезнь легкой степени тяжести со всеми ее атрибутами [7–9]. Психические расстройства, нарушения эмоционального статуса, возникающие у пострадавших в раннем посттравматическом периоде, служат причинами нарушений высшей нервной деятельности, вегетативной регуляции и соответствующих дисфункций [10–12].

Выполнено достаточно много исследований, разработан комплекс практических рекомендаций по методикам восстановления когнитивных функций у больных, перенесших черепно-мозговые травмы легкой степени [13–15]. До сих пор остаются неясными механизмы расстройств памяти и внимания у больных с ЛМТ без органических поражений центральной нервной системы, поэтому они нуждаются в дальнейшем изучении.

Материал и методы. Психофизиологическое исследование провели у 54 мужчин, средний возраст которых ($25,8 \pm 2,5$) лет, составивших две группы: 1-я ($n=28$) — больные с легкой травмой верхней конечности (без повреждений центральной нервной системы), 2-я ($n=26$) — практически здоровые лица. Индекс массы тела обследованных — ($23,5 \pm 2,1$) кг/м².

Тяжесть травмы определяли в соответствии со шкалами, разработанными на кафедре военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии [3]. К группе пациентов с ЛМТ верхних конечностей относили пострадавших с повреждением мягких тканей (ранами) без нарушения магистральных кровеносных сосудов и нервных стволов, с вправимыми под местным обезболиванием вывихами, с переломами пястной кости, одной из фаланг пальцев кисти или одной из костей предплечья.

Обследования проводили в отдельном, хорошо освещенном помещении с максимально возможным исключением внешних воздействий. Перед проведением исследования подробно проводили сбор анамнеза с целью выяснения самочувствия и определения готовности к обследованию. Испытуемых подробно инструктировали перед выполнением заданий, с обязательным повторением задачи непосредственно перед ее выполнением.

Объем кратковременной памяти определяли по методике Джекобса [16, 17]. Измерение объема оперативной памяти и вычисление индекса кратковременной памяти (ИКП) осуществляли по методу Л.С. Мучника и В.М. Смирнова [18, 19]. Внимание изучали по одному из вариантов «корректирующей пробы» Б. Бурдона [20]. Психофизиологическое тестирование выполняли по методикам СМОЛ, Люшера и Спилбергера–Ханина [21–23].

Результаты и их обсуждение. Выявили устойчивое снижение показателей когнитивных функций у представителей 1-й группы в раннем посттравматическом периоде. Показатели выраженности отрицательного психоэмоционального стресса на 20–25 % преобладали у больных с ЛМТ верхних конечностей. Средние значения показателей личностной тревожности у больных с ЛМТ достоверно превышали соответствующие показатели

у практически здоровых лиц ($p > 0,05$). Однако уровни ситуативной тревожности у пострадавших значимо ($p < 0,01$) преобладали над показателями у практически здоровых обследуемых (табл. 1).

Таблица 1. Значения показателей ситуативной тревожности обследованных, баллы ($X \pm t$)

Тревожность	Больные	Здоровые
Ситуативная	43,0 \pm 1,3*	33,5 \pm 1,5
Личностная	39,1 \pm 1,3	36,6 \pm 1,4

* Достоверное преобладание над средним значением показателя ситуативной тревожности в группе практически здоровых лиц, $p < 0,01$.

В раннем посттравматическом периоде у пациентов с ЛМТ регистрировали умеренный когнитивный дефицит: достоверное снижение средних значений показателей оперативной и кратковременной памяти ($p < 0,05$), а также уменьшение ИКП на 17–20 % (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика показателей памяти у обследуемых, баллы ($X \pm t$)

Показатель	Больные	Здоровые
Оперативная память	6,91 \pm 0,19*	8,31 \pm 0,14
Кратковременная память	6,36 \pm 0,11*	7,78 \pm 0,12
Индекс кратковременной памяти	14,40 \pm 0,63*	17,23 \pm 0,44

* Достоверное преобладание над средним значением показателя когнитивных функций в группе практически здоровых лиц, $p < 0,05$.

Коэффициент точности внимания у травмированных составлял (0,96 \pm 0,22) ед., а у практически здоровых — (0,99 \pm 0,17) ед. Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между величинами ИКП и значениями показателей стресса у больных с ЛМТ

Список литературы

1. Ежова Н.Н. Итоги и перспективы изучения здоровья населения трудоспособного возраста. Комплексные социально-гигиенические исследования. М., 1987. 166 с.
2. Павлов В.С. Оценка характера и динамики травматизма. Сов. здравоохран. 1983; 6: 23–25.
3. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Сунрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. СПб.: ВМедА, 1999. 110 с.
4. Амарян П.С. Микротравмы пальцев и кисти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 18 с.
5. Вейс И.Е., Коровин А.Е. Некоторые патогенетические механизмы когнитивного дефицита у больных после легкой механической травмы. Клини. патофизиология 2003; 1: 60–61.
6. Ali J., Cohen R., Adam R. et al. Attrition of cognitive and trauma management. J. Trauma 1996; 40: 860–867.
7. Грызунов В.В. Система кровообращения при легкой механической травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. 23 с.

в раннем посттравматическом периоде. Подобной связи у практически здоровых обследуемых не обнаружено.

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы о влиянии ЛМТ на высшую нервную деятельность человека, а также нашим наблюдениям и исследованиям факт наличия отрицательного психоэмоционального стресса и повышения уровней ситуативной тревожности в раннем посттравматическом периоде очевиден [5, 10, 12]. Произошедшее событие (легкая травма) осознаваемо, разрушает привычный образ жизни и является основой для формирования посттравматического стресса — особой формы общей стрессорной реакции [11]. Когда стресс перегружает психологические, физиологические и адаптационные возможности организма, он становится звеном патогенеза расстройств высшей нервной деятельности.

Таким образом, снижение основных когнитивных показателей в раннем посттравматическом периоде, вероятно, является проявлением саногенетических реакций, носящих избыточный характер. Эти положения нуждаются в разработке патогенетического обоснования новых методов профилактики и коррекции расстройств внимания и памяти в комплексе лечения больных, перенесших легкую механическую травму.

Выводы

1. В раннем посттравматическом периоде у больных с легкой механической травмой верхних конечностей регистрируется увеличение показателей тревожности и стресса.
2. Отрицательный психоэмоциональный стресс, повышение уровней тревожности являются детерминантой снижения показателей кратковременной, оперативной памяти и внимания в раннем посттравматическом периоде.
3. Умеренный когнитивный дефицит является причиной временной нетрудоспособности у представителей умственного труда, перенесших легкую механическую травму верхних конечностей.

8. Кропотов С.П. Состояние системы внешнего дыхания при легкой механической травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. 19 с.
9. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Шамаев А.Ф. и др. Патопсихология и принципы лечения небоевой легкой механической травмы. Мед. реабилитация раненых 1999; 1: 53–55.
10. Цыган В.Н. Поведенческие и вегетативные компоненты нарушений гомеостаза при легких механических травмах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1985. 24 с.
11. Черепанова Е.М. Психологический стресс. М.: Академия, 1996. 96 с.
12. Singh S., Harkema J.M., Mayberry A.J. Severe depression in patients following trauma. J. Trauma 1994; 36, 6: 803–810.
13. Шабанов П.Д., Бородкин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция. Л.: Наука, 1989. 127 с.
14. Gray J.A. Neuropsychology of anxiety. Br. J. Psychol. 1978; 69: 417–421.
15. Norman D.A. Twelve issue for cognitive. Perspective on cognitive science. Norwood: Hillsdall, 1981. 145 p.
16. Греченко Т.Н. Психофизиология памяти: Основы психофизиологии; Под ред. Ю.М. Александрова. М., 1997. 229 с.
17. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология. СПб.: Питер, 2001. 152 с.
18. Костандов А.Э. Роль когнитивных факторов в эмоциональной асимметрии полушарий головного мозга человека. Журн. высш. нервн. деятел. им. И.П. Павлова 1990; 40, 4: 611–619.
19. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Просвещение, 1973. 289 с.
20. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей. М.: Медпрактика-М, 2002. 128 с.
21. Козюля В.Г. Применение психологического теста СМОЛ: Краткое руководство. М.: Фолиум, 1994. 64 с.
22. Крюков М.П., Кулганов В.А., Чигирев В.А. Методическое пособие по применению шкалы тревожности Ч.Д. Спилберга. СПб.: Воен. инж.-космич. акад., 1993. 25 с.
23. Люшер М. Сигналы личности: ролевые игры и их мотивы; Пер. с англ. Воронеж: Модэк, 1993. 152 с.

КОГНИТИВНИЙ ДЕФІЦИТ У РАНЬОМУ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ

В.Ю. Шанин, О.Є. Коровін, І.Є. Вейс

Під нашим наглядом знаходилось 54 людини, розподілені на дві групи: перша — хворі з легкою механічною травмою (ЛМТ) верхніх кінцівок, друга — практично здорові. Під час оцінки психологічної компенсації у хворих з ЛМТ виявлено деякі патологічні реакції центральної нервової системи. Якісний аналіз отриманих даних дав можливість зрозуміти деякі механізми когнітивних розладів.

Ключові слова: легка механічна травма, верхні кінцівки, патопсихологія когнітивних розладів, психологічна компенсація.

COGNITIVE DISORDERS IN EARLY POSTTRAUMATIC PERIOD

V.Yu. Shanin, A.E. Korovin, I.E. Veis

For marking a research 54 people were inspected. All people were divided into 2 groups: first group patient having got LMT of upper extremities, second group — practically healthy people. Estimation of psychological compensation of LMT patients has determined some pathological reactions of central nervous system. Qualitative analysis of collected data gave an opportunity to understand some mechanisms of cognitive disorders.

Key words: light mechanical trauma, upper extremities, pathophysiology of cognitive disorders, psychological compensation.

ДЕЯКІ МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ТРИВАЛОГО ПЕРЕБУВАННЯ ЛЮДИНИ В АНТАРКТИЧНИХ УМОВАХ

*Є.В. Моїсеєнко, В.А. Стежка, В.Б. Ластовченко, Т.А. Білько,
Н.М. Дмитруха, М.М. Середенко*

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Вивчали особливості психофізіологічного статусу, функціонального стану імунної системи, клітинного складу периферичної крові у 22 учасників антарктичної експедиції перед відправкою до Антарктики, у період тривалого перебування на антарктичній станції і після повернення в Україну.

Ключові слова: антарктична станція, імунний статус, адаптація, психофізіологічний статус.

На українській антарктичній станції «Академік Вернадський» учасники експедиції, тривало ізольовані від цивілізованого світу, працюють в умовах обмеженої території, обмеженого колективу, при соціально-психологічній ізоляції. Специфіка перебування на антарктичній станції пов'язана з впливом численних, шкідливих для організму чинників, одні з яких мають постійну дію (інверсія сезонів, особливості фотоперіодики, зсув часових поясів), інші діють періодично (відкриття «озонової дірки», гіподинамія, сенсорна ізоляція) і аперіодично (надзвичайні метеота геліофізичні явища), що може відбиватися на функціональному стані організму. Проблема захворюваності, збереження здоров'я і працездатності фахівців, трудова діяльність яких пов'язана з перебуванням в морських і антарктичних умовах, є актуальною у світовому масштабі, потребує сучасного рівня досліджень, врахування кліматогеографічно-побутової регіональної специфіки [1–5]. Проте механізми адаптації людини до антарктичних умов вивчені ще недостатньо; залишаються актуальними проблеми психофізіології ізольованих колективів, біоритмологічних порушень, реадaptaції та віддалених наслідків тривалого перебування в умовах Антарктики, що і визначало мету проведених досліджень.

Матеріал і методи. Учасниками і кандидатами до участі в антарктичній експедиції були 22 чоловіки у віці 25–50 років, які відбиралися за результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження. Екіпаж станції складався з 6 осіб допоміжного персоналу (лікар, кухар, електрик, дизеліст, механік, радист) і 8 науковців (фізики, геолог, метеорологи, біолог). Для психофізіологічних досліджень використовували методики, які входять до складу програмного комплексу «Кандидат» і перед-

бачають надання претендентові на зимівку тестової інформації на екрані комп'ютера і отримання результатів тестування в автоматичному режимі (оцінка якості короткострокової пам'яті, визначення латентного періоду складної зорово-моторної реакції, функціональної рухливості нервових процесів у першій та другій сигнальних системах, самопочуття, активності, настрою). Показники стану імунітету та морфологічного складу периферичної крові визначалися за загальноприйнятими (Paster, 1989) і авторськими [6–8] методиками. Обстеження учасників експедиції проводили до її початку, під час їх перебування в Антарктиці та після повернення до Києва. Результати досліджень обраховані статистично з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Психофізіологічні функції. Дослідження психофізіологічного стану зимівників за допомогою тестування визначило динаміку індивідуальної суб'єктивної оцінки самопочуття, настрою, активності під час тривалої експедиції. Рівень оцінки самопочуття характеризувався деяким зниженням на початку другого півріччя, показники суб'єктивної оцінки настрою мали тенденцію до зниження протягом зимового періоду та на початку весни при збереженні рівня активності протягом року. Показники швидкості сенсомоторних реакцій та розумової працездатності зимівників характеризувались деяким пригніченням на початкових етапах і в зимовий період, особливо при тривалих багатодобових чергуваннях. Після повернення з експедиції показники психофізіологічного статусу мали різноспрямовані зміни з тенденцією відновлення до рівня, зареєстрованого перед початком експедиції (таблиця). У більшості випадків визначається тенденція до зниження рівня

Зміни психофізіологічного статусу людини після перебування в Антарктиці

Параметр	До перебування в Антарктиці	Після перебування в Антарктиці	Результат
Короткострокова пам'ять, ум. од.	7,1	7,9	У 55,0 % покращення
Коефіцієнт активації, %	44,0	33,0	Загальне зниження. У 22,0 % активація високопластичних структур мозку
Функціональна рухливість на емоційні сигнали, сигналів/хв	49,0	54,1	У 22,0 % збільшення
Функціональна рухливість на кольорові сигнали (клас)	2,3 (2-й)	2,2 (2-й)	Незначні зміни

активації в центральних ланках функціональної системи, відповідальної за переробку інформації. В окремих випадках відмічена тенденція до збільшення рівня активації ЦНС, про що свідчить зсув моди у бік швидких реакцій, більша кількість швидких реакцій у порівнянні з повільними. Проте можна припустити, що цьому сприяє збільшення біомодального перерозподілу латентних періодів, які трактуються як несприятлива ознака для оцінки функціонального стану ЦНС. З боку інших психофізіологічних показників зустрічаються зміни, які характерні для збільшення обсягу короткострокової пам'яті або його зменшення. Такі ж тенденції спостерігаються з боку показників функціональної рухливості нервових процесів у першій та другій сигнальних системах. На нашу думку, різноспрямований характер зрушень характеристик, що вивчалися, зумовлений індивідуальними особливостями перебігу адаптаційного процесу в Антарктиці. В цілому можна зробити висновок, що механізми адаптації носять виключно індивідуальний характер, і це необхідно враховувати при професійному відборі і розробці методів корекції функціонального стану організму.

Імунний статус і адаптивні реакції. Поглиблений аналіз лейкограми показав наявність фізіологічних ІАР (індивідуальна адаптивна реакція) — РСА (реакція спокійної активації) та РПА (реакція підвищеної активації) у 31,8 % кандидатів від когорти обстежених. Із них РСА виявлена у 18,2 %, РПА — у 13,6 % осіб. Нефізіологічні ІАР організму у вигляді РТ (реакція тренування) виявлені у 27,3 %, РП (реакція переактивації) — у 13,6 %, стресорний стан організму — у 27,3 % обстежених. Тобто на етапі відбору в когорти обстежених переважали особи з нефізіологічними ІАР — (68,2±9,9) та (31,8±9,9) %, $p < 0,05$.

Через один місяць обстежено 11 відібраних за даними медичного огляду та психофізіологічного тестування учасників довгострокового перебування в Антарктиці у вихідному

перед відбуттям на станцію стані, що мало своєю метою в подальшому визначити особливості впливу чинників перебування на антарктичній станції на функціональний стан організму людини. В цілому когорта відібраних осіб характеризувалася дещо кращою індивідуальною адаптованістю — покращання стану індивідуальної адаптації спостерігалось у 9,1 % обстежених. Співвідношення ІАР за абсолютними величинами у когорті на етапі відбору було РТ=РСА>С (стан стресу)>РП, тоді як у когорті учасників експедиції у вихідному стані — РПА>РТ>РП>С. Фізіологічні ІАР склали (45,4±15,0) %, нефізіологічні — (54,6±15,0) %, $p > 0,05$. При цьому важливо відмітити, що 7 осіб (63,6 %) із числа кандидатів, які відібрані за результатами клінічного обстеження та психофізіологічними тестами із загальної когорти, були з нефізіологічними ІАР. Оцінка ІАР у вихідному стані проводилася о 9-й годині у два терміни — за київським часом і за часом на антарктичній станції. Нефізіологічні ІАР на 9-ту годину за київським часом виявлено у 54,6 % осіб, із них РТ — у 27,3 %, РП — у 18,2 %, стан ХС (хронічний стрес) — у 9,1 %. Фізіологічні ІАР встановлені у 45,4 % обстежених і були представлені виключно РПА. На 9-ту годину ранку за часом антарктичної станції (за київським часом уночі) серед цих же обстежених фізіологічні ІАР виявлено у 55,5 % осіб (РСА — у 22,2 %, РПА — у 33,3 %). Нефізіологічні ІАР встановлено у 44,4 % осіб. За абсолютними показниками співвідношення ІАР на 9-ту годину (початок робочого дня) за київським часом — РПА>РТ>РП>С, за часом антарктичної станції — РПА>РСА=РТ=РП, тобто спостерігалася незначна різниця в адаптованості обстежених у ці часові терміни.

При імунологічному обстеженні учасників у вихідному стані виявлено незначне зниження вмісту еритроцитів у крові, підвищення відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів і моноцитоз, за даними лейкограми. За співвідношеннями лейкоцитів крові у обстеже-

них виявлялися збалансованими клітинні реакції неспецифічного і специфічного захисту організму (СНЛ), суттєве переважання у захисті макрофагально-клітинної реакції (СНМ) та ефекторного ланцюга імунної відповіді (СЛМ). Співвідношення реакцій гіперчутливості уповільненого та прискореного типу було нормальним. У обстежених виявлялися суттєві порушення імунного статусу: зниження у 4,3 раз рівня активних фагоцитів у периферичній крові, їх поглинальної здатності; підвищення у 1,8 раз активності окисно-відновних процесів; зниження у 2,2–4,4 раз рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) обох пулів у сироватці крові. Отже, у вихідному стані у обстежених реєструвалася наявність екзогенної стимуляції імунної системи, що супроводжувалася функціональним напруженням її ланцюга, який забезпечує неспецифічну резистентність організму.

Оцінка ІАР в когорті була продовжена ще два тижні після прибуття на антарктичну станцію. За перший тиждень перебування на станції у 18,2 % осіб збереглися фізіологічні та у 27,3 % осіб — нефізіологічні ІАР, характерні для 9-ї години київського часу, покращилися — у 27,3 % осіб (перехід із нефізіологічної ІАР у фізіологічну), погіршилися — також у 27,3 % (перехід із фізіологічної у нефізіологічну ІАР). В цілому на час початку робочого дня на станції у обстежених переважав більш фізіологічний стан гомеостазу — $РСА > РПА > РП$, тоді як за київським часом — його напруга — $РП > РСА > РТ = РПА$. За другий тиждень перебування на станції у 45,4 % осіб відновилися фізіологічні та у 27,3 % продовжували зберігатися нефізіологічні ІАР, характерні для київського часу. Покращення ІАР спостерігалось у 27,3 %, погіршення ІАР не спостерігалось. За два тижні перебування на станції у 22,2 % осіб збереглися фізіологічні ІАР, що були характерними для часового поясу станції, у 11,1 % осіб спостерігалось їх покращення та у 33,3 % — погіршення. Нефізіологічні ІАР збереглися також у 33,3 % осіб. Отже, через два тижні перебування на станції у обстежених за київським часом на початку робочого дня переважали фізіологічні ІАР — $РСА > РПА > РТ > РП$, тоді як за часом на станції — нефізіологічні — $РП > РПА > РСА > С$, тобто за цей термін ще не спостерігалось адаптації певної частини обстежених до нового соціоекологічного середовища.

Через 12 місяців перебування в Антарктиці та після повернення в Україну в обстежених не виявлено значних відмінностей у стані периферичної крові та реалізації клітинних захисних реакцій у порівнянні з вихідним станом. Спостерігалась динаміка у стані імунітету, яка характеризувалася частковим знижен-

ням функціональної напруги у його ланцюгові, що забезпечує неспецифічну резистентність організму. Так, у крові обстежених збільшилася у 2,1 раз кількість активних фагоцитів [відповідно $(14,90 \pm 0,99)$ та $(31,90 \pm 0,36)$ %, $p < 0,05$], хоча вона і не досягла рівня у донорів (контрольна група) — $(64,70 \pm 1,40)$ %. Відновилися їх поглинальна здатність [$(2,90 \pm 0,33)$ од., $p > 0,05$] і рівень окисно-відновних процесів [відповідно $(7,60 \pm 1,00)$ та $(7,13 \pm 1,51)$ %, $p > 0,05$]. Проте функціонально-метаболичні резерви нейтрофілів знизилися [$(8,50 \pm 1,15)$ %] не тільки у порівнянні з підвищеним їх рівнем у вихідному стані [$(22,00 \pm 2,40)$ %], але й у 1,8 раз у порівнянні з їх рівнем у донорів — [$(15,40 \pm 0,80)$ %, $p < 0,05$]. Рівні ЦІК обох пулів у сироватці крові також зберігалися зниженими. Крім того, у обстежених на 32,4 % знижувався вміст у сироватці крові імуноглобулінів М (IgM). Останнє в сукупності з результатами інших імунологічних досліджень вказувало на зменшення екзогенних подразнюючих впливів, вірогідно, переважно біологічної природи, на імунну систему в обстежених за час перебування на антарктичній станції.

У той же час після повернення в Україну в обстежених переважали нефізіологічні ІАР: $РП > РТ = С > РСА = РПА$. Поряд із суттєвою нормалізацією показників імунограми, у них спостерігалось погіршення у порівнянні із вихідним станом індивідуальної адаптації організму. Аналогічні дослідження із визначення ІАР виконувалися щомісячно протягом усього терміну перебування експедиції в Антарктиці, що в подальшому дозволить провести більш глибокі узагальнення, а також використати їх для проведення спеціальних профілактичних заходів.

Висновки

1. Тривале перебування людини в екстремальних умовах Антарктики призводить до складних процесів перебудови у функціональному стані центральної нервової системи, імунологічної реактивності, співвідношенні популяцій клітин у периферичній крові, динаміка яких значною мірою залежить від індивідуальних особливостей організму.

2. Після повернення з Антарктики основні характеристики психофізіологічного стану зимівників швидко відновлювалися, а деякі показники імунітету мали позитивну динаміку (зростання фагоцитарної активності нейтрофілів).

3. Негативні зміни у стані імунітету у зимівників після повернення з Антарктики проявлялися зниженням функціонально-метаболических резервів нейтрофілів і вмісту в сироватці крові IgM (на 32,4 %) у порівнянні

з вихідним станом, що засвідчувало зменшення інтенсивності клітинної реакції імунної системи до впливу біологічного чинника.

4. Проведені дослідження стану функціональних систем організму (ЦНС, імунної)

дали можливість накреслити нові перспективні напрямки для вивчення механізмів біологічної відповіді на поєданий вплив антарктичних чинників і формування довгострокової адаптації в умовах Антарктики.

Список літератури

1. Zhang W.S., Wu W., Yu Y.Z. Analyses on the physio-psychological state of the expeditioners in Antarctica. Antarctic research 1985; Des., 6 (2): 72–75.
2. Rivolier J. Recent approaches on psychological selection of winter-overers. 6th Sympos. on Antarctic Logistics and Operations. Rome, Italy, 1994. Proceedings: 177–184.
3. Ващенко В.М., Клопов В.П., Яковлев В.А. The state of immune system of arctic workers in Antarctica. Антарктика 1995; 33: 176–180.
4. Illin V., Moiseyenko E. et al. Medical and physiological investigations on Akademik Vernadsky Ukrainian Antarctic Station. Abstracts, First Ukrainian Antarctic Meeting, 2001; 4–7 June: 70.
5. Moiseenko E.V. Medical and biological researches of Ukraine in Antarctic: ASTROECO-2002: Current status and prospects of international research in observational astronomy and extreme physiology in the Elbrus region. August 12-16, 2002, Terskol, Russia, Abstracts. Kyiv, 2002: 151.
6. Karakaszyan A.N., Stiezhka V.A., Jeremeienko Je.W. Wspolczesne podejscie do oceny jakosci i intensywnosci dzialania czynnicov rysyka zawodowego i bytowego dla czlowieka. Medycyna wiejska. Kwartalnic. 1993; XXVIII, 1: 57–63.
7. Kundiev Yu.I., Stezhka V.A. et al. Особенности адаптационных реакций у женщин, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды в сельской местности (медико-биологич. мониторинг). Журн. АМН України 1997; 3, 4: 625–642.

НЕКОТОРЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРЕБЫВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА В АНТАРКТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Е.В. Моисеенко, В.А. Стежка, В.Б. Ластовченко, Т.А. Билько, Н.М. Дмитруха, М.М. Середенко

Изучали особенности психофизиологического статуса, функционального состояния иммунной системы, клеточного состава периферической крови у 22 участников антарктической экспедиции перед отправлением в Антарктику, в период длительного пребывания на антарктической станции и после возвращения в Украину.

Ключевые слова: антарктическая станция, иммунный статус, адаптация, психофизиологический статус.

SOME MEDICAL ASPECTS FOR MAN LONG LIVING IN ANTARCTIC

E.V. Moiseenko, V.A. Stezhka, V.B. Lastovchenko, T.A. Bilko, N.M. Dmitrucha, M.M. Seredenko

The evaluation psychophysiologic and immunologic status and individual adaptation quality of 22 pretendents for long-term contract work in Antarctic was carried out.

Key word: antarctic station, immunologic status, adaptation, psychophysiologic status.

КАРДИО- И СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ЭМОЦИОНАЛЬНО-СТРЕССОВОГО ГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Л.Т. Киричек, Т.В. Звягинцева, Н.Р. Шлотгауер, Э.В. Карнаух,
Л.П. Черкас, Т.В. Ганзий, А.О. Сырочая, А.С. Кратенко, С.Я. Ананько*

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные об антистрессовых свойствах препаратов сердечно-сосудистого действия на основе симптоматического, центрального седативного и нейрогормонального эффектов, а также выполнено экспериментальное обоснование применения известных антистрессовых средств в качестве кардиопротекторов.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, сердечно-сосудистые средства, кардио- и стресс-протекторы.

Проблема эмоционального стресса и фармакологическая коррекция его последствий признана одним из актуальных направлений современной экспериментальной и клинической медицины [1]. Особенно важной представляется лекарственная терапия сердечно-сосудистой патологии, которая, с одной стороны, сама может быть причиной эмоционального стресса у больных, особенно при ее остром течении, а с другой — является следствием высокой чувствительности сердечно-сосудистой системы к стрессовым воздействиям [2]. В связи с этим комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний должна предусматривать, наряду со специфическими эффектами, защиту от эмоционально-стрессовых повреждений сердца и гемодинамики, для чего в нее включаются современные антистрессовые препараты центрального психоуспокаивающего действия (транквилизаторы, седативные средства, адаптогены и др.) Исходя из современной тенденции конструирования лекарств политропного действия [3], представлялось важным изучить антистрессовые свойства известных и широко применяемых в кардиологии препаратов сердечно-сосудистого действия, а также выявить кардиопротекторные свойства у заведомо стресс-защитных средств. Это и составило цель нашего исследования.

Материал и методы исследования. Опыты выполнены на 200 половозрелых белых крысах линии Вистар обоего пола с массой тела 180–250 г. Экспериментальный стресс моделировали двумя способами: эмоциональным — конфликт афферентных раздражений (ЭС) [4], и иммобилизационным (ИС), которые в зависимости от конкретных задач применя-

лись или сами по себе, или в сочетании (ИС+ЭС), что усиливало типичное для стресса состояние напряжения.

Объектом фармакологического исследования были сердечно-сосудистые средства, включавшие гликозидные (дигоксин, строфантин) и негликозидные (эфедрин) кардиотоники, противоаритмические (панангин), антиангинальные (нитроглицерин), антигипертензивные средства (клофелин, нифедипин, празозин, каптоприл, эналаприл и лозартан) и антистрессовые препараты (элеутерококк, феназепам, пирацетам и никотинамид). Все препараты применялись в фармакологически эффективных дозах, апробированных в экспериментальных работах; пути их введения (в желудок, внутривенно, подкожно) определялись свойствами препаратов и условиями эксперимента.

Об антистрессовом действии исследованных препаратов судили по состоянию интегральных показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: коэффициентов массы зубной железы, селезенки, надпочечников, слизистой оболочки желудка, количеству эозинофилов крови, фенольных веществ в моче, изменения которых выражали в баллах и оценивали по методу Ю.И. Добрякова [5] в нашей модификации [6]. Наряду с этим, в однотипных условиях опытов определяли и ряд специальных показателей, отражавших фармакодинамические свойства препаратов (ЧСС, зубец Т на ЭКГ, УОК, МОК, АД), что позволило судить и о дополнительных механизмах их антистрессового действия. Эти же данные в сочетании с показателями метаболизма миокарда (катехоламины, электролиты, гликоген, АТФ, протеиназные

ферменты, малоновый диальдегид, бета-липопротеиды) интерпретировались как показатели кардиопротекторного действия антистрессовых препаратов.

Все цифровые данные были обработаны вариационным методом в сравнении с интактным контролем и стрессом и оценивались как статистически достоверные при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Было установлено, что кардио- и ангиотропные препараты в условиях стресса (ИС+ЭС) оказывают защитное действие на состояние сердечно-сосудистой системы. Как видно из табл. 1, это проявляется нормализацией ЧСС (дигоксин, эфедрин, панангин, клофелин) и уровня АД (все изученные препараты, кроме эфедрина), тенденцией к восстановлению УОК и МОК и уменьшением гипоксии миокарда по изменению зубца Т на ЭКГ.

Вместе с тем неспецифические показатели реакции напряжения в этих опытах изменяются несущественно, за исключением изм-

лина статистически достоверно снижает содержание свободной фракции фенолов в моче, что соответствует характеру изменения клофелином обмена катехоламинов. Ингибиторы РАС (табл. 2) на фоне ЭС восстанавливают массу тимуса, селезенки, количество эозинофилов в крови и трофику слизистой желудка. При этом гипертрофия надпочечников сохраняется, сочетаясь с синхронным изменением кортикостероидогенеза и уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

Полученные результаты позволяют думать, что большинство изученных сердечно-сосудистых средств предупреждает неблагоприятные последствия ЭС благодаря своим фармакологическим свойствам, обеспечивающим антигипоксический эффект. Это относится и к ингибиторам РАС, у которых нейрогуморальный механизм антистрессового действия выражен частично, касаясь преимущественно центрального звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Центральный седативный эффект может способствовать проявлению антистрессового действия у ряда

Таблица 1. Влияние средств сердечно-сосудистого действия на работу сердца и гемодинамику у крыс при комбинированном стрессе ($M \pm m$)

Условия опыта	ЧСС, уд/мин	Зубец Т ЭКГ, мВ	УОК, мл	МОК, мл/мин	АД, мм рт. ст.
Контроль	379±18,3	1,44±0,2	0,20±0,02	80,9±10,8	92±6,3
ИС+ЭС	426±15,8*	0,86±0,18*	0,15±0,05	60,0±14,5	113±4,7*
ИС+ЭС+дигоксин 2,5 мг/кг	400±20,0	1,08±0,15	0,20±0,07	82,0±9,0	102±10,8
ИС+строфантин 3,6 мг/кг	457±3,6*	1,50±0,2 [#]	0,36±0,08* [#]	164,5±9,0* [#]	98±5,3 [#]
ИС+эфедрин 15 мг/кг	349±22,9 [#]	1,10±0,08	0,20±0,03	79,1±9,5	123±24,6*
ИС+ЭС+панангин 1 г/кг	380±13,0 [#]	1,1±0,05	0,17±0,03	71,0±8,3	93±1,8 [#]
ИС+ЭС+нитроглицерин 5мг/кг	450±21,0*	1,2±0,15	0,14±0,02	60,2±12,0	74±9,0 [#]
ИС+ЭС+клофелин 0,03 мг/кг	330±20,5 [#]	0,8±0,22	0,08±0,009*	39,4±2,8*	103±7,2

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 * разница, статистически достоверная с контролем; [#] разница, статистически достоверная со стрессом.

Таблица 2. Антистрессовая активность ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у крыс при эмоциональном стрессе

Условия опыта	Показатели ЭС, баллов					Сумма баллов
	весовой коэффициент			содержание эозинофилов	индекс Паулса	
	тимуса	надпочечника	селезенки			
Контроль	0	0	0	0	0	0
ЭС	3*	5*	2*	5*	1	16*
Каптоприл 5 мг/кг+ЭС	0	5*	0	0	0	5* [#]
Эналаприл 5 мг/кг+ЭС	0	5*	0	0	0	5* [#]
Лозартан 10мг/кг+ЭС	1	5*	0	0	0	6* [#]

гипотензивных препаратов (табл. 3), у которых изменение показателей угнетения ЦНС и степени гипотензии находится в прямой зависимости.

Показана возможность фармакологической защиты сердца от повреждающего действия ЭС с помощью препаратов антистрессового действия, у которых впервые экспериментально подтверждено наличие кардиопротекторных свойств. Об этом свидетельствуют показатели работы сердца и гемодинамики (табл. 4), которые наиболее закономерно восстанавливаются в опытах с пирацетамом и никотиномидом.

данным электронной микроскопии), гипотензивное действие, восстановление состояния свертывающей системы крови. Положительная динамика исследованных электрофизиологических, гемодинамических и метаболических показателей функционального состояния миокарда у животных на фоне действия изученных антистрессовых препаратов отмечена и в условиях модельной ишемии (питуитриновый коронарспазм) и кальциевой аритмии сердца, потенцированных ЭС. Это свидетельствует о наличии у изученных стресс-протекторов противоишемических и противоритмических свойств.

Таблица 3. Влияние антигипертензивных средств на ЦНС и уровень артериального давления у крыс при эмоциональном стрессе ($M \pm m$)

Условия опыта	СПП, имп/с	Количество пересеченных квадратов	АД, мм рт. ст.
Контроль	5,4±0,4	24,3±8,2	84±5,1
ЭС	3,7±0,2*	74,5±6,2*	105±2,6*
ЭС + клофелин	7,1±0,7*#	12,8±4,5*#	82±5,1#
ЭС + нифедипин	6,3±0,3#	14,9±5,0*#	87±4,5#
ЭС + празозин	5,9±0,3#	24,8±0,3#	89±1,7#

Таблица 4. Влияние стресс-протекторов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс при эмоциональном стрессе ($M \pm m$)

Условия опыта	ЧСС, уд/мин	Зубец Т ЭКГ, мВ	УОК, мл	МОК, мл/мин	АД, мм рт. ст.
Контроль	316±5,6	0,13±0,02	0,20±0,01	61,7±2,2	100±1,2
ЭС	428±21,3*	0,09±0,01*	0,32±0,04*	134,0±13,8*	124±1,5*
Элеутерококк 0,5 мл/кг + ЭС	368±3,2*#	0,12±0,02#	0,43±0,01*#	158,4±3,8*	107±1,0#
Феназепам 2,5 мг/кг + ЭС	375±27,5*	0,10±0,01*	0,30±0,04*	112,3±18,8*	94±1,5#
Пирацетам 200 мг/кг + ЭС	365±21,9*	0,12±0,01#	0,22±0,01#	80,5±7,3#	66±1,7*#
Никотиномид 50 мг/кг + ЭС	354±7,1*#	0,13±0,01#	0,22±0,01#	76,0±2,3#	91±3,4#

Элеутерококк вызывает повышение УОК и МОК по сравнению с ЭС, однако такое усиление работы сердца, как показали наши опыты, сопровождается высоким метаболическим потенциалом и поэтому не истощает компенсаторные резервы миокарда. О кардиопротекторных свойствах изученных антистрессовых препаратов свидетельствуют также установленные нами в специальных постановках опытов повышение энергетического потенциала сердца (гликоген, АТФ), восстановление активности протеолитических ферментов (протеазы), восстановление реакции ПОЛ (малоновый диальдегид), баланс катехоламинов (А, НА) и электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) в миокарде, мембраностабилизирующий эффект (по

Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют считать, что препараты сердечно-сосудистого действия, реализуя свое специфическое влияние на сердце и сосуды, в условиях ЭС обеспечивают их защиту от повреждающего действия стресса. Этому способствует центральный седативный эффект ряда гипотензивных препаратов и частичная нормализация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ингибиторами РАС. Широкое применение этих средств в кардиологии может сопровождаться антистрессовым эффектом, показанным при сердечно-сосудистой патологии стрессового генеза. Включение в комплексную терапию этих заболеваний специальных стресс-протекторов усилит кардио-

защитный эффект на основе свойственного им кардиопротекторного действия.

Выводы

1. Гликозидные и негликозидные кардиотоники, панангин, нитроглицерин и антигипертензивные средства с разным механизмом гипотензивного действия защищают сердечно-сосудистую систему в условиях эмоцио-

нального или сочетанного стресса на основании симптоматического > центрального седативного > нейрогормонального эффектов.

2. Препаратам антистрессового действия — элеутерококку, феназепаму, пирацетаму и никотинамиду — свойственно кардиопротекторное действие, что может служить основанием для их применения при миокардиодистрофиях стрессового генеза.

Список литературы

1. Середенин С.Б. Эмоциональный стресс и психофармакология. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. М., 2002: 35–54.
2. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Минцер В.О. Кардиопротекторы: аспекты фармакодинамики. Междунар. мед. журн. 2002; 1–2: 199–206.
3. Волох Д.С., Шумейко М.В. Новий вітчизняний лікувальний засіб Ліварекс. Фармакологія 2001 — крок у майбутнє: Тези допов. II Нац. з'їзду фармакологів України. Дніпропетровськ, 2001: 43–44.
4. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 134 с.
5. Добряков Ю.И. Скрининговый метод оценки антистрессового действия препаратов. Стресс и адаптация: Тез. Всес. симпозиума. Кишинев, 1978: 172.
6. Киричек Л.Т. Динамика реакции напряжения у крыс в условиях экспериментальной гипоксии разной продолжительности и возможности ее коррекции. Космич. биол. и авиакосм. медицина 1980; 1: 72–74.

КАРДІО- ТА СТРЕС-ПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ КОРЕКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ ЕМОЦІЙНО-СТРЕСОВОГО ГЕНЕЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Л.Т. Киричек, Т.В. Звягінцева, Н.Р. Шлотгауер, Е.В. Карнаух, Л.П. Черкас, Т.В. Ганзій, Г.О. Сирова, Г.С. Кратенко, С.Я. Ананько

Наведені дані про антистресові властивості препаратів серцево-судинної дії на підставі симптоматичного, центрального седативного й нейрогормонального ефектів, а також виконано експериментальне обґрунтування застосування відомих антистресових засобів як кардіопротекторів.

Ключові слова: емоційний стрес, серцево-судинні засоби, кардіо- та стрес-протектори.

CARDIO- AND STRESS-PROTECTIVE PROPERTIES OF MEDICINES FOR CORRECTION OF CARDIO-VASCULAR DISTURBANCES OF EXPERIMENTAL EMOTIONAL STRESS GENESIS

L.T. Kirichek, T.V. Zvyagintseva, N.R. Schlothauer, E.V. Karnaukh, L.P. Cherkas, T.V. Ganziy, A.O. Syrovaja, A.S. Kratenko, S.J. Ananko

The data of antistress properties of cardiovascular medicines on the base of symptomatic, central sedative and neurohormonal effects, as well as the experimental ground for the application of the known antistress medicines as cardioprotectors have been represented.

Key words: emotional stress, cardiovascular medicines, cardio- and stress-protectors.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ НА КАРОТИДНУ ІШЕМІЮ

О.Д. Шимків, С.С. Ткачук

Буковинська державна медична академія

Досліджено вікові особливості відстроченої системної та церебральної реакції циклічних нуклеотидів (ЦН) на каротидну ішемію. Встановлено, що наслідки каротидної ішемії для тварин одно- та трьохмісячного віку є подібними за системною реакцією ЦН, але значно відрізняються за церебральними проявами.

Ключові слова: ішемічні пошкодження мозку, вікові особливості, щури.

Ішемія головного мозку, за даними ряду дослідників, складає більше 2/3 у структурі цереброваскулярних захворювань [1, 2]. Проте, незважаючи на постійний потік нової інформації стосовно патогенетичних механізмів ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку, проблема в цілому залишається далекою від остаточного вирішення. Крім того, більшість сучасних досліджень спрямована на вивчення захворюваності на інсульт у популяції в цілому, без вікової орієнтації, хоча існуючі нечисельні дані свідчать про суттєві вікові особливості перебігу даної патології [3]. У цьому контексті дослідження вікових аспектів наслідків ішемії-реперфузії є нагальною проблемою сучасності.

Важлива роль в адаптивних процесах при дії несприятливих чинників різного генезу належить циклічним нуклеотидам (ЦН), які є об'єктом регуляторного впливу багатьох гуморальних факторів і здатні виконувати самостійну захисну функцію [4, 5]. Тому ми поставили за мету дослідити вікові особливості реакції ЦН на відстрочені наслідки ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на самцях білих лабораторних щурів віком 1 та 3 міс. Під внутрішньоочеревинним наркозом (каліпсол, 75 мг/кг маси тіла) переднім середнім шийним доступом розтинали шкіру й підшкірну клітковину, виділяли обидві загальні сонні артерії, накладали кліпси, які знімали через 20 хв. Рану зашивали безперервним швом.

Контрольним тваринам проводили розтин шкіри, сепарацію м'язів і виділення судин без їх перетиснення.

Евтаназію тварин здійснювали на шосту добу шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Негайно на холоді виділяли голов-

ний мозок й одразу занурювали його в рідкий азот. Визначали конститутивний та індукований ішемією вміст ЦН (пмоль на г тканини) в СА1, СА2, СА3 зонах гіпокампа та в плазмі крові. Структури мозку забирали за методом [6], звіряючись з атласом стереотаксичних координат [7]. Визначення цАМФ та цГМФ проводилося на базі ЦНДЛ Донецького державного медичного університету ім. М. Горького наборами cAMP і cGMP («Immunotech», Франція).

У момент декапітації кров збирали в центрифужні пробірки, попередньо покриті ЕДТА, центрифугували 20 хв при 600 м/с², плазму заливали в пластикові мікропробірки по 0,25 мл і заморожували при -20 °С для проведення радіоімунних досліджень.

Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження*. Як видно з даних, представлених на рис. 1, конститутивний вміст цАМФ у контрольних тварин 1-місячного віку відрізнявся від аналогічних показників у 3-місячних тварин лише в зоні гіпокампа СА1 та плазмі крові. Щодо цГМФ, то вікові відмінності цього показника мали місце також лише в одній структурі, а саме в зоні СА3. В обох випадках рівень ЦН в 1-місячних тварин був нижчим. Через зазначені зміни ЦН циклазний індекс виявився вірогідно нижчим у зоні СА1 та вищим у зоні СА3.

Значно більший спектр відмінностей отримано при порівнянні показників у тварин ідентичного віку контрольної та дослідної груп. У 3-місячних тварин каротидна ішемія активізувала системи синтезу обох ЦН. Про це свідчить зростання рівня цАМФ у всіх зонах гіпокампа та плазмі крові й цГМФ у зонах гіпокампа СА1, СА2 та плазмі крові.

* Автори висловлюють щире подяку зав. ЦНДЛ докт. мед. наук І.І. Зінковичу та колективу лабораторії радіоімунологічних досліджень за сприяння у виконанні досліджень.

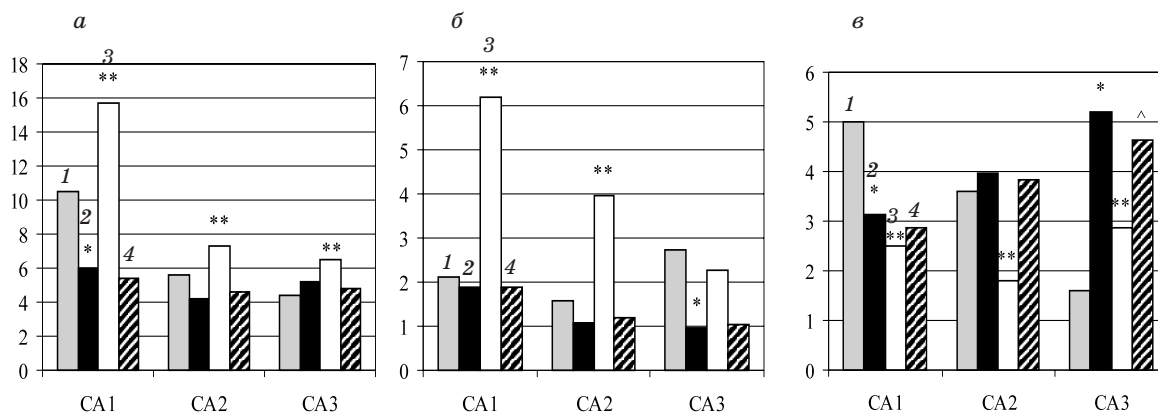


Рис. 1. Вікові особливості впливу каротидної ішемії на вміст цАМФ (а), цГМФ (б) і циклазного індексу (в) у зонах гіпокампа:

1 — 3-міс контроль; 2 — 1-міс контроль; 3 — 3-міс ішемія; 4 — 1-міс ішемія.

Примітка. Тут і на рис. 2 вірогідність змін в 1-міс тварин у порівнянні: * з контрольними тваринами 3-міс віку; ^ з контрольними тваринами аналогічного віку

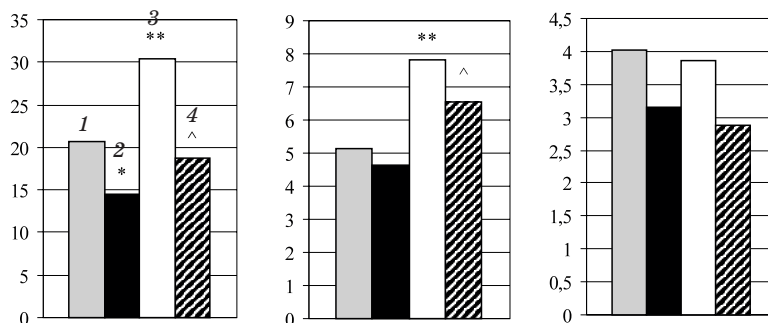


Рис. 2. Вікові особливості впливу каротидної ішемії на вміст циклічних нуклеотидів у плазмі крові. Умовні позначення ті ж, що на рис. 1

Активация синтезу обох ЦН, яка відбулася під впливом ішемії, поєднувалася зі значним зниженням циклазного індексу в зонах гіпокампа CA1 та CA2, що свідчить про більш значну активацію гуанілатциклази в цих зонах.

У 1-місячних тварин церебральна реакція обох ЦН на каротидну ішемію в даний термін спостереження була відсутньою, проте в зоні CA3 відбулося зниження циклазного індексу. У плазмі крові мало місце зростання як цАМФ, так і цГМФ. Однак при наявності змін абсолютного рівня ЦН циклазний індекс залишався незмінним.

Обговорення результатів. Отримані дані свідчать, що відстрочені наслідки каротидної ішемії для тварин різного віку є подібними за системною реакцією ЦН, але значно відрізняються за локальними (церебральними) проявами. Рівень ЦН, за загальноприйнятою точкою зору, відображає сумарний ефект гормонально-месенджерних зрушень в організмі [8–10]. Тому, за нашими даними, можна дійти висновку, що системні механізми відповіді на дію екстремальних чинників є незалежними від віку, принаймні в межах досліджених вікових періодів.

Аналіз вмісту ЦН в досліджених структурах мозку, на перший погляд, свідчить про відсутність відстрочених наслідків ішемії-реперфузії для мозку 1-місячних тварин. Проте при інтерпретації даних фактів слід мати на увазі різницю в динаміці патологічного процесу в тварин різних вікових груп. Відомо, що клітини тварин, які знаходяться на більш ранніх етапах онтогенезу, характеризуються вищим рівнем метаболічних процесів [11], що робить ймовірним швидший перебіг патологічного процесу зі зміщенням певних його фаз. Крім того, дані літератури свідчать, що адаптивні реакції та стійкість до дії екстремальних чинників різного генезу значною мірою зв'язана з адренореактивністю тканин [12]. Згідно з даними [13] формування адренергічних систем мозку в щурів завершується лише до 90-денного віку, чим може пояснюватися більш низький рівень ЦН та їх реакції на ішемію в 1-місячних тварин.

Нарешті, звертає на себе увагу відсутність в 1-місячних тварин регіонарної різниці в реакції ЦН на ішемію-реперфузію, яка чітко відслідковується у тварин 3-місячного віку. Складається враження, що селективна чутли-

вість різних зон гіпокампа до подібних екстремальних чинників формується на більш пізніх етапах розвитку. Це знову ж таки може бути пов'язано з регіонарними особливостями формування адренергічних систем та щільності рецепторів глюкокортикоїдів, від яких також залежить участь тієї чи іншої структури у відповіді на несприятливі впливи [14–16].

Висновки

1. Відстрочені наслідки каротидної ішемії для тварин 1- та 3-місячного віку є подібними

Список літератури

1. Гусев И.Е., Скворцова В.И., Журавлева Е.Ю., Яковлева Е.В. Механизм повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии. Журн. неврол. и психиатр. 1999; 5: 55–61.
2. Абрамец И.И., Комисаров И.В. Глутаматергические механизмы ишемических повреждений мозга (обзор литературы и собственных исследований). Журн. АМН України 2001; 4, 4: 613–633.
3. Деев А.С., Захарушкина И.В. Церебральные инсульты в молодом возрасте. Журн. неврол. и психиатр. 2000; 1: 14–17.
4. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. М.: Медицина, 1990. 176 с.
5. Пасечников В.Д., Вирганский А.О. Роль циклических нуклеотидов в адаптации к гипоксии слизистой оболочки желудка. Вопр. мед. химии 1991; 37, 2: 61–62.
6. Palkovits M. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. Brain. Res. 1973; 59, 1: 449–450.
7. Konig J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem. Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. 162 p.
8. Кунгурцева Н.Б. Антистрессорное действие элеутерококка. Актуальн. проблемы внутр. медицины. СПб., 1996: 69.
9. Bradley J., Zhang Y., Bakin R. et al. Functional expression of the heterometric «Olfactory» cyclic nucleotide-gated channel in the hippocampus: A potential effector of synaptic plasticity in brain neurons. J. Neurosci. 1997; 61997: 1993–2005.
10. Якушев В.С., Курипка В.И., Белоконов Л.Е. и др. Изменение концентрации соматотропина, циклических нуклеотидов и состояние белкового обмена в мозге и сердце при стрессе, а также некрозе миокарда, воспроизведенном после перенесенного стресса. Вопр. мед. химии 1990; 36, 1: 19–22.
11. Мицкевич М.С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. М.: Наука, 1978. 224 с.
12. Зинкович И.Г. Факторы прогнозирования стойкости организма до стрессу. Фізіол. журн. 1998; 44, 3: 293.
13. Мыслицкий В.Ф. Роль моноаминергической системы в передаче влияния андрогенов на нейроны отдельных лимбических структур головного мозга крыс. Архив анат., гистол. и эмбриол. 1989; 46, 5: 23–25.
14. Boksa P., Krishnamurthy A., Sharma S. Hippocampal and hypothalamic type-I corticosteroid receptor affinities are reduced in adult-rats born by a cesarean procedure with or without an added period of anoxia. Neuroendocrinol. 1996; 64, 1: 25–34.
15. Lachuer J., Gaillet S., Rehorek A. et al. Glucocorticoids and activity of the brain stem noradrenergic neurons. Neuroendocrinol. 1990; 52, suppl. 1: 42.
16. Nimura T., Weinstein P.R., Massa S.M. et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) protein induction in rat-brain following focal ischemia. Mol. Brain Res. 1996; 37, 1–2: 201–208.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ НА КАРОТИДНУЮ ИШЕМИЮ

О.Д. Шимкив, С.С. Ткачук

Исследованы возрастные особенности отсроченной системной и церебральной реакции циклических нуклеотидов (ЦН) на каротидную ишемию. Установлено, что последствия каротидной ишемии для животных одно- и трехмесячного возраста похожи по системной реакции ЦН, но значительно отличаются по церебральным проявлениям.

Ключевые слова: ишемические повреждения мозга, возрастные особенности, крысы.

THE AGE-RELATED PECULIARITIES OF HUMORAL AND CEREBRAL REACTIONS OF CYCLIC NUCLEOTIDES TO CAROTID ISHEMIA

O.D. Shimkiw, S.S. Tkachuk

The age-related peculiarities of the delayed systemic and cerebral reactions of cyclic nucleotides (CN) to carotid ischemia have been studied. It has been established that the consequences of carotid ischemia for animals aged one months and three months are similar as to the systemic reaction of CN, but they considerably differ as to cerebral manifestations are concerned.

Key words: ishemic damages of brain, age peculiarities, rats.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Н.К. Казимирко, В.М. Шанько, В.В. Флегонтова

Луганский государственный медицинский университет

В опытах на 120 кроликах установлено, что развитие воспалительного процесса (асептическое гнойное воспаление, термический ожог) в условиях аллоксанового диабета существенно изменялось: ослаблялась местная и общая температурная реакция, лейкоцитоз, особенно количество агранулоцитов, увеличивался лейкоцитоллиз, уменьшалась миелопероксидазная активность гранулоцитов, была незначительная активация гранулоцитопоеза, нарушалась активность холинэргической системы, слабо и замедленно повышалась активность трансминаз, не повышалась активность церулоплазмينا в ранние сроки воспаления, снижалось содержание SH-групп в крови, потребление организмом кислорода и тканевого дыхания в очаге воспаления, костном мозге, печени и надпочечниках. Замедлялась и повышалась гликемическая реакция на адреналин, более длительно снижалось содержание в крови альбуминов и увеличивалось содержание всех фракций глобулинов. Таким образом, имело место нарушение защитно-адаптивных реакций при воспалении на фоне сахарного диабета.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, асептическое гнойное воспаление, ожоговое воспаление.

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом является важной социальной проблемой — она занимает первое место по частоте и распространенности среди всей эндокринной патологии. Согласно данным ВОЗ 3–5 % населения земного шара страдают сахарным диабетом; в Украине — 2 млн таких больных [1]. Дефицит инсулина существенно изменяет реактивность организма. Сахарный диабет часто сочетается с заболеваниями других органов и систем [2–4]. Клинические наблюдения и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом понижена резистентность к патогенным раздражителям, особенно флоготенным, что приводит к более частому возникновению и затяжному течению у них воспалительных заболеваний, ослаблению процессов регенерации тканей и заживления ран [3–6], генерализации воспалительного процесса. Большая частота воспалительных заболеваний при сахарном диабете связана с ослаблением резистентности организма вследствие нарушения метаболизма [6], тканевой гипоксии [7], активизации перекисного окисления липидов [5], изменения активности ферментов, угнетения иммунного ответа [6]: ослабления синтеза антител, угнетения бактерицидных свойств крови, фагоцитарной активности лейкоцитов. Однако данные по этому вопросу противоречивы [8–10], и механизмы ослабления устойчивости к воспалительным заболеваниям при сахарном диабете выяснены не полностью, вследствие чего исследователями недостаточ-

но обоснованы принципы патогенетической терапии, которые позволили бы учитывать качественно новое состояние реактивности при комбинации этих двух процессов.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей реактивности организма при сочетании сахарного диабета и воспаления в эксперименте на животных.

Материал и методы. Опыты проведены на 120 кроликах, разделенных на две серии: контрольные — 50 животных и подопытные — 70; в каждой серии было по две группы: 1-я — с воспроизведением асептического гнойного воспаления подкожной клетчатки, 2-я — с воспроизведением ожогового воспаления. У контрольных кроликов 1-й группы вызывали асептическое гнойное воспаление подкожной клетчатки введением под кожу 0,5 мл скипидара; 2-й группы — вызывали ожог II–III степени кожи боковых поверхностей грудной клетки площадью 8–10 % поверхности тела. У подопытных кроликов обеих групп такое же воспаление воспроизводили в условиях экспериментального сахарного диабета, вызванного внутривенным введением 160 мг/кг аллоксана после 18-часового голодания. О развитии диабета судили по гипергликемии свыше 14 ммоль/л, полидипсии, полифагии. Воспаление воспроизводили на 13-й день развития диабета. Определяли температуру ректальную и в очаге воспаления; в крови — количество лейкоцитов (отдельно грануло- и агранулоцитов), степень лейкоцитоллиза в лейкоконцентрате, активность миелопероксидазы гранулоцитов,

содержание ацетилхолина по методу Хестрина, активность холинэстеразы, церулоплазмينا, глутамико-аспарагиновой (АСТ) и глутамико-аланиновой (АЛТ) трансаминаз, свободных SH-групп крови, количество белка и белковых фракций методом электрофореза на бумаге; в костном мозге — число миелокариоцитов, парциальную миелограмму; тканевое дыхание методом Warburg в костном мозге, мышцах грудной клетки по периферии очага воспаления, мышцах бедра, печени, корковом слое почки, надпочечниках; гликогенолитическую функцию печени, потребление организмом кислорода. Показатели определяли до опыта, при диабете и ежедневно в течение 8 суток, а также через 30 суток. Лейкоцитоз у животных 2-й группы определяли в течение двух месяцев после ожога. Данные принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Развитие диабета у животных сопровождалось гипергликемией до $(23,9 \pm 2,7)$ ммоль/л ($p < 0,001$), снижением массы тела на (133 ± 8) г ($p < 0,01$). Увеличивались содержание ацетилхолина на 62 %, активность холинэстеразы на 24 % ($p < 0,01$), содержание α - и β -глобулинов ($p < 0,02$); уменьшались содержание альбуминов, активность миелопероксидазы гранулоцитов ($p < 0,001$); возрастала активность АСТ и АЛТ, церулоплазмينا, содержание SH-групп крови; уменьшалось выделение CO_2 мышцами грудной клетки и печенью, снижался дыхательный коэффициент (ДК) в мышцах, печени, почке, костном мозге; замедлялась гипергликемическая реакция на введение адреналина с более высоким уровнем гликемии через 2,5 часа.

Анализ изменения показателей у контрольных и подопытных животных обеих групп показал, что при дефиците инсулина развитие воспалительного процесса существенно изменилось. Так, оба вида воспаления протекают при ослабленной местной и общей температурной реакции, особенно в первые 5 суток, когда прирост температуры в очаге воспаления у подопытных животных был ниже на $1,1-0,9$ °С, а ректальной — на $0,6-0,5$ °С, чем при воспалении у контрольных ($p < 0,05$). Через 1 месяц в контроле наступало заживление очага воспаления, а в опыте воспаление еще продолжалось. Развитие лейкоцитарной реакции при воспалении на фоне диабета также отличалось: число лейкоцитов при асептическом гнойном воспалении в условиях диабета возрастало на 1 сутки раньше, но абсолютный прирост лейкоцитов на 8-е сутки у них был в два раза меньше, чем у контрольных ($p < 0,05$), то есть в условиях диабета наступало более раннее ослабление лейкоцитарной реакции. У подопытных кроликов при ожоговом воспалении лейкоцитоз также был не таким высоким, как в кон-

троле, в течение 16 суток, а в дальнейшем он был одинаковым, но с 30-х до 40-х суток после ожога лейкоцитоз у кроликов с дефицитом инсулина был большим, чем у контрольных, что связано с заживлением очага воспаления в контроле и отсутствием его в опыте. При воспалении в условиях диабета более резко увеличивалось число гранулоцитов в ранние сроки воспаления, уменьшалось число агранулоцитов по сравнению с таковым в контроле на 7-е и 8-е сутки в 1-й группе и отсутствовала нормализация их числа к концу исследования во 2-й группе.

Степень лейкоцитоза также была различной у животных обеих серий: распад лейкоцитов в лейкоконцентрате при воспалении в условиях диабета наступал на сутки раньше и оставался повышенным в течение 7 суток воспаления, тогда как при воспалении в контроле распад лейкоцитов возвращался к исходным цифрам. В гемограммах лейкоконцентратов также обнаружены признаки меньшей стойкости гранулоцитов при воспалении в условиях диабета: пикноз и фрагментация ядер, вакуолизация ядер и цитоплазмы.

Миелопероксидазная активность гранулоцитов при воспалении на фоне диабета снижалась уже через одни сутки и оставалась таковой до конца исследования, тогда как при воспалении в контроле — повышалась через одни сутки и нормализовалась к концу исследования.

При воспалении в условиях диабета нарушалась активность холинэргической системы. Так, если в контроле содержание ацетилхолина было повышенным на 2-е и 3-и сутки на 31 и 51 % соответственно ($p < 0,05$), активность холинэстеразы повышалась на 17 и 30 % ($p < 0,05$), то есть имело место однонаправленное изменение обоих показателей и возврат их к исходным цифрам через 7 дней. У подопытных кроликов содержание ацетилхолина не изменялось, а активность холинэстеразы крови была пониженной начиная со вторых суток воспаления, то есть развивался дисбаланс в системе ацетилхолин-холинэстераза.

Активность церулоплазмينا у контрольных кроликов была повышенной на 2-е и 3-и сутки при гнойном воспалении или уже через 1 час после ожога с нормализацией к 7-м суткам. У аллоксандиабетических кроликов при гнойном воспалении не наблюдалось достоверных изменений активности церулоплазмينا, а при ожоге она повышалась лишь к 7-м суткам, то есть имела место некоторая инертность в изменении активности этого фермента. Содержание SH-групп в контроле при воспалении было повышенным в течение всего времени исследования; у подопытных же животных оно уменьшалось начиная с 5 суток в 1-й группе и уже через 1 час во 2-й группе, ос-

таваясь сниженным к 7–8-м суткам на 50 и 32 % соответственно ($p < 0,05$).

Общее количество белка в крови при воспалении уменьшалось в контроле и опыте почти одинаково, изменения же белковых фракций были различными: падение содержания альбуминов в контроле было большим, чем при диабете, в первые 5 суток воспаления, однако в дальнейшем падение прекращалось, тогда как при диабете оно продолжалось до конца исследования. Увеличение содержания глобулинов в контроле было обусловлено α - и β -фракциями, в опыте — увеличением всех фракций.

Количество миелокариоцитов в костном мозге при воспалении в контроле не изменялось, в опыте уменьшалось на 4-е сутки ($p < 0,01$). При ожоге на фоне диабета не было активации гранулоцитопоза: имело место лишь увеличение процента миелобластов и небольшое увеличение процента псевдоэозинофилов. Гранулоцитопоз совершался по нормальному типу, но имелись сдвиги в созревании гранулоцитов: отставание развития цитоплазмы, сохраняющей базофильность и остатки азурофильной зернистости; имелись клетки с дегенеративными изменениями ядра и цитоплазмы в виде вакуолизации.

Потребление организмом кислорода при воспалении в контроле в 1-й группе было постоянным, во 2-й группе уменьшалось только через 2 часа после ожога, а затем нормализовалось. При воспалении у диабетических животных наблюдалось уменьшение потребления O_2 организмом: в 1-й группе — начиная с 5 суток, во 2-й — во все сроки исследования — на 13–16 % ($p < 0,05$). Тканевое дыхание при ожоге в условиях диабета значительно отличалось от такового при ожоге в контроле: отсутствовало повышение потребления O_2 и выделения CO_2 воспаленными мышцами, угнеталось потребление O_2 и выделение CO_2 тканью почки и костного мозга; дыхательный коэффициент воспаленных мышц снижался сильнее, чем при ожоге в контроле.

При ожоге на фоне диабета изменялась гликемическая реакция на введение адреналина: инертность, замедленное развитие с возрастанием величины реакции, то есть более интенсивное повышение уровня глюкозы в крови.

Обсуждение результатов. Течение воспалительного процесса (асептическое гнойное воспаление и ожог) в условиях экспериментального сахарного диабета имеет ряд особенностей по сравнению с таковым у контрольных животных. Наблюдается нарушение как местных, так и общих защитно-приспособительных реакций организма, а также восстановления функций.

Ослабление температурной реакции может быть связано с уменьшением окислитель-

но-восстановительных процессов, что подтверждается отсутствием повышения активности церулоплазмينا, снижением содержания SH-групп в крови, уменьшением потребления организмом кислорода, ослаблением тканевого дыхания как в очаге воспаления, так и в интактных органах и тканях. Более раннему ослаблению лейкоцитарной реакции, большей степени лейкоцитоза в лейкоконцентратах, уменьшению числа миелокариоцитов, более слабой активации гранулоцитопоза способствует нарушение белкового и нуклеотидного обмена, угнетение окислительно-восстановительных процессов в костном мозге, изменение функции печени. Уменьшение числа агранулоцитов угнетает приспособительные реакции, так как при неинфекционном воспалении в ликвидации продуктов тканевого распада большую роль играют макрофаги. Уменьшение активности миелопероксидазы свидетельствует о снижении функциональной активности лейкоцитов как одном из факторов снижения резистентности организма к флоготенным агентам.

Прогрессирующее падение содержания альбуминов и увеличение грубодисперсных фракций расценивалось нами как следствие большего по сравнению с обычным нарушения белковообразовательной функции печени и изменения функции макрофагально-моноцитарной системы при воспалении на фоне диабета.

Повышение активности церулоплазмينا, трансаминаз, содержания SH-групп, ацетилхолина и активности холинэстеразы (стимуляция парасимпатической системы) крови при развитии диабета свидетельствует о компенсаторной перестройке окислительных процессов в связи с появлением большого количества недоокисленных продуктов.

Ослабленная и замедленная активация трансаминаз, отсутствие повышения или «инертность» в повышении церулоплазмينا в ранние стадии воспаления, уменьшение содержания SH-групп, нарушение баланса «ацетилхолин-холинэстераза», гликогенолитической функции печени при развитии воспаления на фоне диабета есть проявление нарушения компенсаторных реакций на повреждение, так как требования к защитно-приспособительным механизмам возрастают, и это приводит к нейрогуморальной декомпенсации, расстройству регуляции защитно-адаптивных реакций.

Таким образом, диабет сам по себе вызывает напряжение защитно-приспособительных механизмов, а добавочное раздражение (асептическое гнойное воспаление, ожог) на этом фоне приводит к нейрогуморальной декомпенсации, то есть расстройству регуляции защитно-адаптивных реакций.

Список литературы

1. *Жирова И., Немченко А.* Фармако-экономические исследования лечения сахарного диабета. Ліки України 2002; 6 (59): 50–52.
2. *Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г.* Сахарный диабет. К.: Здоров'я, 1983. 324 с.
3. *Ефимов А.С., Щербак А.В., Ткачук Ю.В.* Сахарный диабет: проблемы наших детей. К.: Наук. думка, 1991. 154 с.
4. *Кулешов Е.В.* Хирургические заболевания и сахарный диабет. К.: Здоров'я, 1990. 179 с.
5. *Ляпис М.А., Казиброда Л.И.* Перекисное окисление липидов в тканях гнойной раны у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии 1994; 40, 2: 17–18.
6. *Савран Е.В., Скибун В.Н.* Антибактериальная терапия язвенно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом. Укр. мед. часопис 2001; 6 (26): 58–61.
7. *Великий М.М., Бурда В.А., Сергієнко О.О. та ін.* Вплив нікотинаміду на стан киснево-транспортної системи периферичної крові при цукровому діабеті. Ліки України 1997; 5: 17–23.
8. *Сафонова О.В.* Вплив інтенсифікованої інсулінотерапії на показники гуморального імунітету при цукровому діабеті на тлі вагітності. Ліки України 1998; 4: 7–19.
9. *Скибун В.М.* Використання інтенсивної інсулінотерапії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок. Ліки України 1995; 2: 81–84.
10. *Шанько В.М., Казимирко Н.К., Флегонтова В.В.* Порушення захисних реакцій крові при недостатньому утворенні інсуліну. Фізіол. журн. 1998; 44, 3: 222.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Н.К. Казимирко, В.М. Шанько, В.В. Флегонтова

В дослідях на 120 кролях встановлено, що розвиток запального процесу (асептичне гнійне запалення, термічний опік) за умов алоксанового діабету суттєво змінювався: послаблювалась місцева і загальна температурна реакція, лейкоцитоз, особливо кількість агранулоцитів, зростає лейкоцитоліз, зменшувалась мієлопероксидазна активність гранулоцитів, була незначною активація гранулоцитопоезу, порушувалась активність холінергічної системи, слабо і повільно підвищувалась активність церулоплазмину в ранні терміни запалення, знижувались вміст SH-груп в крові, споживання організмом кисню та тканинне дихання у вогнищі запалення, кістковому мозку, печінці і надниркових залозах. Уповільнювалась і підвищувалась глікемічна реакція на адреналін, більш тривало знижувався вміст в крові альбумінів і збільшувався вміст всіх фракцій глобулінів. Таким чином, мало місце порушення захисно-адаптивних реакцій при запаленні на тлі цукрового діабету.

Ключові слова: алоксановий діабет, асептичне гнійне запалення, опікове запалення.

FEATURES OF INFLAMMATORY PROCESS DEVELOPMENT IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

N.K. Kazimirko, V.M. Shanko, V.V. Flegontova

In experiments on 120 rabbits it was established, that the development of inflammatory process (aseptic purulent inflammation, thermal burn) in conditions of alloxan diabetes essentially changed: the local and common temperature and leukocytolysis, specially quantity of agranulocytes, myeloperoxidase activity of granulocytes decreased, leukocytolysis was augmented, there was minor granulocytopoiesis activation, the activity of cholinergic system was upset, and transaminases activity was in slow way increased, the activity of hepatocypreïn in early terms of inflammation was not increased, the contents of SH-groups in the blood, consumption of oxygen by the organism and tissue breathing in the inflammatory focus, bone marrow, liver and adrenals were reduced. Glycemic reaction on adrenalin was slowed down and increased, the albumin contents in the blood were reduced and the contents of all globulin fractions were augmented. Thus, the disturbance of protective-adaptive reactions took place at inflammation combined with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, aseptic purulent inflammation, burn inflammation.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ СЕРТОНИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ВАГОТОМИИ

В.И. Лупальцов, Н.А. Клименко, А.И. Ягнюк, С.В. Татарко

Харьковский государственный медицинский университет

В эксперименте на крысах установлено, что после стволовой ваготомии как у интактных животных, так и на фоне стрессорной язвы желудка снижается содержание серотонина и гистамина крови, а также нарушается соотношение их концентраций в стенке желудка, что обуславливает развитие относительной серотониновой недостаточности.

Ключевые слова: ваготомия, серотонин, гистамин, недостаточность серотонина.

С момента открытия Раппопортом серотонина прошло более 50 лет. Проведены многочисленные исследования роли этого моноамина в норме и патологии. Но роль серотониновой недостаточности в механизме возникновения послеоперационных моторно-эвакуаторных расстройств желудочно-кишечного тракта, в частности постваготомической атонии желудка, у больных язвенной болезнью остается до конца не ясной. Нами изучалось влияние ваготомии на содержание серотонина и гистамина в крови и стенке желудка при экспериментальной язве желудка.

Материал и методы. Работа выполнена на 126 крысах-самцах инбредной сублинии WAG/St₀ (Вистар) массой (200±10) г. Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к воде, лишали пищи на 24 часа перед операцией. Все животные были разделены на четыре группы по 30 крыс в каждой; 6 крыс использовали в качестве интактного контроля. У крыс 1-й группы выполняли лапаротомию и пилоропластику по Гейнеке–Микуличу (ложная операция), у крыс 2-й группы моделировали стрессорную язву. Животные этих групп служили контролем в соответствующих сериях эксперимента. У крыс 3-й группы выполняли стволовую ваготомию с пилоропластикой, у крыс 4-й группы стволовую ваготомию с пилоропластикой производили после моделирования язвы желудка. Стресс у крыс вызывали 24-часовой жесткой фиксацией в положении на спине [1]. Животных оперировали по истечении срока обездвиживания. Операцию проводили под кетаминным наркозом (75 мг/кг внутривенно) [2]. Морфологическое исследование включало подсчет количества тучных клеток при окраске толуидиновым синим в 100 полях зрения микроскопа при увеличении 400 и процент их дегранулированных форм в интактной стенке желудка и в месте язвообразования [3]. Серотонин и гистамин в крови и в стенке желудка определяли унифицированным кли-

ническим спектрофлуорометрическим методом [4]. Цифровой материал обрабатывали с помощью стандартных статистических программ с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Ложная операция приводила к незначительному снижению содержания серотонина и гистамина в крови по сравнению с этими показателями у интактных животных на 1-е, 3-и и 7-е сутки наблюдения (рис. 1). В то же время стволовая ваготомия во

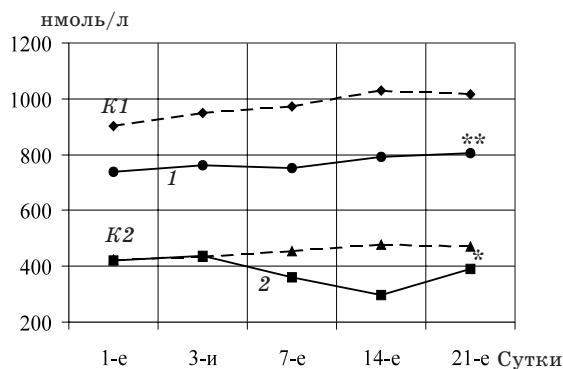


Рис. 1. Содержание серотонина (I) и гистамина (2) в крови крыс после стволовой ваготомии; K1, K2 — контроль (ложнооперированные животные), * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

все сроки вызвала выраженное снижение содержания серотонина в крови, которое на 21-е сутки составляло (805,78±69,44) нмоль/л при контроле (1017,62±103,02) нмоль/л ($p < 0,001$), практически не отличающемся от величин у интактных животных. Стволовая ваготомия снижала также содержание гистамина в крови. На 1-е и 3-и сутки после операции разница показателей по сравнению с контролем была несущественной, на 7-е — отмечена тенденция к достоверному снижению содержания гистамина. Максимально низкая его концентрация — (296,15±57,62) нмоль/л (контроль — (479,0±60,12) нмоль/л; $p < 0,001$) выявлена на 14-е сутки. К 21-м суткам наблюдалось увеличение

исследуемого показателя, оставшегося все же достоверно меньшим, чем в контроле.

Поскольку желудок участвует в синтезе биогенных аминов, одновременно являясь местом приложения их действия, динамика содержания серотонина и гистамина после ваготомии изучена не только в транспортной среде организма — крови, но и в тканях желудка. Ложная операция (рис. 2) не изменяла содержание серотонина и гистамина в стенке желудка. При стволовой ваготомии в первые три суток содержание серотонина в желудочной стенке также не изменялась, но на 7-е сутки было отмечено его снижение до $(8,02 \pm 0,71)$ нмоль/г (в контроле $(9,31 \pm 0,54)$ нмоль/г; $p < 0,02$), и данный показатель оставался ниже контрольных величин до 21-х суток. Динамика содержания гистамина в желудочной стенке после стволовой ваготомии была иной: на 1-е и 3-и сутки отмечено снижение уровня гистамина в 1,4 ($p < 0,05$) и в 1,5 ($p < 0,02$) раза соответственно, а на 7, 14 и 21-е сутки уровень достоверно превышал таковой у ложнооперированных крыс. Закономерно предположить, что избыточный синтез гистамина будет способствовать снижению индекса серотонин/гистамин и развитию относительной серотониновой недостаточности, поскольку регуляторный эффект серотонина зависит не столько от его концентрации, сколько от соотношения с гистамином.

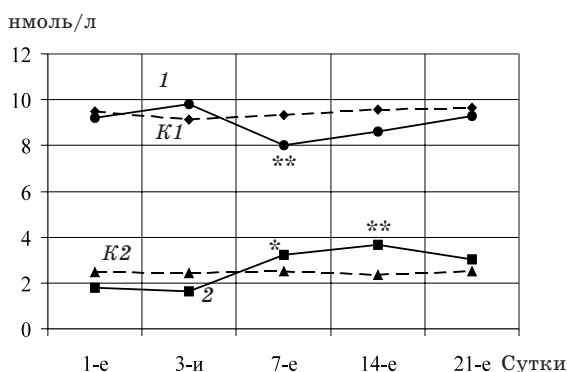


Рис. 2. Содержание серотонина (1) и гистамина (2) в стенке желудка крыс после стволовой ваготомии; K1, K2 — контроль (ложнооперированные животные), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Количество тучных клеток в стенке желудка животных после ваготомии не изменялось по сравнению с таковым в контроле, однако наблюдалась усиленная их дегрануляция. Пик дегрануляции зафиксирован на 14-е сутки постваготомного периода, когда количество дегранулированных тучных клеток достигало $(24,17 \pm 4,96)$ % ($p < 0,02$), в то время как у ложнооперированных животных этот показатель составлял $(13,0 \pm 2,38)$ %. По всей вероятности, именно с этим фактом связано отмеченное увеличение в эти же сроки концентра-

ции гистамина в стенке желудка ваготомированных крыс.

Содержание серотонина и гистамина в крови крыс после стволовой ваготомии на фоне стрессорной язвы желудка значительно отличалось от такового при моделировании язвы желудка без последующей ваготомии (рис. 3). Через сутки после операции содержание серотонина в крови крыс, перенесших ваготомию на фоне язвы, составило $(997,55 \pm 47,83)$ нмоль/л, в то время как в контроле — $(1253,15 \pm 134,51)$ нмоль/л ($p < 0,01$); на 3-и сутки этот показатель составил $(1102,8 \pm 87,28)$ нмоль/л, на 7-е сутки — $(1167,53 \pm 93,76)$ нмоль/л, на 14-е сутки — $(1058,12 \pm 80,93)$ нмоль/л, что соответственно в 1,4 ($p < 0,001$), 1,5 ($p < 0,001$) и 1,3 ($p < 0,01$) раза меньше, чем в контроле. Достоверно значимое уменьшение содержания гистамина в крови крыс после ваготомии на фоне язвы отмечалось на 1-е сутки — $(625,47 \pm 61,54)$ нмоль/л ($p < 0,02$), на 3-и — $(715,23 \pm 15,78)$ нмоль/л ($p < 0,001$) и 7-е — $(845,95 \pm 44,28)$ нмоль/л ($p < 0,001$) сутки. На 14-е и 21-е сутки наблюдения эти показатели статистически не различались.

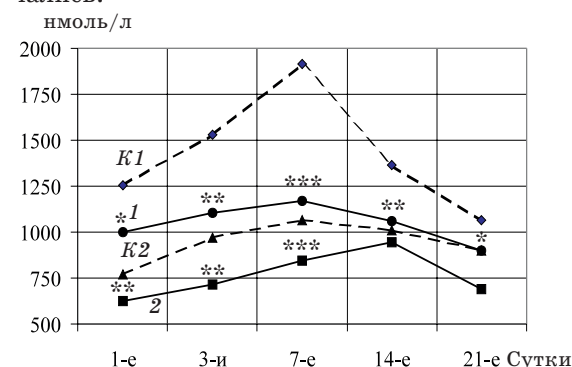


Рис. 3. Содержание серотонина (1) и гистамина (2) в крови крыс после стволовой ваготомии на фоне моделирования язвы; K1, K2 — контроль (животные после стволовой ваготомии), * $p < 0,02$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

В желудочной стенке на 1-е сутки после ваготомии на фоне язвы содержание серотонина уменьшилось на 20 % и составило $(16,6 \pm 1,85)$ нмоль/г ($p < 0,001$), к 3-м суткам оно повышалось до $(23,9 \pm 3,19)$ нмоль/г, но разница с контрольными показателями все еще была достоверной. Выявлены также достоверные различия в содержании гистамина на 1-е и 3-и сутки наблюдения (рис. 4).

Количество тучных клеток после стволовой ваготомии на фоне язвы в сравнении с таковым в контроле было достоверно снижено на 1-е сутки после операции. Отмечено достоверное снижение количества дегранулированных тучных клеток с 1-х по 14-е сутки. Дефицит серотонина и гистамина в желудочной

стенке этих животных, наиболее выраженный в первые трое суток после операции, связан, по-видимому, с уменьшением количества и дегрануляции тучных клеток.

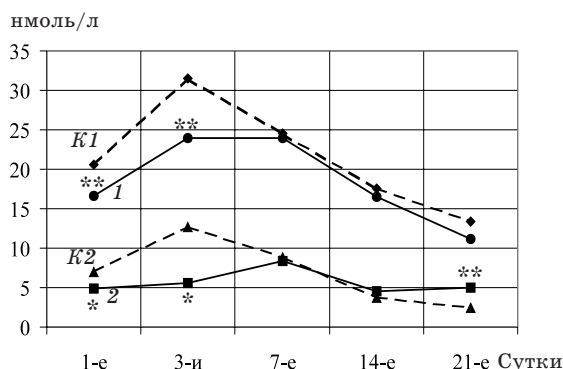


Рис. 4. Содержание серотонина (1) и гистамина (2) в стенке желудка крыс после стволовой ваготомии на фоне язвы; K1, K2 — контроль (животные с язвой), * $p < 0,02$; ** $p < 0,001$

Рассматривая механизмы уменьшения концентрации эндогенного серотонина, наблюдаемого после парасимпатической денервации, необходимо помнить, что синтез и высвобождение серотонина является сложным физиологическим процессом, зависящим от многих факторов [5]. Однако в основе регуляторных влияний на эти процессы все же лежат нейрогенные воздействия на серотонинсодержащие (энтерохромафинные или тучные) клетки, в том числе влияние *p. vagus*, что ярко проявляется в патогенезе язвенной болезни или экспериментальной язвы (гистамин и серотонин высвобождаются из тучных клеток грызунов, как известно, одновременно) [6]. Электронно-микроскопические исследования [7] показали, что рядом с энтерохромафинными клетками расположены адренергические и холинергические волокна. Другим подтверждением нейрогенных влияний на энтерохромафинные клетки служат сведения [8] об усилении выхода серотонина из депо в результате раздражения блуждающего нерва. Известно наличие на тучных клетках рецепторов к ацетилхолину и феномен модулирующего холинергического влияния высвобождения гистамина из тучных клеток при воспалении [9].

Повышенное выделение серотонина при раздражении блуждающего нерва, по мнению некоторых авторов, может быть связано также с усилением моторики желудочно-кишечного тракта, так как при этом увеличивается механическое давление на энтерохромафинные клетки [10].

Местные воздействия на желудочно-кишечный тракт, по-видимому, вызывают высвобождение серотонина рефлекторно, но с обязательным участием парасимпатической

системы. Естественным стимулятором высвобождения серотонина является пища, поступающая в пищеварительный канал. В хронических экспериментах на собаках с катетеризацией поллой вены [11] было показано, что пищевая нагрузка вызывает значительное высвобождение серотонина в тканях желудочно-кишечного тракта. Динамика этого процесса и количество высвободившегося серотонина зависели от объема и состава поступающей пищи. Согласно [12] в стимуляции выхода серотонина из депонирующих клеток большую роль играет продвижение кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Учитывая изложенное, можно предположить, что серотониндефицитное состояние после ваготомии связано в основном с устранением регуляторных эффектов *p. vagus* на рецепторный аппарат тучных и энтерохромафинных клеток, а также с нарушением моторики денервированных участков желудочно-кишечного тракта. Определенную роль в уменьшении дегрануляции серотонинсодержащих клеток играет, по-видимому, и уменьшение кислотности желудочного содержимого.

Кроме того, в основе серотониновой недостаточности при парасимпатической денервации, на наш взгляд, лежит формирование своеобразного порочного круга, так как уменьшение высвобождения серотонина вызывает угнетение моторики желудочно-кишечного тракта, и, по-видимому, кислотности желудочного сока, и аутокринной регуляции серотонин-продуцирующих клеток, что, в свою очередь, еще больше снижает высвобождение серотонина из клеток и усугубляет недостаточность серотонина (рис. 5).

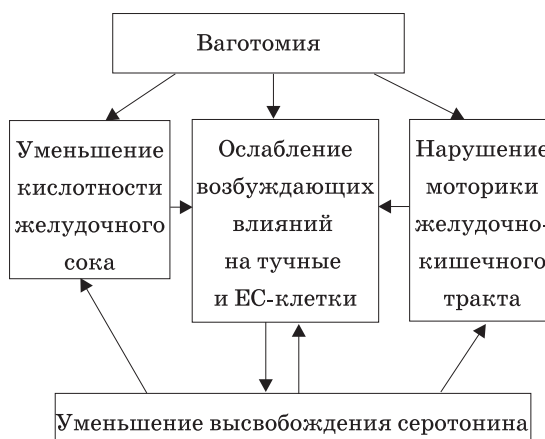


Рис. 5. Схема развития серотониновой недостаточности после ваготомии

Таким образом, можно заключить, что стволовая ваготомия вызывает развитие как абсолютной, так и относительной серотониновой недостаточности.

Список литературы

1. Пак П.А., Бажанов А.Н., Моренко Г.С., Абилкасимов А.А. К вопросу этиологии и патогенеза стрессорных язв желудка. Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации: Тез. докл. II Всесоюзн. съезда патофизиологов. Ташкент, 1978; 2: 23–25.
2. Ланг С.М., Уилсон Р.П. Лабораторная крыса. Лабораторные животные 1993; 2: 101–110.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 424 с.
4. Меньшиков В.В., Делекторская Л.И., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 368 с.
5. Курский М.Д., Бакиев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. К.: Наук. думка, 1974. 296 с.
6. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
7. Lundberg J., Dahlstrom A., Bylok A. et al. Ultrastructural evidence for an innervation of epithelial enterochromaffin cells in guinea-pig duodenum. Acta Physiol. Scand. 1978; 104, 7: 3–12.
8. Solcia E., Capella C., Buffa R. et al. Endocrine cells of the digestive system. Physiology of the gastrointestinal tract. New York, 1987; 1: 67–109.
9. Липиш Р.У., Нечитайло Ю.Д. Влияние ацетилхолина на освобождение гистамина в ранней фазе острого асептического воспаления. Физиол. журн. 1988; 34, 4: 53–56.
10. Овсянников В.И., Березина Т.П. Регуляция моторики желудочно-кишечного тракта: нейромедиаторная и гормональная функция серотонина. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова 1994; 80, 5: 1–15.
11. Васильев В.П. Динамика освобождения серотонина из тканевых депо ЖКТ у ненаркотезированных собак после приема пищи. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1986; 72, 4: 544–548.
12. Kellum J., Jaffe B. Release of immunoreactive serotonin following acid perfusion of the duodenum. Amer. J. Surg. 1976; 70: 633–636.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ВІДНОСНОЇ СЕРОТОНІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ ВАГОТОМІЇ

В.І. Лупальцов, М.О. Клименко, А.І. Ягнюк, С.В. Татарко

В експерименті на щурах встановлено, що після стовбурової ваготомії як у інтактних тварин, так і на фоні стресорної виразки шлунка знижується вміст серотоніну та гістаміну в крові, а також порушується співвідношення їх концентрацій у стінці шлунка, що зумовлює розвиток відносної серотонінової недостатності.

Ключові слова: ваготомія, серотонін, гістамін, недостатність серотоніну.

MECHANISM DEVELOPMENT OF RELATIVE SEROTONIN INSUFFICIENCY AFTER THE VAGOTOMY

V.I. Lupaltsov, N.A. Klimenko, A.J. Yagnyuk, S.V. Tatarko

In experiments on rats it was established that after the trunkal vagotomy both in intact animals and in rats with stress-induced gastric ulcer the decrease of serotonin and histamine contents in the blood occurred as the disorder in ratio of their concentrations in the gastric wall arised which stipulated the development of relative serotonin insufficiency.

Key word: vagotomy, serotonin, histamine, insufficiency of serotonin.

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС КРОВИ КРЫС ПРИ КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНА И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С СУБТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ДОЗАМИ ДОЦЕТАКСЕЛА

Ю.В. Никитченко, В.П. Старенький, В.Н. Дзюба, Я.Э. Викман***

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина

**НИИ медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины, г. Харьков*

***Харьковский государственный медицинский университет*

Исследовано влияние субтерапевтических доз доцетаксела (5 и 10 мг/кг) на эффективность радиотерапии карциномы Герена и состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса крови. Показано, что совместное применение облучения и доцетаксела в более высокой дозе приводило к прекращению роста опухоли. Применение доцетаксела приводило к дополнительному увеличению содержания продуктов перекисного окисления липидов и значительному снижению активности неферментативной и ферментативной антиоксидантных систем крови. Предложен критерий оценки состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса крови (отношение произведения глутатионпероксидазной и антиокислительной активности к содержанию ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов в плазме), который может быть использован для диагностики злокачественных новообразований и прогнозирования необходимости дополнительной антиоксидантной терапии с целью повышения эффективности специального лечения.

Ключевые слова: карцинома Герена, кровь, рентгеновское облучение, доцетаксел, прооксидантно-антиоксидантный баланс.

Перспективным направлением повышения эффективности лучевой терапии онкологических больных следует считать применение различных способов радиомодификации и особенно радиосенсибилизации цитокинами. Данные литературы последних лет и ранее выполненных нами исследований свидетельствуют о значительном радиосенсибилизирующем действии таксанов, эффективность которых наблюдалась и при использовании в субтерапевтических дозах [1–3]. Способ радиосенсибилизации привлекает своей простотой, а также тем, что при использовании цитостатиков в субтерапевтических дозах может значительно снизиться их побочный токсический эффект. Однако многие вопросы, связанные с развитием этого нового и, безусловно, перспективного направления, требуют дальнейшей научной проработки. Прежде всего, это касается проблемы оптимального соотношения доз химиопрепаратов, режима фракционирования облучения и особенно выявления и оценки новых общепатологических критериев, определяющих эффективность лечения и его возможные отдаленные последствия.

Проведенные в последние годы экспериментальные и клинические исследования убедительно доказывают, что возникновение и развитие онкологических заболеваний связано с активацией свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сниже-

нием надежности антиоксидантной системы организма [4, 5]. Более того, имеются данные, свидетельствующие о том, что на фоне повышенного уровня ПОЛ у онкологических больных традиционное лечение (хирургическое, лучевое и химиотерапия) может приводить к дополнительному смещению прооксидантно-антиоксидантного баланса в сторону прооксидантов [6, 7]. Поэтому логично предположить, что изучение состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса больных при лучевой терапии позволит разработать дополнительные критерии оценки эффективности лечения, а также прогнозирования необходимости адъювантной антиоксидантной терапии. В связи с этим целью настоящей работы было изучение содержания продуктов ПОЛ, антиокислительной активности и активности ферментов антиоксидантной системы [селензависимой глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9), глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) и каталазы (КФ 1.11.1.6)] в плазме и эритроцитах крови крыс с карциномой Герена до лечения и после лучевой терапии с субтерапевтическими дозами доцетаксела, а также динамики роста опухоли у экспериментальных животных.

Материал и методы. Исследование проведено на 40 крысах-самцах линии Вистар с начальной массой тела (130±10) г. Карциному Герена трансплантировали 32-м крысам под кожу бедра (0,5 мл 20%-ной суспензии кле-

ток), а 8 животных составили интактную группу. Через 7 дней после трансплантации крыс-опухоленосителей разделили на четыре группы: контрольная — не подвергавшиеся какому-либо терапевтическому воздействию; R δ — подвергавшиеся локальному однократному рентгеновскому облучению (20 Гр) на аппарате РУМ-17 (сила тока — 10 мА, напряжение — 180 кВ, фильтр — 0,5 мм Cu и 1 мм Al, кожно-фокусное расстояние — 25 см, интенсивность дозы в воздухе — 0,830 мА/кг, тело крыс экранировали слоем свинца толщиной 3 мм); R δ + Д 1/10 — животные, которым вводили внутривенно доцетаксел в дозе 1/10 терапевтической (5 мг/кг) за 18 ч до облучения; R δ + Д 1/5 — которым за 18 ч до облучения вводили доцетаксел в дозе 1/5 терапевтической (10 мг/кг). Объем опухоли у всех крыс-опухоленосителей определяли на 7, 14 и 21-е сутки после трансплантации опухоли. Животных декапитировали после предварительной эфирной анестезии на 21-е сутки после трансплантации опухоли.

Содержание ТБК(тиобарбитуровая кислота)-активных продуктов ПОЛ в плазме определяли по методу Т. Asakawa et al. [8] спектрофотометрически (Specord UV VIS) и выражали в эквивалентных количествах малонового диальдегида (МДА), используя коэффициент экстинкции $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Антиокислительную активность плазмы крови определяли по ее способности тормозить накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ в суспензии желточных липопропротеидов [9] и выражали в процентах ингибирования окисления желточных липопропротеидов. Селензависимую глутатионпероксидазную активность плазмы и гемолізатов эритроцитов измеряли спектрофотометрически по убыли НАДФН в сопряженной реакции с глутатионредуктазой, как описано в [10]. Активность выражали в нмоль НАДФН/мин на мл плазмы или мг белка, при-

нимаемая коэффициент экстинкции равным $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Глутатионредуктазную активность гемолізатов эритроцитов определяли спектрофотометрически по убыли НАДФН [11] и выражали в нмоль НАДФН/мин на мг белка. Каталазную активность определяли спектрофотометрически по убыли H_2O_2 [12], принимая коэффициент экстинкции равным $39,4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Содержание белка в гемолізатах эритроцитов определяли по методу О.Н. Lowry et al. в модификации G.L. Miller [13]. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение. Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что у крыс контрольной группы, которые не подвергались какому-либо терапевтическому воздействию, объем опухоли резко увеличивался. Так, на 21-е сутки после трансплантации он увеличивался более чем в 50 раз по сравнению с объемом на 7-е сутки эксперимента. Однократное облучение опухоли приводило к уменьшению скорости роста на 7-е сутки в 1,5 раза, а на 14-е сутки после облучения — практически в 6 раз ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Сходный эффект однократного облучения (20 Гр) опухоли Герена у самцов крыс обнаружен нами ранее в другой серии опытов [3].

Доцетаксел в дозе 5 мг/кг (R δ + Д 1/10) приводил к дополнительному замедлению роста опухоли (табл. 1). В этом случае объем опухоли на 14-е сутки после введения доцетаксела и последующего облучения уменьшался в 15,8 и 2,7 раза по сравнению с имевшимся в контроле и у животных, получавших только облучение, соответственно. У животных, которые получали относительно высокую дозу доцетаксела (10 мг/кг, R δ + Д 1/5) до облучения, достоверного увеличения объема опухоли в течение всего эксперимента не

Таблица 1. Динамика роста опухоли Герена у крыс в контроле и при лучевой терапии с доцетакселом ($n=8$), ($M \pm m$) %

Группа животных	Время после трансплантации опухоли, сут		
	7-е	14-е	21-е
Контроль	100,0 \pm 17,1	768,4 \pm 167,1	5473,7 \pm 184,2
R δ	100,0 \pm 16,0	522,7 \pm 72,0	946,7 \pm 53,1*
R δ + Д 1/10	100,0 \pm 29,6	238,0 \pm 71,8*#	371,8 \pm 1,5*#
R δ + Д 1/5	100,0 \pm 31,4	124,3 \pm 20,0*#	131,4 \pm 28,6*#@

Примечания: 1. За 100 % был принят объем опухоли на 7-е сутки после трансплантации, который был равен (0,76 \pm 0,13), (0,75 \pm 0,12), (0,71 \pm 0,21) и (0,70 \pm 0,22) см³ для контрольной, R δ , R δ +Д 1/10 и R δ +Д 1/5 групп соответственно.

2. p<0,05; * по сравнению с контролем; # по сравнению с группой R δ ; @ по сравнению с группой R δ + Д 1/10.

наблюдалось (табл. 1). Выраженное лечебное действие радиосенсибилизации с доцетакселом согласуется с данными других авторов, показавших аналогичную эффективность доцетаксела при аденокарциноме молочной железы МСа-4 и карциноме SCC-VII мышей [1].

Из данных литературы известно, что многие цитостатики (адриамицин, циклофосфан, митомицин, цисплатин и др.) активируют свободнорадикальное окисление биомолекул [6]. При этом обнаружено, что большее противоопухолевое действие оказывают цитостатики с более выраженными прооксидантными свойствами [14].

В связи с этим нами было также изучено состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса крови у крыс-опухоленосителей при совместном влиянии облучения и различных доз доцетаксела. Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют, что содержание продуктов ПОЛ на 21-е сутки после трансплантации опухоли в плазме крови увеличивалось в 1,4 раза по сравнению с их содержанием у интактных животных. После однократного облучения опухоли этот показатель возвращался к уровню нормы. Введение доцетаксела в дозе 5 мг/кг несколько увеличивало (30 %) содержание гидроперекисей липидов относительно его уровня у крыс, получавших только облучение. Увеличение дозы доцетаксела до 10 мг/кг вызывало резкое увеличение уровня продуктов ПОЛ в плазме крови.

лось и при использовании доцетаксела в дозе 5 мг/кг. Введение химиопрепарата в большей дозе вызывало значительное снижение антиокислительной активности плазмы крови крыс (в 5,5 и 3,5 раза по сравнению с интактными животными и контрольными крысами-опухоленосителями соответственно).

Активность селензависимой глутатионпероксидазы в плазме крови контрольных крыс-опухоленосителей значительно снижалась, а в ответ на облучение увеличивалась практически до уровня интактных животных (табл. 2). При добавлении перед облучением доцетаксела наблюдалось снижение данной активности, которое было достоверным при дозе 10 мг/кг. Сходная, но менее выраженная направленность изменения глутатионпероксидазной активности наблюдалась в данной постановке эксперимента и в эритроцитах крови (табл. 3). Активность глутатионредуктазы и каталазы в эритроцитах крови крыс на 21-е сутки после трансплантации опухоли достоверно снижалась, а после облучения (независимо от введения химиопрепарата и его дозы) возвращалась к уровню интактных животных. Таким образом, судя по данным табл. 2 и 3, антиоксидантная система эритроцитов в меньшей степени, чем плазмы, была подвержена влиянию исследованного химиопрепарата.

В целом полученные данные свидетельствуют, что более высокая доза доцетаксела, при применении которой совместно с облучением

Таблица 2. Содержание продуктов ПОЛ, антиокислительная и глутатионпероксидазная активность в плазме крови крыс при карциноме Герена и лучевой терапии с доцетакселом (n=5-8)

Группа животных	Гидроперекиси липидов, нмоль МДА/мл	Антиокислительная активность, %	Глутатионпероксидаза, нмоль НАДФН/мин/мл
Интактные	1,10±0,04	40,4±2,5	1756±248
Контроль	1,56±0,11*	25,8±5,1*	970±194*
Rö +	1,18±0,04 [#]	40,0±2,6 [#]	1293±174
Rö + Д 1/10	1,25±0,04 [#]	35,7±3,3	1122±162
Rö + Д 1/5	2,81±0,52* ^{#@}	7,3±2,1* ^{#@}	707±145* [@]

Примечание. p<0,05; * по сравнению с интактными животными; # по сравнению с контролем; @ по сравнению с группой Rö.

Антиокислительная активность, которая является интегральным показателем состояния неферментативной антиоксидантной системы организма, на 21-е сутки после трансплантации опухоли снижалась в 1,4 раза по сравнению с таковой у интактных животных (табл. 2). Однократное облучение опухоли приводило к восстановлению данного показателя до уровня нормы. Практически такое же изменение антиокислительной активности относительно контрольной группы наблюда-

наблюдалась практически полная остановка роста карциномы Герена, значительно смещает прооксидантно-антиоксидантный баланс крови в сторону прооксидантов. Если взять в качестве критерия состояния прооксидантно-антиоксидантного равновесия плазмы крови отношение произведения глутатионпероксидажной и антиокислительной активности к содержанию ТБК-активных продуктов ПОЛ (глутатионпероксидаза x антиокислительная активность / ТБК-активные продук-

Таблица 3. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах при карциноме Герена и лучевой терапии с доцетакселом (n=5–8)

Группа животных	Глутатионпероксидаза, нмоль НАДФН/мин/мг	Глутатионредуктаза, нмоль НАДФН/мин/мг	Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мин/мг
Интактные	458,1±50,3	49,0±6,1	236,2±23,9
Контроль	287,4±53,6*	32,8±2,7*	177,2±10,3*
Rö +	383,3±41,5	51,3±8,1	199,9±19,5
Rö + Д 1/10	265,3±42,6*	42,8±1,4	196,6±37,6
Rö + Д 1/5	272,1±40,1*	39,6±3,2	195,2±18,2

* p<0,05; по сравнению с интактными животными.

ты ПОЛ, средние величины — табл. 2), то для интактной группы этот показатель составит 64,6 усл. ед., для контрольных крыс-опухоленосителей — 16,0 усл. ед., после однократного облучения — 43,7 усл. ед., а в группах Rö + Д 1/10 и Rö + Д 1/5 — 32,0 и 1,8 усл. ед. соответственно. Столь существенные изменения данного показателя свидетельствуют о целесообразности его применения для комплексной оценки состояния онкологических больных до и после специального лечения.

Выводы

1. Доцетаксел в субтерапевтической дозе обладает радиосенсибилизирующим действием при карциноме Герена.

2. Применение доцетаксела приводило к дополнительному увеличению содержания продуктов ПОЛ и значительному снижению активности неферментативной и ферментативной антиоксидантных систем крови.

3. Предложенный критерий оценки состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса крови (отношение произведения глутатионпероксидазной и антиокислительной активности к содержанию ТБК-активных продуктов ПОЛ в плазме) может быть использован для диагностики злокачественных новообразований и прогнозирования необходимости дополнительной антиоксидантной терапии с целью повышения эффективности специального лечения.

Список литературы

1. Mason K.A., Kishi K., Hunter N. et al. Effect of docetaxel on the therapeutic ratio of fractionated radiotherapy in vivo. Clin. Cancer Res. 1999; 5, 12: 4191–4198.
2. Choy C., Akerley W., Safran H. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Proc. ASCO 1996; 15: 379.
3. Барабой В.А., Зинченко В.А., Коленова И.О., Старенький В.П. Радиосенсибілізуюча дія таксолу на карциному Герена in vivo. Укр. радіол. журн. 1999; 7: 396–399.
4. Дилмант И.Н., Шарипов Р.К., Муратходжаев Н.К. и др. Окислительные процессы и опухолевый рост. Ташкент: Изд.-полиграф. объедин. им. Ибн Сины, 1992. 155 с.
5. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание, 2000. 334 с.
6. Сукколинский В.Н. Перспективы применения антиоксидантов в комбинированном лечении злокачественных опухолей. Вопр. онкол. 1990; 36, 2: 138–144.
7. Nikitchenko Yu.V., Starenkiy V.P. Changes in diene conjugates and malondialdehyde content in blood of III stage pulmonary carcinoma patients undergoing radiotherapy from linear accelerator and gamma-therapy unit. School of Fundamental Med. J. 1999; 5, 1: 55–57.
8. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. Lipids 1980; 15, 3: 137–140.
9. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
10. Лемешко В.В., Никитченко Ю.В., Ланкин В.З. Ферменты утилизации гидропероксидов и O₂⁻ в миокарде крыс разного возраста. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1985; 99, 5: 563–565.
11. Герасимов А.М., Королева Л.А., Брусов О.С. и др. Ферментативные механизмы торможения перекисного окисления липидов в различных отделах головного мозга. Вопр. мед. химии 1976; 22, 11: 89–94.
12. Marklund S., Nordensson I., Back O. Normal Cu, Zn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in Werner's syndrome. J. Gerontol. 1981; 36, 4: 405–409.
13. Miller G.L. Protein determination for large numbers of samples. Anal. Chem. 1959; 31, 5: 964–966.
14. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 211 с.

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ КАРЦИНОМИ ГЕРЕНА ТА ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ З СУБТЕРАПЕВТИЧНИМИ ДОЗАМИ ДОЦЕТАКСЕЛУ**Ю.В. Нікітченко, В.П. Старенький, В.М. Дзюба, Я.Е. Вікман**

Досліджено вплив субтерапевтичних доз доцетакселу (5 і 10 мг/кг) на ефективність радіотерапії карциноми Герена та стан прооксидантно-антиоксидантного балансу крові. Показано, що спільне застосування опромінювання та доцетакселу в більш високій дозі призводило до припинення росту пухлини. Застосування доцетакселу призводило до додаткового збільшення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів і значного зниження активності неферментативної та ферментативної антиоксидантних систем крові. Запропоновано критерій оцінки стану прооксидантно-антиоксидантного балансу крові (відношення добутку глутатіонпероксидазної та антиокисної активності до вмісту ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів у плазмі), який може бути використаний для діагностики злоякісних новоутворень і прогнозування необхідності додаткової антиоксидантної терапії з метою підвищення ефективності спеціального лікування.

Ключові слова: карцинома Герена, кров, рентгенівське опромінювання, доцетаксел, прооксидантно-антиоксидантний баланс.

PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE BLOOD OF RATS WITH GUERIN'S CARCINOMA UNDER THE RADIOTHERAPY WITH SUBTHERAPEUTIC DOSES OF DOCETAXEL**Yu.V. Nikitchenko, V.P. Starenkiy, V.N. Dzyuba, Ya.E. Vikman**

The effect of subtherapeutic doses of docetaxel (5 and 10 mg/kg) on the radiotherapy efficacy of Guerin's carcinoma and on the state of prooxidant-antioxidant balance of the blood was investigated. The common use of irradiation and docetaxel at higher dose resulted in stop of tumor growth. The use of docetaxel led to the additional increase of lipid peroxidation products contents and significant decrease of activities of non-enzymatic and enzymatic antioxidant systems. The criterion of the state of prooxidant-antioxidant balance (the ratio of multiplication of glutathione peroxidase and antioxidative activities to the contents of TBA-reactive products of lipid peroxidation in the plasma) was proposed. It may be used for the diagnosis of malignant neoplasms and for the prognostication of the necessity of supplementary antioxidant therapy with the purpose of the raising the special treatment effectiveness.

Key words: Guerin's carcinoma, X-rays, docetaxel, prooxidant-antioxidant balance in the blood.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОСКЛЕРОЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

М.М. Середенко, Е.В. Розова, Ю.Г. Антипкин, Н.И. Величко

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, г. Киев*

Изучено развитие пневмосклероза при экспериментальной пневмонии. Показано, что в случае хронизации воспалительного процесса при острой экспериментальной пневмонии параллельно с прорастанием коллагеновых волокон и гиалинозом, переходящим в цирроз легких к концу экспериментального периода, наблюдаются выраженные клеточные реакции и явления отека легочных структур с увеличением морфометрических характеристик аэрогематического барьера легких.

Ключевые слова: экспериментальная пневмония, пневмосклероз, аэрогематический барьер, отек легких.

Известно, что одной из наиболее типичных форм респираторной гипоксии, являющейся разновидностью гипоксической гипоксии [1], есть такая форма бронхолегочной патологии, как воспаление легких при пневмонии. Пневмония представляет собой воспалительный процесс, развивающийся в респираторном отделе легких. В ее течении находят отражение те же процессы, которые характерны для любого воспаления, однако из-за особого строения легочной ткани они преломляются своеобразно [2]. Различие патогенетических механизмов, участвующих в возникновении и течении пневмонии, обуславливает широкий спектр изменений в структуре и функции ткани легких. Наблюдается нарушение функции клеток респираторного отдела, а следовательно, обусловленное этим нарушение вентиляции легких, газообмена, проницаемости легочных капилляров, повреждение в разной степени цитоплазматических мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток [1, 3, 4]. При развитии данного патологического процесса имеет место повреждение аэрогематического барьера легких (АГБ) с десквамацией эпителия, участками некроза и абсцедирования. В конечном итоге развивается сначала отек ткани легких, а затем и интеральвеолярный отек. Отмечающееся разнообразие изменений морфофункционального состояния легочной ткани при развитии пневмонии определяет необходимость подбора различных путей коррекции нарушений в зависимости от того, какой тип нарушений преобладает в легких. Применяемые способы коррекции не всегда эффективны именно из-за значительного разнообразия изменений в ткани легких и недостаточной изученности механизмов, за них ответственных, что переводит процесс в хроническую форму. Хронизация

процесса зачастую сопровождается развитием пневмосклероза. Существует значительное количество разновидностей пневмосклероза, который бывает диффузным и локальным, с деструкцией легочной ткани (пневмоцирроз) либо без нее [5]. При этом достаточно распространено мнение, что при пневмосклерозе наблюдается очень незначительная клеточная реакция наряду со значительным прорастанием коллагеновых волокон в соединительной ткани легких [6, 7]. Однако предварительными исследованиями показаны значительные патоморфологические изменения в легких при пневмонии именно на клеточном уровне [3]. Поэтому выяснение и уточнение особенностей развития структурных изменений при пневмосклерозе будет способствовать повышению эффективности путей коррекции нарушений морфофункционального состояния легких и тем самым устранению осложнений после перенесенной пневмонии.

В связи со сказанным целью настоящей работы было изучение морфофункциональных особенностей развития пневмосклероза после перенесенной экспериментальной пневмонии.

Материал и методы. Работа выполнена на половозрелых белых крысах-самцах массой 250–300 г. В каждой из экспериментальных групп было по 8–10 животных. В контрольную (1-ю) группу входили интактные крысы. Экспериментальную пневмонию вызывали путем введения в каждое легкое животного по 0,5 мл нестерильной воды, подогретой до 70 °С [8]. Исследования проводили на 4-й (2-я группа), 8-й (3-я группа), 12-й (4-я группа) день развития заболевания, а также через 4 и 6 недель (5-я и 6-я группы соответственно).

Электронно-микроскопические исследования легких проводили по общепринятой

методике [9]: после декапитации у крыс иссекали кусочки ткани из идентичных участков нижних долей обоих легких, фиксировали в глютаральдегиде и четырехокси осмия с последующей заливкой в эпон-аралдит. Ультратонкие срезы толщиной 40–60 нм контрастировали в уранилацетате и цитрате свинца и просматривали с помощью электронного микроскопа JEM-100 CX (Япония). Морфометрические исследования АГБ осуществляли на микрофотографиях по методике Weibel и Knight [10].

Результаты и их обсуждение. На рис. 1 показана ультраструктура интактного легкого (а) и легкого крысы при развитии острой экспериментальной пневмонии (б–г). Установлено, что в процессе развития острой экспериментальной пневмонии у животных происходят резкие нарушения в АГБ легких, наиболее выраженные на 4-е сутки, сохраняющиеся на 8-й день и в определенной степени убывающие к 12-му дню заболевания. В основном в АГБ имеют место изменения, которые носят явно патологический и зачастую деструктивный характер.

Некроз и десквамация альвеолярного эпителия приводили к образованию в просвете альвеол гомогенных пленок типа гиалиновых

мембран (рис. 1, б), что является характерной особенностью развития острой формы пневмонии [2, 11]. Нередко наблюдаемая деструкция АГБ сопровождалась выходом в альвеолы не только клеточного содержимого, плазмы крови, но и значительного количества эритроцитов; имело место развитие выраженного внутриальвеолярного отека. Отмеченные изменения, касающиеся непосредственно ткани АГБ, носили преимущественно характер отека либо набухания: развитие локального подэндотелиального отека, приводящего к отслаиванию эндотелиальной выстилки альвеол; тотальный отек АГБ; набухание и просветление матрикса эндотелиоцитов и их вакуолизация; значительный перинуклеарный отек. Очень слабо был выражен пиноцитоз, что, как считают авторы [12], является свидетельством торможения обменных процессов в клетках АГБ. Интерстициальный слой не имел заметных ультраструктурных нарушений, чего нельзя сказать об альвеолярном эпителии. В тех участках, где он был структурно сохранен, наблюдалась его вакуолизация, а чаще — тотальный отек в виде «парусообразных выступов» (ПВ) (рис. 1, в). Существенной была дезорганизация внутриклеточных структур, особенно митохондрий (МХ): наблюдалось их набухание, рас-

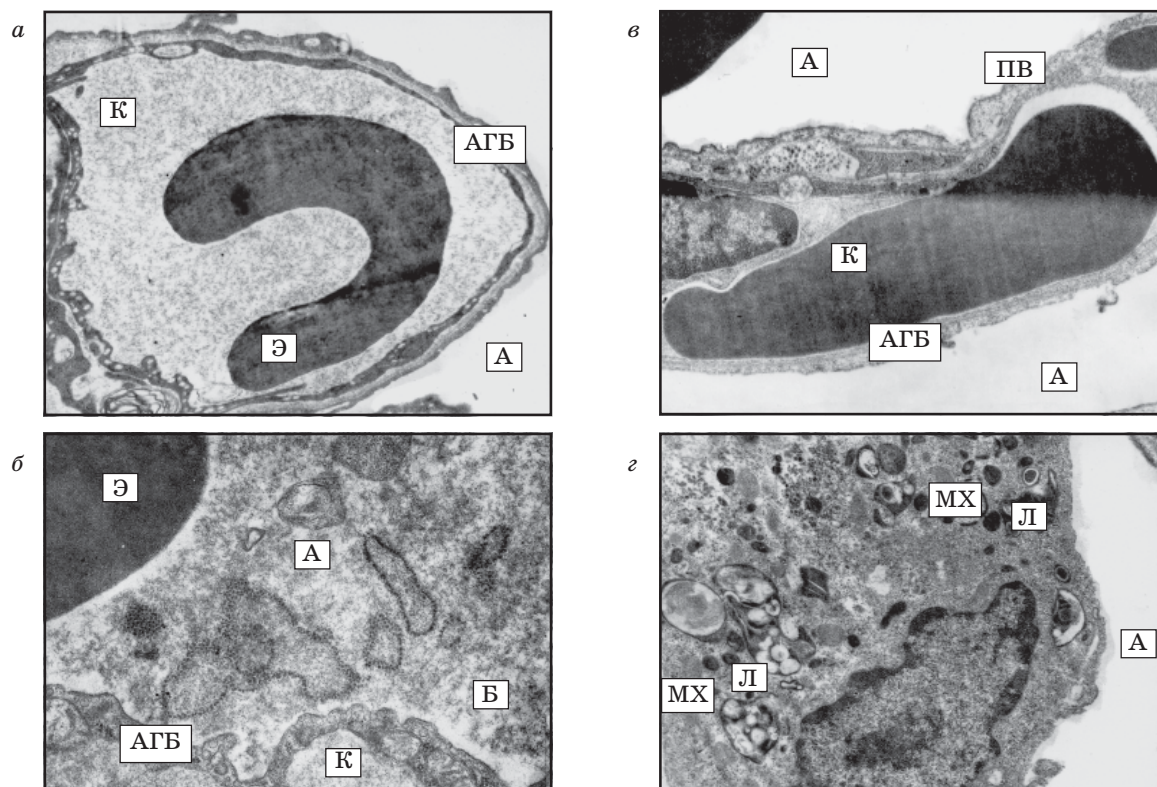


Рис. 1. Ультраструктура легкого крысы: интактного (а) и при развитии острой экспериментальной пневмонии на 4-й (б), 8-й (в) и 12-й (г) день:

А — альвеола; К — капилляр; АГБ — аэрогематический барьер; Э — эритроцит; Б — белки плазмы крови; ПВ — «парусообразный» выступ; Л — лизосомы; МХ — митохондрии. х 10000

плавление крист, вакуолизация, нарушение целостности МХ мембран. Увеличивалось количество лизосом, особенно вторичных, плотно прилегающих к МХ (рис. 1, *з*), что свидетельствует об усилении дегенеративных процессов в МХ и напряженном, менее экономичном их функционировании в отношении энергообеспечения тканей организма [13, 14].

Обращало на себя внимание практически полное отсутствие сурфактантов любого вида, и лишь к 12-му дню развития заболевания наблюдалось появление незначительного его количества в просвете альвеол при сохранении полного или почти полного запустевания ламеллярных телец в пневмоцитах II типа, что указывает на запаздывание процессов секреции сурфактантов по отношению к их экскреции (а следовательно, и по отношению к их потребности). В просвете капилляров наблюдалась адгезия тромбоцитов к базальной мембране, нередко — сладж эритроцитов, что характерно для развития острой пневмонии. К 12-му дню заболевания отмеченные изменения в значительной степени сохранялись при уменьшении явлений внутриальвеолярного отека.

Морфометрическая оценка толщины АГБ позволила выявить наличие не только внутриальвеолярного отека, но и отека самой ткани легких вследствие избыточного поступления в нее жидкости, видимо, из-за увеличения проницаемости цитоплазматических мембран, входящих в состав АГБ, даже в местах отсутствия видимой деструкции (таблица). Резкое увеличение толщины барьера при экспериментальной пневмонии происходило как за счет эндотелиального, так и эпителиального слоев, что характерно для развития выраженного патологического процесса [15, 16]. Кроме того, наблюдалось истончение интерстициального слоя, который при развитии пневмонии, видимо, не способен осуществлять одну из основных своих функций в экстремальных условиях — дренаж избыточного количества поступающей жидкости [17].

Все указанные нарушения приводят к тому, что при острой пневмонии, с одной стороны, снижается доставка кислорода к газо-

обменной поверхности, а с другой — уменьшается диффузионная способность легких. Следствием этого является развитие при острой пневмонии выраженной артериальной гипоксемии, увеличение анаэробного гликолиза, метаболический ацидоз, что в комплексе характеризует наличие при данной патологии гипоксического состояния [3]. При этом имеет место усиление процессов перекисного окисления липидов. Это, в свою очередь, способствует усилению деструктивных процессов в биологических мембранах и еще большему увеличению их проницаемости, что, в конечном итоге, может способствовать развитию явлений отека. Проведенные исследования экспериментальной острой пневмонии показывают, что в формировании данного патологического состояния вовлекаются практически все клеточные структуры, составляющие АГБ легких; это может внести вклад в хронизацию процесса.

Через 4 недели после моделирования пневмонии при предварительном визуальном обследовании обнаружено, что в легких практически всех животных наблюдаются участки уплотнения и изменения цвета (серые участки) ткани; кроме того, имеют место большего или меньшего объема кровоизлияния в ткань легких. В соответствии с имеющейся классификацией пневмосклероза предположительно мы имеем дело с локальной формой пневмосклероза воспалительного типа (о чем свидетельствует изменение консистенции и цвета легочной ткани) с признаками развития аневризмы (о чем свидетельствует наличие кровоизлияний).

При электронно-микроскопическом исследовании обнаружено, что у всех животных наблюдается значительное разрастание коллагеновых волокон с участками развития гиалиноза (пропитывания и раздвигания коллагеновых волокон внеклеточной, так называемой пикринофильной жидкостью), рис. 2, *а*. При этом происходит также пропитывание и огрубление межальвеолярных перегородок. Наблюдается отек структур аэрогематического барьера (таблица) с участками деструкции как отдельных слоев, базальных мембран, так и все-

Изменение толщины АГБ и отдельных его слоев при острой пневмонии и развитии пневмосклероза, ($M \pm t$) нм

Группа крыс	АГБ		Эпителий		Интерстиций		Эндотелий	
	τ	τ_h	τ	τ_h	τ	τ_h	τ	τ_h
Контроль	163±8	155±9	71±5	65±7	49±3	46±3	63±7	50±8
Острая пневмония	400±88	387±46	186±29	182±20	37±3	27±4	192±16	153±12
Хроническая пневмония, 4 нед	325±32	289±38	116±16	102±13	63±6	55±9	95±10	70±9
Хроническая пневмония, 6 нед	261±22	263±21	89±7	84±13	8±8	77±9	96±10	88±14

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

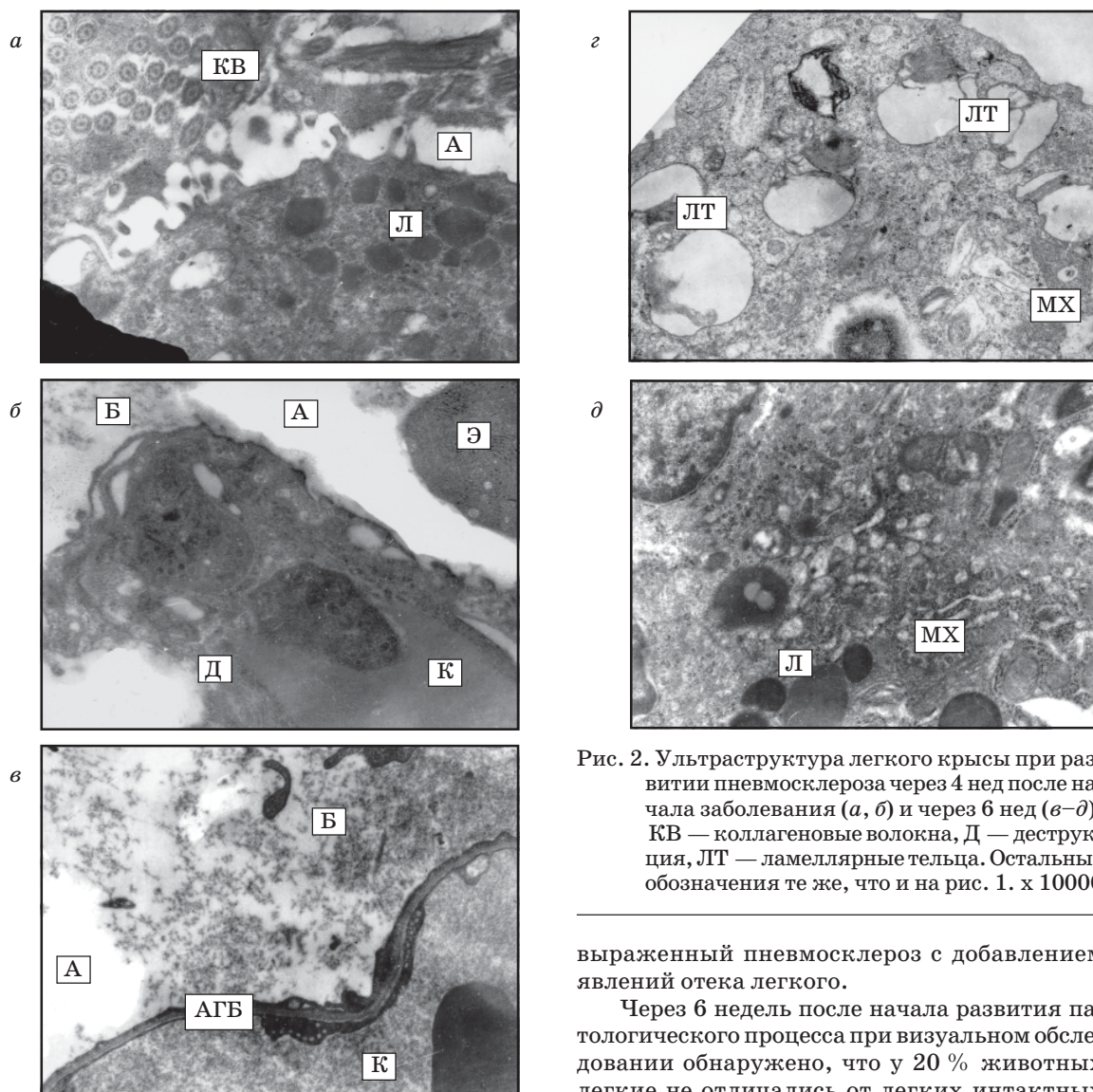


Рис. 2. Ультраструктура легкого крысы при развитии пневмосклероза через 4 нед после начала заболевания (а, б) и через 6 нед (в–д): KB — коллагеновые волокна, Д — деструкция, ЛТ — ламеллярные тельца. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1. x 10000

го барьера; достаточно часто встречаются альвеолы, в просвет которых выходит белок плазмы крови и эритроциты (рис. 2, б). Существенных нарушений со стороны сурфактантной системы легких не наблюдается, поскольку имеется значительный резерв легочных сурфактантов в ламеллярных тельцах пневмоцитов II типа.

Обнаружены также индивидуальные различия изменений у отдельных животных. Наряду с указанными нарушениями, у 15 % крыс имеет место потеря структуры клеток, составляющих строму легкого. Примерно у такого же количества животных часто встречаются клетки, имеющие вид «сот», с вакуолоподобными образованиями, заполненными оптически прозрачным содержимым.

Проведенные исследования позволяют заключить, что через 4 недели после моделирования пневмонии у животных развивается

выраженный пневмосклероз с добавлением явлений отека легкого.

Через 6 недель после начала развития патологического процесса при визуальном обследовании обнаружено, что у 20 % животных легкие не отличались от легких интактных животных. У 20 % имеют место резко выраженные изменения легочной ткани в виде контурированных уплотнений значительного размера, захватывающих до целой доли, с измененным цветом и массивными кровоизлияниями. У остальных животных легкие имели вид, аналогичный наблюдаемому через 4 недели.

При электронно-микроскопическом исследовании в легких (причем даже у тех животных, легкие которых визуальнo не отличались от контрольных) обнаружены обширные участки коллагеноза и гиалиноза, занимающие зачастую все поле зрения микроскопа. При этом в отличие от наблюдаемых через 4 недели проявления отека ткани легких менее существенны (таблица), однако имеет место выход эритроцитов и белка в просвет альвеол (рис. 2, в). Со стороны АГБ наблюдается деструкция базальных мембран на значительных участках. Через 6 недель происходят из-

менения в сурфактантной системе легких в виде нарушения синтеза и секреции сурфактанта (о чем свидетельствует запустевание ламеллярных телец (рис. 2, з) и отсутствие сурфактанта в просвете альвеол), что сопровождается слипанием альвеол.

У животных с выраженными визуальными изменениями ткани легких наблюдаются огрубление, нечеткость, потеря структурированности клеток стромы легкого. Обращают на себя внимание существенные нарушения

митохондрий, заключающиеся в практически полной дискомплексации крист и огрублении матрикса (рис. 2, д). Обнаруживается большое количество лизосом. Имеют место достаточно часто встречающиеся участки полной деструкции стромы легких.

Таким образом, через 6 недель после моделирования пневмонии в легких у животных сохраняется выраженный пневмосклероз, который примерно у 20 % животных переходит в пневмоцирроз.

Список литературы

1. *Marinelli W.A., Henke C.A., Harmon K.R. et al.* Mechanisms of alveolar fibrosis after acute lung injury. *Clin. Chest Med.* 1990; 11, 4: 657–672.
2. Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1983; 20: 4–11.
3. *Брыгинский С.А., Зубаренко А.В., Лишко В.К. и др.* Применение липосом для коррекции респираторной гипоксии при экспериментальной пневмонии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1988; 106, 10: 421–423.
4. *Кулик А.М.* Регуляция дыхания и легочного кровообращения при экспериментальной пневмонии. *Патол. физиология и общая патология* 1986; 101, 2: 144–147.
5. *Есипова И.К.* Патологическая анатомия легких. М.: Медицина, 1976. 176 с.
6. *Вейбель Э.Р.* Морфометрия легких человека; Пер. с англ. М.: Медицина, 1970. 175 с.
7. *Розова Е.В.* Компенсаторные и патологические изменения ультраструктуры аэрогематического барьера легких при гипоксии различного генеза. Реактивность и резистентность: фундаментальные и прикладные вопросы. К., 1987: 227–228.
8. *Каруну В.Я.* Электронная микроскопия. К.: Вища школа, 1984. 208 с.
9. *Нестеров Е.Н.* Гистогенез и органоспецифические особенности интерстициального пневмосклероза. *Архив патол.* 1964; 2: 22–30.
10. *Корчинский О.О., Горбань В.О.* Морфофункціональні зміни в аерогематичному бар'єрі при гіпостатичній пневмонії. *Лікарська справа* 1996; 5–6: 103–106.
11. *Розова Е.В.* Состояние аэрогематического барьера легких. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. К.: Наук. думка, 1987: 153–164.
12. *Dobbs L.G., Gonzalez R., Matthay M.A. et al.* Highly water-permeable type I alveolar epithelial cells confer high water permeability between the airspace and vascular in rat lung. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95, 6: 2991–2996.
13. *Колчинская А.З.* О классификации гипоксических состояний. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 1981; 4: 3–10.
14. *Середенко М.М., Антонова І.І., Розова К.В. та ін.* Морфофункціональні зміни лізосом у тканині легень за умов гіпоксичних станів. *Вісник Білоцерківськ. держ. аграрн. ун-та* 1998; 6, 2: 204–206.
15. *Шахламов В.А., Сороковой В.И.* Реакция клеток на гипоксию. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии* 1983; 85, 7: 12–25.
16. *Антонова І.І.* Стан лізосомального апарату клітин різних органів при гіпоксії: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. К., 1994. 20 с.
17. *Unruh H.W., Goldberg H.S., Oppenheimer L.* Pulmonary interstitial compartments and tissue resistance to fluid flux. *J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise Physiol.* 1984; 57, 5: 1512–1519.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПНЕВМОСКЛЕРОЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ

М.М. Середенко, К.В. Розова, Ю.Г. Антипкін, М.І. Величко

Досліджений розвиток пневмосклерозу при експериментальній пневмонії. Показано, що у випадку хронізації запального процесу при гострій експериментальній пневмонії паралельно з проростанням колагенових волокон і гіалінозом, який переходить у цироз легень у кінці експериментального періоду, спостерігаються виражені клітинні реакції та прояви набряку легневих структур зі збільшенням морфометричних характеристик аерогематичного бар'єра легень.

Ключові слова: експериментальна пневмонія, пневмосклероз, аерогематичний бар'єр, набряк легень.

PECULIARITIES OF PNEUMOSCLEROSIS DEVELOPMENT UNDER EXPERIMENTAL PNEUMONIA

M.M. Seredenko, K.V. Rozova, Yu.G. Antipkin, N.I. Velichko

The development of pneumosclerosis under experimental pneumonia was studied. It was shown that in the case of chronic inflammation under experimental pneumonia at the same time with appearance of collagenic fibers and hyalinosis, which lead to the lung cirrhosis at the end of experimental period, significant cell reactions and edema of air-blood barrier with is morphometric descriptions increasing were observed.

Key words: experimental pneumonia, pneumosclerosis, air-blood barrier, lung edema.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛЕТАЛЬНО ОБЛУЧЕННЫХ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО КОСТНОГО МОЗГА

*А.А. Цуцаева, Т.А. Глушко, Л.Е. Шатилова,
Г.С. Тупченко, Н.В. Павленко*

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Изучено в динамике влияние трансплантации криоконсервированного сингенного костного мозга (ККМ) на параметры щитовидной железы (ЩЖ) у летально облученных мышей-самцов линии F₁ (СВАхС57/BL). Показана разбалансировка гормонсинтезирующей функции ЩЖ на протяжении трех месяцев после сочетанного действия летального облучения и трансплантации ККМ с преобладанием в плазме крови гормона тироксина (Т₄), а также отсутствие полного восстановления гистоструктуры железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, криоконсервированный костный мозг, летальное облучение, тироксин, трийодтиронин.

При летальном радиационном воздействии на животных органы внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, поджелудочная железа) претерпевали ряд морфологических и функциональных изменений. Трансплантация сингенного костного мозга не способствовала полноценной нормализации свойств этих органов и органов лимфомиелоидного комплекса [1–3]. Поскольку известно [4], что поддержание гомеостаза организма в экстремальных условиях во многом определяется степенью сбалансированности действий регуляторных систем и систем жизнеобеспечения, предварительно полученные результаты позволяют предположить, что трансплантация сингенного костного мозга может способствовать лишь частичному восстановлению морфофункциональных свойств органов нейроэндокринного комплекса у летально облученных животных.

Тиреоидные гормоны наряду с кортикостероидными гормонами [5] участвуют в реализации антистрессорных процессов в организме в ответ на экстремальные воздействия, а одной из ведущих функций щитовидной железы является регуляция скорости и активности течения обменных процессов и поддержания гомеостаза [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики изменения морфофункциональных параметров щитовидной железы у летально облученных реципиентов на разных этапах после трансплантации криоконсервированных сингенных кровяных клеток.

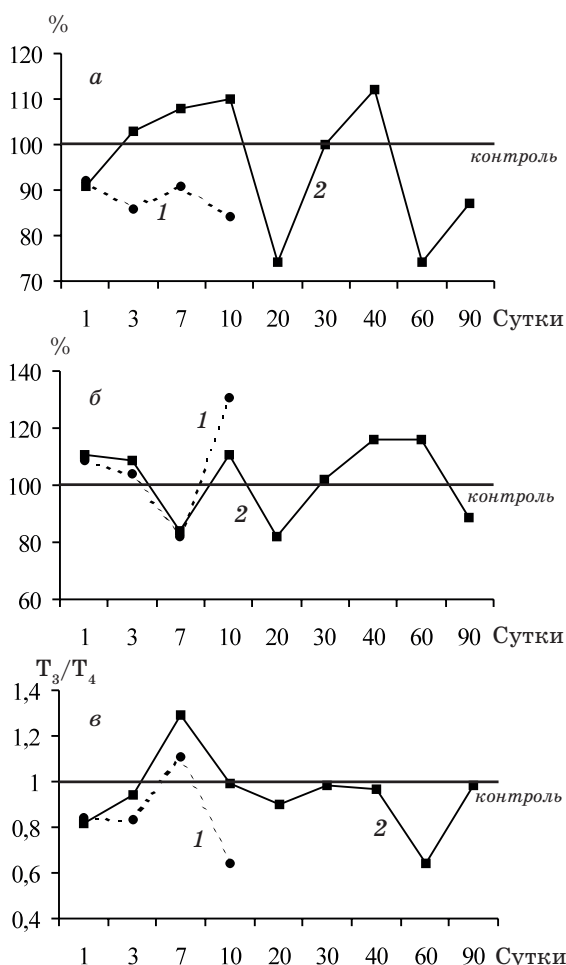
Материал и методы. Опыты проведены на 30 линейных мышах-самцах F₁ (СВА х С57BL) массой 18–20 г в возрасте 2 мес. Животные были разделены на три группы по 10 в каж-

дой: 1-я — летально облученные; 2-я — летально облученные, которым вводили криоконсервированный сингенный костный мозг; 3-я — контрольная (интактные животные).

Костный мозг выделяли из бедренных костей и подвергали криоконсервированию по методу [7]. Донорский криоконсервированный костный мозг вводили внутривенно в объеме 0,2 мл в дозе 1x10⁷ кл/мл. Облучение животных и трансплантацию костного мозга проводили в осенне-зимний период в утренние часы. Трансплантировали костный мозг через 1 час после облучения. Животных облучали на аппарате РУМ-17 в дозах 7,0–7,55 Гр, LD 100/14 в режиме: V — 200 кВ, I — 10 мА, фильтры — 0,5 Cu + 1 Al и декапитировали под эфирным наркозом через 1, 3, 7, 10, 20, 30, 40, 60 и 90 суток после начала эксперимента.

В плазме крови животных определяли концентрацию тиреоидных гормонов — тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃) радиоиммунными методами (наборы ИВХ АН Беларуси, Минск). Морфологические исследования проводили на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Полученные результаты обрабатывали по методу Стьюдента–Фишера.

Результаты. У летально облученных животных (1-я группа) в сыворотке крови уровень Т₃ на протяжении 10 суток после облучения волнообразно колебался: если на 1-е и 7-е сутки он достоверно не отличался от контрольного значения, то на 3-и и 10-е сутки был достоверно ниже контроля. Уровень Т₄ на 1-е и 10-е сутки достоверно увеличивался по сравнению с контролем, а на 7-е сутки достоверно снижался (рисунок, а, б).



Динамика изменений содержания тиреоидных гормонов T_3 (а), T_4 (б), а также соотношения T_3/T_4 (в) в сыворотке крови летально облученных животных после трансплантации криоконсервированного костного мозга (в % от контроля): 1 — R-облучение; 2 — трансплантация криоконсервированного костного мозга

У животных 2-й группы изменения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови также носили волнообразный характер. Так, уже на 1-е–3-и сутки после облучения и трансплантации криоконсервированного костного мозга (рисунок, а) уровень T_3 достоверно не изменялся по сравнению с контролем, тогда как на 7, 10 и 40-е сутки достоверно увеличивался по сравнению с показателями у интактных животных. К 20, 60 и 90-м суткам отмечалось достоверное снижение уровня T_3 по сравнению с контролем.

Количество T_4 в сыворотке крови животных, которым вводился криоконсервированный костный мозг, достоверно возрастало по сравнению с его содержанием у интактных животных на 1, 3, 10, 40 и 60-е сутки, тогда как на 7, 20 и 90-е сутки достоверно снижалось (рисунок, б). На 30-е сутки уровень T_4 достоверно не отличался от контрольного.

Наблюдаемая на протяжении всего срока исследования у животных опытных групп разбалансировка гормонсинтезирующей функции щитовидной железы по сравнению с нормой (рисунок, в) выражалась в преобладании менее активной формы тиреоидного гормона — тироксина (T_4), особенно выраженном на 10-е сутки у летально облученных животных, (0,64) — срок массовой гибели животных, и у животных-реципиентов криоконсервированного костного мозга на 60-е сутки (0,61). У животных 1-й и 2-й групп на 7-е сутки увеличивалось содержание трийодтиронина (T_3) — до 1,11 и 1,29 соответственно, что, по-видимому, обусловлено выбросом депонированного трийодтиронина щитовидной железой в кровяное русло [8].

Спустя 1 сутки после летального облучения у животных 1-й группы размеры фолликулов щитовидной железы отличались гетерогенностью (от средних до крупных), большинство фолликулов были выстланы уплощенным эпителием и содержали плотный коллоид, вакуоли резорбции отсутствовали. В межфолликулярных пространствах местами определялись мелкие очаги кровоизлияний. На 3-и сутки, наряду с описанными изменениями, появлялись частично либо полностью дезинтегрированные фолликулы, содержащие сморщенный коллоид. На 7–10-е сутки увеличивалось кровоизлияние в межфолликулярных пространствах. Фолликулы были выстланы либо высоким, либо низким кубическим эпителием, местами десквамированным в полость фолликулов. Коллоид был неплотной консистенции с мелкими вакуолями резорбции, что, по-видимому, связано с выбросом секрета в кровь.

У животных в 1-е сутки после летального облучения и трансплантации криоконсервированного костного мозга (2-я опытная группа) эпителий, выстилающий фолликулы, в основном сохранял кубическую форму. По периферии железы фолликулы были некрупные, а к центру их размеры увеличивались. Коллоид был густым, с единичными вакуолями резорбции. На 7-е сутки появлялись разрушенные фолликулы и кровоизлияния в межфолликулярные пространства. Фолликулы были средних размеров, содержали плотный коллоид с микротрещинами и мелкими вакуолями резорбции. В последующие сроки наблюдения гистологическое строение железы не нормализовалось. В поздние сроки наблюдения (60–90-е сутки) строение железы частично восстанавливалось. Преобладали фолликулы средних размеров, выстланные кубическим эпителием, коллоид в некоторых фолликулах — плотный, с микротрещинами, у части фолликулов наблюдались вакуоли ре-

зорбции, отслоение коллоида от стенок фолликулов и десквамация эпителия. В эти же сроки в межфолликулярном пространстве отмечались участки с группами эпителиальных клеток, которые могли образоваться из разрушенных фолликулов или являться ранней стадией образования новых фолликулов.

Из приведенных данных видно, что паренхима щитовидной железы у летально облученных животных после трансплантации криоконсервированного сингенного костного мозга на протяжении всего срока исследований состояла из фолликулов, находящихся в разном морфофункциональном состоянии — от активного, когда фолликулы были в основном среднего размера, содержали высокий кубический эпителий, разреженный коллоид с вакуолями резорбции, свидетельствующий об активной секреции гормонов, до состояния ингибиции, когда фолликулы были значительно увеличены в размерах, выстланы низким кубическим эпителием, содержали плотный коллоид без вакуолей резорбции, что является показателем угнетения секреторной деятельности железы. Отмеченные на протяжении 90 суток изменения морфофункцио-

нальных параметров щитовидной железы у летально облученных реципиентов, защищенных криоконсервированным костным мозгом, соответствуют волнообразным колебаниям уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови реципиентов.

Выводы

1. Приживление кроветворных клеток сингенного костного мозга в организме летально облученных реципиентов частично способствует восстановлению морфофункциональных свойств щитовидной железы, которые полностью не восстанавливаются в течение посттрансплантационного периода (3 месяца).

2. У облученных и защищенных криоконсервированным костным мозгом животных отмечается разбалансировка гормоносинтезирующей функции щитовидной железы.

3. В плазме крови превалирует гормон тироксин (T_4), содержание которого на ранних этапах после облучения и трансплантации криоконсервированного костного мозга обусловлено его выбросом из разрушенных фолликулов, а на поздних этапах — выходом вновь синтезированного гормона из восстановленных фолликулов.

Список литературы

1. *Абдулкадыров К.М., Шабалин В.Н.* Трансплантация костного мозга. Л.: Медицина, 1976. 141 с.
2. *Цуцаева А.А., Глушко Т.А., Шатилова Л.Е. и др.* Динамика морфофункционального состояния надпочечников облученных реципиентов после трансплантации костного мозга. Бюл. эксперим. биол. 1989; 1, 6: 750–753.
3. *Цуцаева А.А., Глушко Т.А., Шатилова Л.Е. и др.* Влияние трансплантации костного мозга на динамику восстановления морфофункциональных свойств поджелудочной железы у облученных реципиентов. Бюл. эксперим. биол. 1991; 1, 3: 318–320.
4. *Лищук В.А., Лорд Б., Павлович-Кантера В. и др.* Гомеостаз и регуляция физиологических систем организма. Новосибирск, 1992.
5. *Ткачев А.В., Беруль И.В.* Нейроэндокринная корреляция. Владивосток, 1978.
6. *Алешин Б.В., Губский В.Н.* Гипоталамус и щитовидная железа. М., 1983. 184 с.
7. А. с. 805968 СССР. Способ криоконсервирования костного мозга. Цуцаева А.А., Попов Н.Н., Дроздова О.А. и др. Бюл. 1981, № 7.
8. *Амирагов Д.Г.* Реакция щитовидной железы на облучение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1970. 25 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЛЕТАЛЬНО ОПРОМІНЕНИХ РЕЦИПІЕНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ

А.О. Цуцаєва, Т.О. Глушко, Л.Є. Шатилова, Г.С. Тупчієнко, Н.В. Павленко

Вивчений в динаміці вплив трансплантації криоконсервованого сингенного кісткового мозку (ККМ) на параметри щитовидної залози (ЩЗ) у летально опроміненіх мишей-самців лінії F_1 (СВАхС576/BL). Показано розбалансування гормоносинтезуючої функції ЩЗ протягом 3 місяців після сполученої дії летального опромінення і трансплантації ККМ з переважуванням у плазмі крові гормону тироксину (T_4), а також відсутність повного відновлення гістоструктури залози.

Ключові слова: щитовидна залоза, криоконсервований кістковий мозок, летальне опромінення, тироксин, трийодтиронін.

MORPHO-FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE THYROID GLAND IN LETHALLY IRRADIATED RECIPIENTS AFTER THE BONE MARROW TRANSPLANTATION

A.A. Tsutsaeva, T.A. Glushko, L.Ye. Shatilova, G.S. Tupchienko, N.V. Pavlenko

The influence of cryopreserved syngenic bone marrow (CBM) transplantation on the thyroid gland (TG) parameters in lethally irradiated males mice of F_1 (CBAxС576/BL) line was investigated in dynamics. The injury of hormone-synthesizing function of TG was shown for 3 months after joint action of lethal irradiation and CBM transplantation. Thyroxine (T_4) prevailed in the blood plasma. There was no complete recovery of histological structure of the gland.

Key words: thyroid gland, cryopreserved bone marrow, lethal irradiation, thyroxine, 3-iodotyrosine.

ВПЛИВ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ГІПЕРАНДРОГЕНІЗАЦІЇ ПРОТЯГОМ ТРЕТЬОГО ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ НА ПІСЛЯНАТАЛЬНИЙ РОЗВИТОК НАЩАДКІВ ЩУРІВ

О.П. Клімова, А.І. Гладкова, В.О. Дунаєв

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

У самиць щурів протягом третього триместру вагітності моделювали гіперандрогенію за допомогою тестостерону або дигідротестостерону. Гіперандрогенізація негативно впливає на статевий розвиток та репродуктивну функцію нащадків-самиць на відміну від нащадків чоловічої статі.

Ключові слова: гіперандрогенія, тестостерон, дигідротестостерон.

Гіперандрогенна форма безпліддя, яка в новітній літературі визначена як самостійна форма безпліддя лише з недавнього часу, посідає на сьогодні третє місце (після хронічного сальпінгофориту та ановуляції при інших станах) у структурі патології фертильності жінок [1, 2]. Але не завжди гіперандрогенія призводить до безпліддя, іноді можливе виникнення вагітності, яка рідко закінчується нормальними пологами та народженням життєздатної дитини. Частота невиношування вагітності при гіперандрогенії є достатньо високою і складає приблизно 30 % [3, 4]. Нерідко діти народжуються з патологіями кори надниркових залоз, з ознаками вірилізації, порушеннями статевої диференціації мозку та репродуктивної функції організму [5–7]. Загальна кількість ускладнень при пологах у жінок з гіперандрогенією складає в середньому 70 % [8], і тому діти часто гинуть у перші місяці післянатального життя. Якщо ж дитина виживає, то визначити віддалені наслідки гіперандрогенізації матері для подальшого її розвитку дуже важко. Деякою мірою це питання можна вирішити за допомогою експериментальних досліджень, які дають змогу моделювати гіперандрогенію різними чоловічими гормонами. Дані про вплив тестостерону (Т) і дигідротестостерону (ДГТ), особливо протягом третього триместру вагітності, на післянатальний розвиток щурів досить обмежені та суперечливі, тому вивчення впливу саме цих, функціонально різних андрогенів має теоретичне та практичне значення. В третьому триместрі вагітності у щурів відбувається закінчення органогенезу та починається статевая диференціація мозку.

Метою дослідження було визначення впливу Т і ДГТ протягом третього триместру вагітності на післянатальний розвиток щурів обох статей.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на щурах популяції Вістар. Першим днем вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у вагінальних мазках самиць щурів.

Вагітним самицям щурів з 15-го по 21-й день вагітності вводили олійні розчини андрогенів — Т або ДГТ, які були синтезовані в Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, у дозі 7 мкг на 100 г маси тіла. Попередніми дослідженнями було встановлено, що саме ця доза викликає найменший відсоток абортів плодів у вагітних самиць щурів [9]. Контролем служили тварини, які отримували розчинник — маслинову олію у ті ж строки. Тварин залишали до природних пологів, встановлювали тривалість вагітності, аногенітальну відстань і масу новонароджених щурят, потім їх дорощували до віку статевої зрілості (4-х міс). До цього часу вивчали динаміку маси тіла, показники фізіологічного та статевого розвитку. При досягненні щурами 4-місячного віку вивчали деякі параметри репродуктивної функції: естральний цикл, статеву поведінку, фертильність, спермограму за загальноприйнятими методиками. У дорослих самиць визначали рівні естрадіолу (E_2), прогестерону (Δ^4P) та Т радіоімуннологічним методом. Статистичні дані обробляли за використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Введення андрогенів протягом третього триместру вагітності викликало вірогідне зменшення тривалості вагітності [Т — (20,75±0,28) дні; ДГТ — (21,00±0,22) дні; контроль — (21,75±0,28) дні; $p < 0,05$]. Введення ДГТ, ймовірно, спричинило зниження рівня Δ^4P , що підтверджується нашими попередніми дослідженнями [10], а також даними інших авторів [11], відносно естрогенізацію і, як наслідок, стимуляцію пологів. Відомо, що Т може метаболізуватися до E_2 , тому, можливо, його введення наприкінці вагітності сприяло зростанню рівня E_2 , який індукує секрецію простагландинів у матці, що спричиняє її скорочувальну активність. Крім того, відомо, що естрогени посилюють чутливість матки до окситоцину, що також може бути одним із механізмів скорочення тривалості вагітності.

У щурів-самиць, які пренатально отримували Т або ДГТ, на відміну від самців спостерігалось вірогідне збільшення аногенітальної відстані: $(1,07 \pm 0,02)$ та $(1,01 \pm 0,02)$ мм відповідно проти $(0,95 \pm 0,02)$ мм в контролі, $p < 0,01$. Показники фізичного розвитку (маса тіла, термін появи волосяного покриву, відлипання вушок, появи зубів, відкриття очей) щурів обох статей у контрольній та дослідній групах суттєво не різнилися. Щодо статевого дозрівання пренатально андрогенізованих щурів, то в дослідних самців термін опущення яєчок не відрізнявся від такого в контролі. У дослідних самиць термін відкриття піхви, який свідчить про початок статевого дозрівання, вірогідно зростає: Т — $(92,00 \pm 2,49)$ доби, ДГТ — $(0,38 \pm 1,19)$ доби, контроль — $(49,83 \pm 1,59)$ доби, $p < 0,01$.

Суттєва затримка статевого дозрівання у самиць, яких пренатально обтяжували андрогенами, відбилася і на їх репродуктивній функції в дорослому віці. Так, серед дослідних самиць мали регулярний естральний цикл лише 33,3 %, тоді як серед контрольних — 88,0 %. При цьому частота та тривалість тічкового періоду у пренатально андрогенізованих самиць трохи знижувались у порівнянні з контролем, але невірогідно і складали: частота тічки (впродовж 16 діб): Т — $(2,00 \pm 0,42)$, ДГТ — $(1,50 \pm 0,88)$, контроль — $(2,14 \pm 0,15)$, $p > 0,1$, а тривалість: Т — $(4,00 \pm 1,26)$ дні; ДГТ — $(4,00 \pm 1,12)$ дні; контроль — $(4,14 \pm 0,15)$ дні.

У всіх циклюючих самиць вивчали статево поведінку за показниками процептивної та рецептивної поведінки. Основним показником рецептивної поведінки є коефіцієнт лордозу, який визначається як відсоток співвідношення кількості лордозних реакцій самиці до суми садок, інтромісій та еякуляцій самця. Коефіцієнт лордозу у самиць контрольної групи складав 87 %, у самиць, які пренатально отримували Т, — 87 %, а у самиць з пренатальним введенням ДГТ цей показник трохи знижувався — 77 %, але невірогідно. Показники процептивної поведінки (стрибки, різноманітні перебіжки, наближення та ін.) у дослідних самиць не відрізнялися від таких у контролі. Разом з тим, відмічалось вірогідне збільшення кількості відштовхувань лапою самця у самиць дослідних груп у порівнянні з контроль-

ними: Т — $6,00 \pm 0,84$; ДГТ — $5,00 \pm 1,76$; контроль — $2,29 \pm 0,45$; $p < 0,01$, що опосередковано свідчить про збільшення агресивної поведінки у самиць під впливом пренатальної гіперандрогенізації. Визначення рівня Т у плазмі крові цих самиць дозволило пояснити зростання агресивної поведінки. Так, у самиць, які пренатально отримували Т або ДГТ, рівень Т в крові зростає відповідно на 37 та 130 % (таблиця), а ознаки агресії пов'язують саме з Т [12].

Таким чином, у порівнянні з іншими досліджуваними показниками статеве поведінка була більш-менш стабільною.

Усіх циклюючих самиць спаровували з активними інтактними самцями. Індекс запліднення (відсоток співвідношення кількості запліднених самиць до числа самиць у досліді) у контрольних і дослідних тварин складав 100 %. Пренатальне введення андрогенів сприяло зниженню індексу вагітності (відсоток відношення кількості вагітних самиць до числа запліднених): Т — 50 %; ДГТ — 66,7 %; контроль — 87 %. Тривалість вагітності та розмір поносів по групах не потерпали змін.

У пренатально андрогенізованих ДГТ самиць, які в дорослому віці мали порушення циклу та фертильності, визначали рівні E_2 та Δ^4P у плазмі крові. Було встановлено їх зниження відповідно на 27 та 28 % у порівнянні з контрольними тваринами (таблиця).

Відомо, що у фолікуліновій фазі естрального циклу необхідним є зростання рівня E_2 . Це сприяє передовуляторному викиду гонадотропнів (ЛГ і ФСГ) за механізмом позитивного зворотного зв'язку, що призводить до овуляції та післяовуляторного збільшення рівня Δ^4P . Ймовірно, недостатність рівня E_2 у дослідних тварин спричинила відсутність передовуляторного викиду гонадотропнів і, як наслідок, ановуляцію. У тварин, які пренатально отримували Т, визначено зростання рівня E_2 і Δ^4P на 10 % у порівнянні з контролем (таблиця). Не виключено, що в цьому випадку мало місце порушення чутливості організму до дії статевих стероїдів внаслідок зниження вмісту рецепторів до E_2 і Δ^4P , бо відомо, що перинатальне введення Т суттєво впливає на зниження вмісту цитозольних рецепторів естрогенів і прогестинів у матці [13].

Вміст статевих стероїдів у плазмі крові дорослих самиць щурів, які пренатально (у третьому триместрі вагітності) отримували андрогени

Умови дослідження	Концентрація стероїдів у крові, ($\bar{x} \pm S_x$) нмоль/л		
	естрадіол*	прогестерон	тестостерон
Олія	$0,94 \pm 0,18$	$50,66 \pm 14,84$ (n=5)	$0,54 \pm 0,10$ (n=3)
Тестостерон	$1,04 \pm 0,32$	$55,45 \pm 9,27$ (n=6)	$0,74 \pm 0,04$ (n=4)
Дигідротестостерон	$0,69 \pm 0,25$	$36,66 \pm 4,35$ (n=5)	$1,24 \pm 0,35$ (n=4)

* n=6.

Таким чином, введення андрогенів протягом третього триместру вагітності має негативні наслідки для репродуктивної функції дорослих самиць. Відомо, що формування особливостей секреції гонадотропінів і поведінки, які властиві тій чи іншій статі, відбувається в онтогенезі щурів після морфологічної диференціації органів репродуктивної системи, тобто безпосередньо перед народженням і в самому початку післянатального життя [14].

Введення андрогенів протягом критичної фази статевої диференціації мозку не завжди призводить до розвитку ановуляторного синдрому. Однак у ряді випадків виявляються порушення темпів статевого дозрівання, чутливості гіпоталамусу до дії естрогенів у системі зворотного зв'язку, нерегулярність статевих циклів і знижена плідність [14].

У пренатально андрогенізованих дорослих щурів-самців вивчалися статеві поведінка, фер-

тильність і спермограма. У статевій поведінці цих щурів не було виявлено ніяких відхилень від показників у тварин контрольної групи. Самці дослідної та контрольної груп спаровувались з інтактними самицями. Кількість запліднених і вагітних самиць в усіх групах складала 100%. Спермограма щурів дослідних груп по всіх показниках не відрізнялася від такої у самців контрольної групи. Тобто гіперандрогенізація матерів протягом третього триместру вагітності суттєво не впливала на статеве дозрівання та репродуктивну функцію щурів-самців.

Таким чином, гіперандрогенізація, яка була викликана введенням тестостерону або дигідротестостерону у невеликій дозі протягом останнього триместру вагітності, не мала негативних наслідків для післянатального розвитку щурів-самців, але викликала суттєву затримку статевого дозрівання та порушення репродуктивної функції щурів-самиць.

Список літератури

1. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза (обзор литературы). Проблемы репродукции 1999; 3: 1–9.
2. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении у женщин с различными формами нарушений репродуктивной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 19 с.
3. Раисова А.Г. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. 23 с.
4. Davis S. Syndromes of hyperandrogenism in women. Aust. Fam. Physician. 1999; 28, 5: 447–451.
5. Артымух Н.В., Ушакова Г.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с гипоталамическим синдромом. Акушерство и гинекология 1999; 3: 25–29.
6. Комаров Е.К. Нарушение регуляции функции надпочечников и яичников у женщин с гиперандрогенией (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 29 с.
7. Lo J.C., Grumbach M.M. Pregnancy outcome in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2001; 30 (1): 207–229.
8. Курбанова В.Д., Мур-Багирова Д.Д. Генеративная функция и ранний период лактации у азербайджанок с конституциональным гирсутизмом. Соврем. пробл. лактации и грудного вскармливания. Баку, 1996: 50–56.
9. Клімова О.П. Вплив гіперандрогенії на перебіг вагітності самок щурів. Фізіол. журн. 1998; 44, 3: 211–212.
10. Клімова О.П. Вплив пренатальної гіперандрогенізації на перебіг вагітності та післянатальний розвиток щурів. Фізіол. журн. 2002; 48, 3: 66–71.
11. Sridaran R., Gibori G. Effects of dihydrotestosterone on progesterone secretion in pseudopregnant rats. Proc. Soc. Exp. Biol. And Med. 1986; 183, 3: 328–332.
12. Hernandez R., Gonzalez P. Neonatal plasma testosterone levels and intraspecific aggression in the rat. Neurosci. Lett. 1982; 10: 238–239.
13. Edey M., Mills K.T., Bern H.A. Effects of testosterone on morphology and on progesterin and estrogen receptor levels in the mouse uterus and mammary gland. Biol. Neonat. 1989; 56, 6: 324–331.
14. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наук. думка, 1982. 252 с.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗАЦИИ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕТЬЕГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ НА ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМКОВ КРЫС

Е.П. Клімова, А.И. Гладкова, В.А. Дунаев

У самок крыс в течение третьего триместра беременности моделировали гиперандрогению с помощью тестостерона или дигидротестостерона. Гиперандрогенизация негативно отражается на половом развитии и репродуктивной функции потомков-самок в отличие от потомков мужского пола.

Ключевые слова: гиперандрогения, тестостерон, дигидротестостерон.

EFFECTS OF PRENATAL HYPERANDROGENIZATION WITHIN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY ON POSTNATAL DEVELOPMENT OF RAT PROGENY

O.P. Klimova, A.I. Gladkova, V.O. Dunayev

Hyperandrogenia was modelled in the female rats within the third trimester of pregnancy by means of testosterone or dihydrotestosterone injections. Hyperandrogenization of mother influenced negatively the sexual development and reproductive function of the female progeny versus the male one.

Key words: hyperandrogenia, testosterone, dihydrotestosterone.

ВПЛИВ КАРБАХОЛІНУ НА ЧАСТОТУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКИ ПУЛЬСОГРАФІЇ ІНТАКТНИХ І КАСТРОВАНИХ ЩУРІВ

М.Р. Хара

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Карбахолін викликає інтенсивнішу та тривалішу брадикардію лише у самок щурів на тлі незмінного і нижчого, ніж у самців, показника інтенсивності напруження регуляторних систем. Вплив карбахоліну характеризується одночасним ефектом синергічної активації адренергічних впливів на міокард, який також є інтенсивнішим у самок. Введення карбахоліну кастрованим тваринам не спричинювало брадикардії, проте у кастрованих самців дещо зменшувалась напруженість регуляторних систем, що є результатом посилення вагусного контролю за діяльністю серця. Зниження ефекту карбахоліну в організмі кастрованих самок доводить, що естрогени контролюють чутливість кардіальних холінорецепторів.

Ключові слова: карбахолін, щури, самці, самки, кастрація.

Статевий диморфізм приймається наукою як явище, що визначає стан репродуктивної сфери, і наукові дослідження спрямовані на його вивчення. Проте на перший план медицини виходить проблема статевих відмінностей стійкості та витривалості, зважаючи на відмінність між тривалістю життя чоловіків і жінок. У науковій літературі зустрічаються дані, що відображають статевий диморфізм органів, які не належать до репродуктивної сфери [1, 2]. Статистика ВООЗ доводить, що серцево-судинна патологія в 2–3 рази частіше виникає у чоловіків, смертність від інфаркту міокарда у них більша в 3–6 разів, з 10 хворих на гіпертиреоз — лише 1 чоловік. Проте традиційним об'єктом вивчення патології серця залишаються тварини чоловічої статі, а особини жіночої статі зі своїми особливостями адаптації випадають з поля зору дослідників. Тому нами вивчалися статеві відмінності реагування серця на холінергічні впливи до та після кастрації тварин, що дозволило б підтвердити або заперечити причетність статевих гормонів до регуляції серцевої діяльності.

Матеріал і методика досліджень. Досліди проведені на самцях і самках щурів лінії Вістар масою 170–230 г: по 9 некастрованих самок (НКСК) і самців (НКСЦ) та по 10 кастрованих самок (КСК) і самців (КСЦ). Оцінювали динаміку частоти серцевих скорочень (ЧСС), показників математичного аналізу серцевого ритму [3] моди (Мо), амплітуди моди (АМо), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (Δx) та індексу напруження регуляторних систем (ІН). Холінорецептори активували внутрішньоочеревинним введенням 0,4 мг/кг карбахоліну. Кастрували тварин за методом [4].

Результати досліджень. Інтактні НКСК відрізнялися від НКСЦ меншою ЧСС (табл. 1). Карбахолін зменшив ЧСС на 5 хв в обох групах у НКСЦ на 10 %, у НКСК на 15,1 %. На 60-й хв ЧСС у НКСЦ відновились. У НКСК ЧСС зменшувалась протягом 60 хв, а через 24 год відновились.

Математичний аналіз серцевого ритму показав, що НКСК мали на 10,3 % більшу величину Мо, на 60,6 % більшу величину Δx , у 2,1 рази меншу величину ІН, ніж НКСЦ. Карбахолін викликав максимальне збільшення Мо в НКСЦ лише на 5 хв. У НКСК Мо збільшилась через 60 хв на 20,9 %, через 24 год відновилась. АМо у НКСЦ через добу була меншою за контроль на 39,0 %, а у НКСК збільшилась на 46,9 % і переважала показник самців на 31,1 %. Δx у НКСЦ на 45-й хв збільшився проти попереднього показника на 28,2 %, через добу зменшився проти контролю на 50,5 %; Δx у НКСК був менший за контроль на 50,7 % через 5 хв, а через добу зменшився на 234,0 %. НКСК достовірно переважав показник НКСЦ лише на 5-й хв (32,7 %) та 60-й хв (71,7 %) дії карбахоліну. ІН протягом години не змінювався, а через 24 год у самців збільшився на 50,8 %, а у самок — у 3,9 раз. ІН НКСК був достовірно меншим, ніж у НКСЦ протягом години, а через добу різниці між групами не було. Кастровані тварини не різнилися за усіма показниками (табл. 2).

У КСЦ зменшився на 35,2 % рівень АМо, на 45,7 % — Δx ; у КСК величина Δx зменшилась на 222,2 %, а ІН зросла на 64,9 %. Карбахолін не змінив ЧСС КСЦ і КСК, Мо та АМо. Через 24 год Мо у КСК на 5,5 %, а АМо у КСЦ на 18,1 % переважали показники особин про-

Таблиця 1. Вплив карбахоліну на показники варіаційної пульсограми інтактних самців і самок щурів

Показник	Контроль	5 хв	45 хв	60 хв	24 год
ЧСС	$470,2 \pm 11,2^1$	$426,7 \pm 17,5^2$	$437,3 \pm 9,9^3$	$441,8 \pm 13,0^4$	$488,9 \pm 7,2^5$
	$435,2 \pm 11,2^6$	$378,2 \pm 7,6^7$	$370,2 \pm 14,8^8$	$366,7 \pm 15,7^9$	$445,8 \pm 15,3^{10}$
Мо, с	$0,126 \pm 0,002^{11}$	$0,141 \pm 0,005^{12}$	$0,134 \pm 0,003^{13}$	$0,135 \pm 0,003^{14}$	$0,121 \pm 0,002^{15}$
	$0,139 \pm 0,003^{16}$	$0,157 \pm 0,003^{17}$	$0,166 \pm 0,005^{18}$	$0,168 \pm 0,006^{19}$	$0,138 \pm 0,005^{20}$
Амо	$28,8 \pm 1,8^{21}$	$30,7 \pm 2,2^{22}$	$30,9 \pm 1,6^{23}$	$34,9 \pm 2,7^{24}$	$25,1 \pm 1,2^{25}$
	$22,4 \pm 1,6^{26}$	$22,8 \pm 2,2^{27}$	$23,0 \pm 1,8^{28}$	$25,3 \pm 1,9^{29}$	$32,9 \pm 2,8^{30}$
Δх, с	$0,0137 \pm 0,0008^{31}$	$0,0110 \pm 0,0004^{32}$	$0,0141 \pm 0,0024^{33}$	$0,0152 \pm 0,0020^{34}$	$0,0091 \pm 0,0010^{35}$
	$0,0220 \pm 0,0019^{36}$	$0,0146 \pm 0,0020^{37}$	$0,0149 \pm 0,0019^{38}$	$0,0261 \pm 0,0047^{39}$	$0,0094 \pm 0,0016^{40}$
ІН	8716 ± 787^{41}	9309 ± 1543^{42}	10850 ± 1655^{43}	9359 ± 1687^{44}	13147 ± 1162^{45}
	4249 ± 455^{46}	6615 ± 1034^{47}	4539 ± 897^{48}	3979 ± 700^{49}	16704 ± 1880^{50}

Примітки: 1. У чисельнику — для самців, у знаменнику — для самок.

2. $p_{1-2} < 0,005$; $p_{1-3} < 0,005$; $p_{1-6} < 0,005$; $p_{2-7} < 0,005$; $p_{3-8} < 0,002$; $p_{4-9} < 0,002$; $p_{6-7} < 0,01$; $p_{6-8} < 0,02$; $p_{6-9} < 0,01$; $p_{5-10} < 0,05$; $p_{11-12} < 0,05$; $p_{11-13} < 0,05$; $p_{11-14} < 0,05$; $p_{1-16} < 0,014$; $p_{12-17} < 0,024$; $p_{15-20} < 0,01$; $p_{16-17} < 0,001$; $p_{16-18} < 0,001$; $p_{16-19} < 0,001$; $p_{3-18} < 0,001$; $p_{14-19} < 0,001$; $p_{24-25} < 0,01$; $p_{21-26} < 0,02$; $p_{22-27} < 0,05$; $p_{25-30} < 0,05$; $p_{26-30} < 0,01$; $p_{23-28} < 0,01$; $p_{24-29} < 0,01$; $p_{31-32} < 0,01$; $p_{31-35} < 0,001$; $p_{31-36} < 0,001$; $p_{32-37} < 0,05$; $p_{36-37} < 0,05$; $p_{36-38} < 0,05$; $p_{36-40} < 0,001$; $p_{34-39} < 0,05$; $p_{41-45} < 0,01$; $p_{43-48} < 0,01$; $p_{44-49} < 0,01$; $p_{46-50} < 0,001$.

Таблиця 2. Вплив карбахоліну на показники варіаційної пульсограми кастрованих самців і самок щурів

Показник	Контроль	5 хв	45 хв	60 хв	24 год
ЧСС	$462,5 \pm 8,3^{51}$	$455,6 \pm 6,5^{52}$	$453,0 \pm 7,3^{53}$	$453,1 \pm 7,4^{54}$	$459,2 \pm 6,0^{55}$
	$451,2 \pm 9,8^{56}$	$452,9 \pm 8,0^{57}$	$449,2 \pm 6,9^{58}$	$450,2 \pm 6,2^{59}$	$436,0 \pm 7,0^{60}$
Мо, с	$0,132 \pm 0,002^{61}$	$0,135 \pm 0,002^{62}$	$0,136 \pm 0,003^{63}$	$0,137 \pm 0,003^{64}$	$0,132 \pm 0,002^{65}$
	$0,139 \pm 0,003^{66}$	$0,138 \pm 0,002^{67}$	$0,134 \pm 0,002^{68}$	$0,136 \pm 0,003^{69}$	$0,139 \pm 0,002^{70}$
Амо	$21,3 \pm 1,3^{71}$	$20,8 \pm 1,3^{72}$	$20,4 \pm 0,9^{73}$	$18,4 \pm 1,4^{74}$	$23,5 \pm 0,6^{75}$
	$19,1 \pm 0,9^{76}$	$18,6 \pm 1,0^{77}$	$18,7 \pm 0,6^{78}$	$20,1 \pm 1,0^{79}$	$19,9 \pm 0,7^{80}$
Δх, с	$0,0094 \pm 0,0006^{81}$	$0,0102 \pm 0,0007^{82}$	$0,0102 \pm 0,0007^{83}$	$0,0121 \pm 0,0007^{84}$	$0,0080 \pm 0,0004^{85}$
	$0,0099 \pm 0,0007^{86}$	$0,0120 \pm 0,0009^{87}$	$0,0129 \pm 0,0007^{88}$	$0,0114 \pm 0,0005^{89}$	$0,0114 \pm 0,0005^{90}$
ІН	9191 ± 1202^{91}	7873 ± 808^{92}	7664 ± 744^{93}	5909 ± 805^{94}	11583 ± 1273^{95}
	7006 ± 788^{96}	5973 ± 571^{97}	5551 ± 402^{98}	6702 ± 455^{99}	6388 ± 321^{100}

Примітки: 1. У чисельнику — для самців, у знаменнику — для самок.

2. $p_{55-60} < 0,05$; $p_{74-75} < 0,01$; $p_{81-84} < 0,01$; $p_{84-85} < 0,001$; $p_{65-70} < 0,05$; $p_{75-80} < 0,01$; $p_{86-88} < 0,001$; $p_{83-88} < 0,02$; $p_{85-90} < 0,001$; $p_{93-98} < 0,05$; $p_{95-100} < 0,001$; $p_{94-95} < 0,001$.

тилежної статі. У НКСК Мо на цьому ж етапі дослідження переважала на 14,0 % цей показник у НКСЦ, а Амо — на 31,3 %. Карбахолін зумовив збільшення Δх у КСЦ через 60 хв на 27,7 % та зменшення через добу на 51,5 %. У КСК Δх збільшився на 45-й хв (30,3 %), потім дещо зменшився, але переважав показник КСЦ на 42,5 %. Карбахолін зменшив через 60 хв ІН у КСЦ на 55,5 %, а через добу збільшив удвічі. ІН у КСК не змінився та через добу був меншим, ніж у КСЦ, відповідно на 81,3 %. Порівняння показників у групі одностатевих каст-

рованих і некастрованих тварин показало, що у КСЦ протягом 60 хв Амо, Δх, на 60 хв ІН, а через добу ЧСС та Δх були меншими, Мо — більшою порівняно з НКСЦ. КСК мали менший рівень Амо, Δх та ІН порівняно з НКСК.

Обговорення результатів. Проведені дослідження показали, що триваліша та інтенсивніша брадикардія при дії карбахоліну виникає у самок, що, очевидно, зумовлене більшою кількістю активованих холінорецепторів. Незначна реакція самців може бути наслідком синергічної активації симпатичної

ланки ВНС [5]. Процес відновлення ЧСС у самців протягом години відбувається на тлі незмінного, хоча значно більшого, ніж у самок, рівня ІН регуляторних систем. Збільшення АМо у самців свідчить про активацію адренергічної ланки в умовах дії холіноміметика, відображає процес централізації контролю за серцевим ритмом [3]. ІН у них зберігається завдяки збільшенню Δx , що є свідченням активації периферичного контура регуляції і залежить від впливу на серце карбахоліну. Про активацію адренергічної ланки ВНС в умовах дії карбахоліну свідчить і те, що при максимальній брадикардії у самців зменшився Δx , тобто є обмеженим вплив *n. vagus* на серце. Низький ІН у самок підтримувався завдяки збільшенню M_0 , що свідчить про потужніший контроль холінергічної ланки ВНС за серцевим ритмом. Про ефект синергічної адренергічної активації при дії карбахоліну у них свідчило зменшення Δx на 5 та 45 хв, що є наслідком ослаблення вагусного впливу на серце. Кастрація зменшила чутливість холінорецепторів міокарда самок, що проявилось динамічністю ЧСС та ІН (в контролі і на 60-й хв ІН був більший, ніж у некастрованих самок, і не відрізнявся від ІН кастрованих самців). Це можна пояснити посиленням адренергічного впливу на міокард при зниженні рівня естрогенів. Збільшення ІН є, очевидно, наслідком зменшення вагусного впливу, про що свідчить зменшення Δx (порівняно з некастрованими самками). Відсутність ефекту синергічної адренергічної активації (незмінність ІН через добу) також може бути доказом зниження чутливості холінорецепторів в умовах дефіциту статевих гормонів. Отже, можна стверджувати, що естрогени контролюють чутливість холінорецепторів міокарда самок. Кастрація

самців також нівелювала брадикардичний ефект карбахоліну, проте сприяла зниженню ІН через зростання Δx , що є наслідком активнішого контролю *n. vagus* за діяльністю їх міокарда. За відсутності брадикардії такі зміни, очевидно, зумовлені швидше впливом карбахоліну на ЦНС. На відміну від кастрованих самок у самців через добу спостерігали ефект симпатизації за збільшенням ІН. Незначно виражений вплив кастрації на динаміку ЧСС під впливом карбахоліну у самців дозволяє стверджувати, що доля андрогенів у контролі чутливості холінорецепторів міокарда є меншою. Відмінність холінорецепторної реактивності міокарда самців і самок дозволяє передбачити різницю в перебігу патологічного процесу в серці на ґрунті гіпоксії чи ішемії, адже відомо, що активація холінергічної ланки сприяє зменшенню потреби міокарда в кисні та знижує поріг фібриляції [6], а за даними [7], оваріоектомія збільшує ймовірність розвитку інфаркту міокарда в 9–10 разів. Вивчення особливостей перебігу некротичних процесів у міокарді самців і самок є метою наших подальших досліджень.

Висновки

1. Самки відрізняються від самців меншим напруженням регуляторних систем, що свідчить про інтенсивніший холінергічний вплив на міокард з боку ВНС.
2. Карбахолін викликає інтенсивнішу та тривалішу брадикардію у самок.
3. Кастрація нівелює брадикардичний ефект карбахоліну у самок, що доводить значний вплив естрогенів на чутливість холінорецепторів їхнього міокарда.
4. Відсутність яскравих змін у кастрованих самців доводить меншу роль андрогенів у контролі холінорецепторів міокарда цих тварин.

Список літератури

1. Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В. Половая дифференцировка функций печени. М.: Медицина, 1991. 336 с.
2. Анищенко Т.Г. Половые аспекты проблемы стресса и адаптации. Успехи соврем. биол. 1991; 111, 3: 460–475.
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
4. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. М.: Изд-во МГУ, 1968. 375 с.
5. Альперн Д.Е. Холинергические процессы в патологии. М.: Медгиз, 1963. 279 с.
6. Меерсон Ф.З., Калвиньш И.Я., Абдикалиев Н.А. Устранение нарушений электрической стабильности сердца и аритмий с помощью синтетического аналога ацетилхолина. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1991; 111, 1: 13–16, 54.
7. Караченцев А.Н., Шварц Г.Я., Кукес В.Г. Эстрогены и инфаркт миокарда. Проблемы эндокринологии 1998; 6: 49.

ВЛИЯНИЕ КАРБАХОЛИНА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛЬСОГРАФИИ ИНТАКТНЫХ И КАСТРИРОВАННЫХ КРЫС

М.Р. Хара

Карбахолін викликає більш інтенсивну і тривалішу брадикардію тільки у самок крыс на фоні неизменного і більш низкого, ніж у самців, показателя інтенсивності напруження регуляторних систем. Влияние карбахолина характеризуется одновременным эффектом синергической акти-

вазии адренергических влияний на миокард, который также более интенсивный у самок. Введение карбахолина кастрированным животным не вызвало брадикардии, тем не менее у кастрированных самцов несколько уменьшалась напряженность регуляторных систем, что является результатом усиления вагусного контроля деятельности сердца. Уменьшение эффекта карбахолина в организме кастрированных самок доказывает, что эстрогены контролируют чувствительность кардиальных холинорецепторов.

Ключевые слова: карбахолин, крысы, самцы, самки, кастрация.

CARBACHOLIN INFLUENCE ON THE HEART RATE AND PULSOGRAPHY INDEXES OF INTACT RATS AND CASTRATE ONES

M.R. Khara

Carbacholin causes more intensive and lasting bradycardia only in female rats, which develops on the background of unaltered and lesser regulatory systems intension index than in males. Carbacholin influence is characterizes by the synchronous effect of synergic activation of adrenergic influences on the myocardium, which is also more intensive in females. Carbacholin injection to castrate animals didn't cause bradycardia, nonetheless regulatory systems intension index of castrate males decreased, which was the result of n. vagal control of heart activity. The decrease of carbacholin effect in castrate female organism is a proof of estrogens control of cardiac cholinergic receptors sensitivity.

Key words: carbacholin, rats, males, females, castration.

ПАРАМЕТРЫ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ–ГОНАДЫ У МУЖЧИН С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

В.А. Бондаренко, А.Н. Демченко

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

Исследованы параметры полового развития, особенности морфотипа и функция системы гипофиз–гонады у мужчин с перинатальной отягощенностью в анамнезе и различным состоянием сперматогенеза. Установлено наличие у них гипомаскулинизации первичных и вторичных признаков мужского пола и морфотипа, снижение уровней абсолютной и относительной андрогенизации, а также гипореализации действия лютеинизирующего гормона как в случаях гипофертильности, так и при нормозооспермии. Показано, что применение гормоноредуцированной терапии при санации мальчиков и подростков с перинатально детерминированным гипогонадизмом обеспечивает у взрослых мужчин нормализацию функции системы гипофиз–гонады.

Ключевые слова: гонадотропные гормоны, индекс маскулинизации, окружность яичек, перинатальная отягощенность, тестостерон, эстрадиол.

Общеизвестны первичные, вторичные и коррелятивные формы гипофункции мужских половых желез [1–3]. В последние годы выявлен новый класс андропатий, обозначенный как перинатально детерминированный гипогонадизм (ПДГ) [4]. Данная патология полового созревания, обусловленная негативными влияниями на систему гипоталамус–гипофиз–гонады патофармакологических, токсикологических, стрессорных и иных факторов в перинатальном периоде жизни ребенка, имеет свою особенную клиническую картину, отличающуюся от классических форм гипогонадизма [5]. Кроме того, перинатальная отягощенность (ПО), даже при отсутствии явных проявлений патологии полового развития, может приводить у взрослых мужчин к нарушениям сперматогенеза [6]. Однако до настоящего времени недостаточно изучен возможный характер изменений параметров полового развития и морфотипа у лиц мужского пола в постпубертате при наличии у них ПО в анамнезе. Практически не исследовано функциональное состояние системы гипофиз–гонады у мужчин с ПО в зависимости от степени изменения фертилизационного потенциала семенной жидкости.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 85 мужчин в возрасте от 20 до 37 лет, которые имели в анамнезе ПО. У всех обследуемых были изучены параметры полового развития, морфотип и показатели спермограмм по общеизвестным методикам [4, 7], а также уровни гонадотропных и половых гормонов с помощью наборов для иммуноферментного анализа. В зависимости от анамнестиче-

ских данных, особенностей клиники и состояния сперматогенеза обследуемые были распределены на следующие группы: 1-я — больные ПДГ с гипоплазией яичек и азооспермией, не получавшие ранее какую-либо гормональную или гормоноредуцированную терапию (ГРТ) (11 наблюдений); 2-я — лица, которые в период пубертата в связи с ПДГ принимали ГРТ, направленную на усиление продукции и реализации действия эндогенных гонадотропинов [1] (17 наблюдений); 3-я — мужчины с необструктивной идиопатической азооспермией (АЗС) — отсутствием сперматозоидов в эякуляте (10 наблюдений); 4-я — с выраженной патоспермией (ВПС) с количеством сперматозоидов в 1 мл эякулята меньше 5 млн (8 наблюдений); 5-я — мужчины с идиопатической олигоастенозооспермией (ОЗС) с количеством сперматозоидов в 1 мл эякулята от 5 до 19 млн (21 наблюдение); 6-я — мужчины с астенозооспермией (АстЗС) — с количеством сперматозоидов в 1 мл эякулята ≥ 20 млн, а активно-подвижных их форм меньше 25 % (8 наблюдений); 7-я — мужчины с нормозооспермией в соответствии с критериями ВОЗ (НормозС) с количеством сперматозоидов в 1 мл эякулята ≥ 20 млн, подвижных их форм больше 50 %, активно-подвижных форм больше 25 % (9 наблюдений). В качестве группы сравнения были обследованы 15 мужчин с олиго- и астенозооспермиями, обусловленными хроническим простатитом (ХП), в возрасте 24–37 лет (8-я группа).

В группу контроля вошли практически здоровые мужчины в возрасте 23–36 лет, имеющие в браке детей (9-я группа), в количестве 31 человек.

Материал был обработан статистически с использованием критерия Стьюдента [8].

Результаты и их обсуждение. Наиболее выраженные нарушения параметров полового развития и морфотипа отмечались у лиц, больных ПДГ (табл. 1). При этом существенное отклонение от нормы суммарного показателя полового созревания — индекса маскулинизации (ИМ) у них было обусловлено не только значительной гипоплазией яичек, но и уменьшением полового оволосения, а также длины полового члена ($p < 0,001$). Морфотип у больных ПДГ характеризовался наличием евнухоидно-инфантильных, инфантильных, а также гиноидных отклонений в пропорциях скелета. В то же время мужчины с ПДГ, которые в период пубертата получали ГРТ, имели более существенную компенсацию ИМ, хотя средние величины его также не достигали показателей контроля. В отличие от лиц 1-й группы у них имелись незначительные элементы инфантильности и евнухоидности в телосложении. Следует отметить, что, несмотря на уменьшение средних величин окружности яичек (ОЯ) у мужчин 2-й группы по сравнению с нормой ($p < 0,01$), индивидуальным анализом установлено в 94,1 % случаев соответствие ОЯ контрольным показателям. У больных ПДГ размеры яичек в 100 % наблюдений были меньше нормы. Это свидетельствует о том, что применение ГРТ больным ПДГ в период полового созревания приводит, прежде всего, к нормализации ОЯ.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на отсутствие жалоб у мужчин с патоспермиями и наличием ПО в анамнезе (3-я — 6-я группы) на ретардацию темпов полового созревания, у них было установлено несоответствие средних значений полового оволосения, ОЯ и ИМ, а у лиц с АЗС и ВПС также и длины

полового члена контрольным показателям. Уменьшение величин ОЯ и ИМ отмечается и в случаях НормоЗС с ПО в анамнезе. Кроме того, для них характерным является присутствие несвойственной здоровым взрослым мужчинам инфантильности и евнухоидности скелета. Подобные изменения параметров полового развития и морфотипа свидетельствуют о наличии у лиц с ПО субклинических проявлений диспубертатогенеза.

При возникновении патоспермий, обусловленных постпубертатным влиянием на систему репродукции негативных воздействий, не отмечается таких изменений процессов маскулинизации. Это подтверждает соответствие контролю средних значений показателей параметров полового развития и морфотипа у мужчин с ХП.

Анализ уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов показал (табл. 2), что во всех группах обследуемых лиц средние величины гонадотропинов не отличались от таковых в контроле ($p > 0,05$). Однако, если у мужчин с ПО соотношение ФСГ/ЛГ соответствовало средним значениям нормы, то при патоспермии с ХП оно было достоверно больше ($p < 0,05$). Это дает основание считать, что даже при выраженном гипосперматогенезе с ПО при ПДГ и необструктивной АЗС отмечается соответствующий норме характер секреции гонадотропных гормонов.

Изучение параметров спермограмм показало, что у лиц 2-й и 7-й групп средние величины количества сперматозоидов в 1 мл эякулята — $(34,4 \pm 4,4)$ и $(32,1 \pm 5,7)$ млн, всего подвижных $(56,9 \pm 1,4)$ и $(61,1 \pm 3,7)$ % и активно-подвижных их форм $(32,7 \pm 2,0)$ и $(36,6 \pm 5,2)$ % были подобными, однако не достигали значений контроля [соответственно $(81,8 \pm 3,7)$ млн,

Таблица 1. Параметры полового развития у мужчин с перинатальной отягощенностью в анамнезе ($X \pm Sx$)

Группа	Количество наблюдений	Половое оволосение, балл	Длина полового члена, см	Окружность яичек, см	Индекс маскулинизации, усл. ед.
1-я (ПДГ)	12	$11,8 \pm 0,5^*$	$7,3 \pm 0,3^*$	$7,5 \pm 0,4^*$	$5,26 \pm 0,20^*$
2-я (ПДГ + ГРТ)	17	$13,8 \pm 0,2^*$	$8,2 \pm 0,3$	$12,8 \pm 0,2^*$	$6,93 \pm 0,09^*$
3-я (АЗС)	10	$14,7 \pm 0,1^*$	$8,3 \pm 0,1^*$	$12,0 \pm 0,3^*$	$7,00 \pm 0,09^*$
4-я (ВПС)	8	$14,6 \pm 0,1^*$	$8,1 \pm 0,3^*$	$12,4 \pm 0,4^*$	$7,063 \pm 0,130^*$
5-я (ОЗС)	21	$14,7 \pm 0,1^*$	$8,4 \pm 0,2$	$12,7 \pm 0,2^*$	$7,16 \pm 0,08^*$
6-я (АстЗС)	8	$14,6 \pm 0,1^*$	$8,5 \pm 0,3$	$12,8 \pm 0,3^*$	$7,20 \pm 0,11^*$
7-я (НормоЗС)	9	$14,6 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,4$	$12,9 \pm 0,2^*$	$7,21 \pm 0,10^*$
8-я (ХП)	15	$15,0 \pm 0$	$8,7 \pm 0,2$	$13,2 \pm 0,2$	$7,35 \pm 0,06$
9-я (контроль)	31	$15,0 \pm 0$	$8,8 \pm 0,1$	$13,5 \pm 0,1$	$7,47 \pm 0,03$

* Достоверность различий по отношению к контролю.

Таблица 2. Показатели гормонального статуса у мужчин с перинатальной отягощенностью в анамнезе ($X \pm Sx$)

Группа (кол-во наблюдений)	ФСГ, ЕД/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ/ЛГ	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Тестостерон/эстрадиол, усл. ед	Тестостерон/ЛГ, усл. ед
ПДГ (12)	5,3±0,8	5,7±0,6	0,99±0,20	6,3±0,5*	0,22±0,03	35,7±6,3*	1,28±0,17*
ПДГ+ГРТ (17)	4,8±0,6	5,6±0,4	0,87±0,06	16,8±1,1	0,17±0,01	106,9±8,8	3,42±0,27
АЗС (10)	5,8±2,1	5,2±0,6	1,23±0,52	10,9±2,1*	0,30±0,04*	36,9±6,3*	2,19±0,23*
ВПС (8)	6,0±2,0	5,2±0,8	1,60±0,89	10,6±2,4*	0,25±0,03*	44,0±8,6*	2,25±0,43*
ОЗС (21)	5,0±0,6	5,6±0,4	0,92±0,14	9,9±0,6*	0,26±0,03*	44,2±4,6*	1,95±0,17*
АстЗС (8)	5,8±0,7	5,5±0,9	1,13±0,14	13,6±1,2*	0,23±0,03*	67,6±10,0*	2,97±0,51*
НормоЗС (9)	4,7±0,6	5,1±0,6	0,94±0,12	13,7±1,2*	0,21±0,03	71,9±10,2*	2,89±0,38*
ХП (15)	6,6±1,0	4,0±0,5	2,00±0,47*	14,0±1,8*	0,25±0,04*	72,2±14,4*	4,07±0,61
Контроль (31)	4,7±0,3	5,1±0,3	0,93±0,03	19,2±0,9	0,16±0,01*	127,3±6,6	4,14±0,25

* Достоверность различий по отношению к контролю.

(71,7±0,8) и (57,4±1,5) %]. Не отличались в этих группах с ПО средние значения уровней тестостерона (Т) и эстрадиола (Е₂). Между тем нормализация средних величин показателей абсолютной и относительной андрогенизации была только у мужчин с ПДГ, лечившихся в период пубертата ГРТ. Отмечается у них и соответствие контролю соотношения Т/ЛГ, которое характеризует реализацию действия ЛГ на клетки Лейдига.

В остальных группах мужчин с ПО в анамнезе, включая и НормоЗС, коэффициент Т/ЛГ достоверно снижен по сравнению с контролем на фоне уменьшения средних величин Т и Т/Е₂-соотношения. Следует отметить, что при всех вариантах нарушений сперматогенеза, за исключением ПДГ, средние значения Е₂ были достоверно выше, чем в норме. Это дает основание считать, что в механизме формирования патоспермий при наличии ПО в анамнезе имеет значение нарушение как гипореализации действия ЛГ, так и андроген-эстрогенных взаимоотношений.

Список литературы

1. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: Метод. рекомендации. МЗ УССР. Сост. А.Н. Демченко, И.А. Черкасов. Харьков, 1978. 22 с.
2. *Имшинецкая Л.П.* Гипогонадизм. Сексология и андрология. Под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко. К.: Абрис, 1997: 487–534.
3. *Свердлов Р., Бхасин Ш.* Нарушения половой функции у мужчин. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999: 369–409.
4. *Демченко А.Н.* Перинатально детерминированные андропатии. Матер. научн. конф., посвященной 75-летию основания Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний. Харьков, 1994: 105–106.
5. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: Метод. рекомендации. МЗ Украины. Сост. А.Н. Демченко. Харьков, 2000. 16 с.
6. *Демченко А.Н., Бондаренко В.А., Бурма Т.Е.* Репродуктивная функция у мужчин с отклонениями пубертатной маскулинизации. Сексология и андрология. К., 1998; 4: 52–55.
7. *Михайличенко В.В.* Бесплодие у мужчин: Руководство по андрологии; Под ред. О.Л. Тиктинского. Л.: Медицина, 1990: 297–335.
8. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

ПАРАМЕТРИ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ ТА ФУНКЦІЯ СИСТЕМИ ГІПОФІЗ–СТАТЕВІ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ З НАЯВНІСТЮ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ОБТЯЖЕННЯ В АНАМНЕЗИ***В.О. Бондаренко, О.М. Демченко***

Досліджено параметри статевого розвитку, особливості морфотипу та функцію системи гіпофіз–статевої залози у чоловіків з перинатальним обтяженням в анамнезі і різним станом сперматогенезу. Встановлено наявність у них гіпомаскулізації первинних і вторинних ознак чоловічої статі та морфотипу, зниження рівней абсолютної та відносної андрогенізації, а також гіпореалізацію дії лютеїнізуючого гормону як у випадках гіпофертильності, так і при нормозооспермії. Показано, що використання гормоноредуційованої терапії при санації хлопчиків і підлітків, хворих на перинатально детермінований гіпогонадізм, забезпечує у дорослих чоловіків нормалізацію функції системи гіпофіз–статевої залози.

Ключові слова: *гонадотропні гормони, індекс маскулізації, окружність яєчок, перинатальне обтяження, тестостерон, естрадіол.*

PARAMETERS OF SEXUAL DEVELOPMENT AND HYPOPHYSIS–GONADS SYSTEM FUNCTION IN MEN WITH PERINATAL BURDEN IN ANAMNESIS***V.A. Bondarenko, A.N. Demchenko***

Parameters of sexual development, peculiarities of morphotype and hypophysis–gonads system function in men with perinatal burden in anamnesis and different state of spermatogenesis have been studied. In these patents a hypomasculinization of primary and secondary indexes of male sex and morphotype, a decrease of absolute and relative androgenization and hyporealization of luteinizing hormone action in both hypofertility and normozoospermia have been established. It has been shown that application of hormone-reduced therapy at sanitation of boys and juveniles with perinatal determined hypogonadism provides the normalization of hypophysis–gonads system function in adult men.

Key words: *gonadotropic hormones, index of masculinization, testis volume, perinatal burden, testosterone, estradiol.*

ВПЛИВ КІНУРЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА ЗБУДЛИВІСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З НИЗЬКОЮ ТА ВИСОКОЮ СУДОМНОЮ ГОТОВНІСТЮ

Л.Д. Попова

Харківський державний медичний університет

Вивчено вплив кінуренової кислоти на збудливість головного мозку щурів з низькою та високою судомною готовністю. Виявлено, що ефект кінуренової кислоти на збудливість головного мозку залежить від вихідного рівня збудливості. У тварин з високою судомною готовністю кінуренова кислота зменшує збудливість головного мозку, а з низькою готовністю — підвищує. Висловлюється припущення про важливу роль кінуренинового шляху обміну триптофану в підтриманні певного рівня збудливості головного мозку і нейропластичності синапсів.

Ключові слова: триптофан, кінуренова кислота, збудливість головного мозку.

Кінуренова кислота (КК) є проміжним продуктом кінуренинового шляху обміну триптофану. Інтерес до кінуренинового шляху значно виріс після виявлення ферментів і метаболітів цього обміну в головному мозку тварин [1, 2] і відкриття нейротропних ефектів у кінуренинів [3–5].

Раніше КК відносили до сильних конвульсантів [5]. Пізніше було показано, що екзогенне введення КК блокує синаптичну передачу в деяких відділах нервової системи, викликає протисудомний та неонатальний нейропротекторний ефекти [6]. Протисудомні, нейрозахисні ефекти КК пов'язують з її дією на NMDA-рецептори в якості антагоніста [7]. Слід зазначити, що K_i для КК становить 20–40 мкМ [8, 9], а вміст КК у мозку інтактних щурів складає близько 20 пмоль/г [10].

КК є антагоністом широкого спектра дії по відношенню до рецепторів збуджуючих амінокислот, вона діє на NMDA-, каїнатні та квісквалатні рецептори [11]. КК впливає як на гліциновий алостеричний центр, так і на центр зв'язування збуджуючих амінокислот [8].

Деякі дані літератури свідчать про те, що конкурентні та неконкурентні антагоністи NMDA-рецепторів не спричиняють антиконвульсантної дії у пацієнтів з фокальною епілепсією [12] і що деякі антагоністи гліцинового сайту в NMDA-рецепторах викликають незначні антиконвульсантні ефекти [13]. На підставі отриманих результатів автори роблять висновок, що антагоністи гліцинового сайту NMDA-рецепторів не є багатообіцяючими кандидатами для лікування судом, у всякому разі в якості монотерапії. Хоча ці дослідження не стосувались безпосередньо КК, але дані літератури про низький вміст КК у щурів [10], про особливості рецепції КК [14], її впли-

ву на вміст серотоніну [15] і катехоламінів [16] у щурів з різним рівнем судомної готовності дають підставу припустити, що вплив КК на судомну готовність не настільки однобічний, він залежить від особливостей метаболізму, зокрема стану вільнорадикальних процесів в організмі і вихідної збудливості.

У зв'язку з цим метою роботи було вивчення впливу КК на збудливість головного мозку щурів з низькою та високою судомною готовністю.

Матеріал і методи. Робота виконана на 40 щурах лінії Вістар масою 150–180 г, тестованих за чутливістю до аудіогенного подразника [17]. Використовували звуковий подразник (дзвінок) силою 96 дБ. Тривалість дії звуку — 120 с. Характер аудіогенних судомних реакцій визначали за бальною шкалою, розробленою Л.В. Крушинським: 0 балів — відсутність рухового збудження під час дії звукового подразника; 1 бал — рухове збудження під час дії подразника; 2 бали — рухове збудження, яке закінчується падінням тварин на живіт; 3 бали — рухове збудження, яке закінчується падінням тварин на бік з клонічними судомами; 4 бали — рухове збудження, яке закінчується падінням тварин на бік з тонічною напругою всієї мускулатури. З загальної популяції було відібрано дві групи: з низькою (відсутність патологічної реакції протягом 120 с дії звуку, 0 балів, група Н) та високою (3–4 бали, 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 [5, 15, 18]. Згідно з даними [19] КК перетинає гемато-

енцефалічний 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 вважають [19], що внесок КК крові до пулу КК мозку незначний, проте є роботи, в яких було отримано терапевтичний ефект при внутрішньовенному введенні КК [18, 20], а також дані про вплив перорально введеної КК на активність індоламін-2,3-діоксигенази та вміст серотоніну в мозку щурів [15]. Це можна пояснити опосередкованими ефектами КК і зміненою проникністю ГЕБ після судом [21] і внаслідок підвищеної концентрації хінолінової кислоти в головному мозку [22].

Після утримання на раціоні, збагаченому КК, протягом 2 тижнів щурів знов тестували за раніше описаною методикою.

Результати та їх обговорення. Результати тестування тварин, що знаходились на раціоні, збагаченому КК, свідчать про різний вплив КК на збудливість головного мозку щурів з низьким і високим рівнем судомної готовності.

Так, у 10 щурів (50 %) групи В спостерігалось рухове збудження, яке закінчувалось падінням тварин на бік з клонічними судомами або з тонічною напругою всієї мускулатури (3–4 бали). У 4 щурів (20 %) було відсутнє рухове збудження та судомна реакція (0 балів). У 3 тварин (15 %) спостерігалось рухове збудження під час дії подразника (1 бал), ще у 3 тварин (15 %) — рухове збудження, що закінчувалось падінням тварин на живіт (2 бали).

У 10 тварин групи Н (50 %) під час тестування були відсутні рухове збудження і судомна реакція (0 балів). У 4 тварин (20 %) спостерігалось рухове збудження, що закінчувалось падінням тварин на живіт (2 бали). У 6 тварин (30 %) — рухове збудження, яке закінчувалось падінням тварин на бік з клонічними судомами або з тонічною напругою всієї мускулатури (3–4 бали). Таким чином, у щурів з низькою судомною готовністю КК підвищувала збудливість головного мозку, у щурів з високою судомною готовністю — знижувала.

Протилежні ефекти КК на збудливість головного мозку щурів з різним рівнем судомної готовності можуть реалізуватися декількома шляхами. Раніше нами було показано, що раціон, збагачений КК, у щурів групи Н призводить до зростання концентрації кінуреніну у крові [15]. Кінуренін долає ГЕБ. Він надходить до мозку в підвищеній концентрації і перетворюється на інші метаболіти кінуренінового шляху. У щурів з високою судомною готовністю КК не викликає збільшення кінуреніну у крові. Вона, певно, сама надходить до мозку, бо у цих тварин підвищена

концентрація хінолінової кислоти (ХК) у головному мозку [23], а ХК приводить до зростання проникності ГЕБ. Проникність ГЕБ може зростати і внаслідок розвитку судом, що спостерігались у цих тварин під час першого тестування.

Дієта, збагачена КК, призводила до змін у вмісті серотоніну [15] і катехоламінів [16]. При дослідженні впливу КК на вміст серотоніну було виявлено, що у тварин групи Н КК викликала тенденцію до зниження вмісту серотоніну, статистично вірогідного лише в корі великих півкуль. У щурів групи В, навпаки, КК викликала статистично вірогідне зростання серотоніну в гіпоталамусі. В інших структурах спостерігалась тенденція до підвищення. КК усувала різницю в рівні серотоніну між групами, наближуючи його до рівня у тварин групи В [15].

КК викликала значні зміни у вмісті катехоламінів у щурів як групи Н, так і групи В. Порівняння абсолютної кількості медіаторів, коефіцієнтів співвідношення між вмістом попередника та медіатора, між кількістю медіаторів у місцях локалізації нейронів і відповідних нервових терміналей дає підставу припустити, що КК посилює перетворення тирозину на дофамін, суттєво підвищує його транспорт до нервових терміналей, знижує норадренергічну трансмісію. Суттєвим є також підвищення під впливом КК коефіцієнта співвідношення дофамін/норадреналін, що було більш виразним у щурів групи Н [16].

Крім того, було виявлено значну різницю в параметрах зв'язування збуджуючих амінокислот між групами щурів з низькою та високою судомною готовністю, а також різну реактивність рецепторів збуджуючих амінокислот до модулюючої дії КК і ХК [24, 25]. Різна реактивність рецепторів збуджуючих амінокислот у тварин обох груп до модулюючого впливу КК і ХК призводить до зменшення різниці у силі дії аспартату і глутамату між групами, що можна розглядати як компенсаторний механізм, спрямований на підтримання певного рівня збудливості головного мозку тварин.

Таким чином, виявлена залежність ефектів кінуренової кислоти на збудливість головного мозку тварин від її вихідного рівня. У щурів з високим рівнем судомної готовності кінуренова кислота зменшувала збудливість, з низьким рівнем — підвищувала. Підводячи підсумок аналізу літературних даних і власних результатів, можна дійти висновку, що кінуреніновий шлях обміну триптофану відіграє важливу роль у підтриманні пластичності і певного рівня збудливості головного мозку.

Список литературы

1. *Turski W.A., Gramsbergen J.B., Traittler H., Schwarcz R.* Rat brain slices produce and liberate kynurenic acid upon exposure to L-kynurenine. *J. Biochem.* 1989; 52: 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. *Neurosci.* 1988; 27: 49–76.
3. *Михайлов И.Б.* Повышение активности эпилептогенного очага в гиппокампе лягушки под влиянием кинуренинов и снижение ее серотонином. *Эксперим. биол. и мед.* 1979; 87: 153–160.
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. *Lapin I.P.* Kynurenines and seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 257–265.
6. *Turski W., Nakamura M., Todd W.P. et al.* Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Res.* 1988; 454: 164–169.
7. *Dale W.E., Dang Y., Amiridze M., Brown O.P.* Evidence that kynurenine pathway metabolites mediate hyperbaric-reduced convulsions. *Toxicol. Lett.* 2000; 117, 1–2: 37–43.
8. *Комиссаров И.Б., Абрамец И.И.* Модуляция эффективности межнейронных связей биорегуляторами и фармакологическими средствами. *Донецк*, 1994. 160 с.
9. *Joel K., Lamdani-Itkin H., Sokolovsky M.* The glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor channel: differences between the binding of HA-966 and of 7-chlorokynurenic acid. *J. Neurochem.* 1990; 54, 5: 1576–1583.
10. *Carla V., Lombardi G., Beni M. et al.* Identification and measurement of kynurenic acid in the rat brain and other organs. *Anal. Biochem.* 1988; 169: 89–94.
11. *Vecsei L., Beal M.F.* Comparative behavioral and pharmacological studies with centrally administered kynurenine and kynurenic acid in rats. *Eur. J. Pharm.* 1991; 196: 239–246.
12. *Loscher W.* Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 1998; 54, 6: 721–741.
13. *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.
14. *Попова Л.Д.* Особенности рецепции кинуреновой и хинолиновой кислот у крыс с разным уровнем судорожной готовности. *Вісник пробл. біол. і мед.* 2000; 1: 86–91.
15. *Попова Л.Д.* Особенности обмена триптофана у животных с высокой и низкой аудиогенной судорожной готовностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1986. 16 с.
16. *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.
17. *Захария Б.А.* Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. К.: Здоров'я, 1974. 200 с.
18. *Zhu S.G., McGeer E.G., McGeer P.L.* Effect of MK-801, kynurenate, glycine, dextrophan and 4-acetylpyridine on striatal toxicity of quinolinate. *Brain Res.* 1989; 481, 2: 356–360.
19. *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.
20. *Wu H.G., 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.
21. *Vezzani A., Stasi M.A., Wu H.G. et al.* Studies on the potential neurotoxic and convulsant effects of increased blood levels of quinolinic in rats with altered blood-brain barrier permeability. *Exp. Neurol.* 1989; 106, 1: 90–98.
22. *St'astny F., Skultetyova, Pliss L., Jezova D.* Quinolinic acid enhances permeability of rat brain microvessels to plasma albumin. *Brain Res. Bull.* 2000; 53, 4: 415–420.
23. *Попова Л.Д., Стеценко С.А., Павиченко Ю.В.* Содержание хинолиновой кислоты и ее предшественников в головном мозге крыс с разной судорожной готовностью. *Эксперим. та клін. медицина* 1998; 1: 148–151.
24. *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.
25. *Попова Л.Д., Стеценко С.А.* Влияние хинолиновой кислоты на рецепцию глутамата у крыс с разным уровнем судорожной готовности. *Эксперим. та клін. медицина* 2000; 1: 39–42.

ВЛИЯНИЕ КИНУРЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ВОЗБУДИМОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТЬЮ*Л.Д. Попова*

Изучено влияние кинуреновой кислоты на возбудимость головного мозга крыс с низкой и высокой судорожной готовностью. Обнаружено, что эффект кинуреновой кислоты на возбудимость головного мозга зависит от исходного уровня возбудимости. У животных с высокой судорожной готовностью кинуреновая кислота уменьшает возбудимость головного мозга, с низкой готовностью — повышает. Высказывается предположение о важной роли кинуренинового пути обмена триптофана в поддержании определенного уровня возбудимости головного мозга и нейропластичности синапсов.

Ключевые слова: триптофан, кинуреновая кислота, возбудимость головного мозга.

INFLUENCE OF KYNURENIC ACID ON THE BRAIN EXCITABILITY OF RATS WITH LOW AND HIGH SEIZURE SUSCEPTIBILITY***L.D. Popova***

The influence of kynurenic acid on the brain excitability of rats with low and high seizure susceptibility was studied. The effect of kynurenic acid on the brain excitation was found to depend on the initial excitability level. Kynurenic acid decreased the brain excitability in rats with high seizure susceptibility and increased the same in rats with low seizure susceptibility. The kynurenine pathway of tryptophan metabolism is believed to play the important role in maintaining specific level of brain excitability and synapse neural plasticity.

Key words: *tryptophan, kynurenic acid, brain excitability.*

ВЛИЯНИЕ ЛОВАСТАТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ СТЕНОКАРДИИ

Л.Т. Малая, П.Г. Кравчун, А.Н. Шелест

Харьковский государственный медицинский университет

У 59 больных с разными формами стенокардии в динамике лечения ловастатином изучено состояние липидного обмена, содержание С-реактивного протеина (С-РП) и фибриногена в крови как показателей воспалительного процесса. Установлено, что уровень С-РП можно использовать для определения степени риска ухудшения коронарной недостаточности и что он является независимым от других (уровня холестерина) фактором прогнозирования ухудшения течения стенокардии. Снижение уровня С-РП в крови свидетельствует о снижении интенсивности воспаления при лечении ловастатином. Так как последний снижает содержание С-РП у лиц с нормальным уровнем холестерина, то его можно применять для первичной профилактики ИБС при нормальном или субнормальном уровне холестерина, но повышенном содержании С-РП.

Ключевые слова: стенокардия, С-реактивный протеин, холестерин, фибриноген, ловастатин.

В последние годы считают, что ведущую роль в появлении и дальнейшем развитии атеросклеротических изменений в коронарных артериях играет воспалительная реакция в сосудистой стенке [1]. Воспаление, связанное с атеросклерозом, далеко не так активно, как при острых инфекционных заболеваниях, уровни его маркеров повышаются незначительно. О наличии и выраженности воспалительного процесса в организме можно судить по поддержанию в крови многих маркеров воспаления, в частности С-реактивного протеина (С-РП). Основным механизмом участия острофазовых воспалительных белков, в том числе и С-РП, является их антиинфекционный эффект; они также могут оказывать и противовоспалительное действие в результате нейтрализации провоспалительных цитокинов, протеаз и оксидантов, поступающих из воспалительных очагов.

Острофазовая реакция является также прокоагулянтным состоянием. Тромбообразование необходимо при формировании очага воспаления [2], а также для фиксации внедрившихся микроорганизмов и уменьшения интенсивности реакции гиперчувствительности. Интерлейкин-6 является цитокином с прокоагулянтными свойствами. Кроме того, прокоагулянтные острофазовые медиаторы включают фибриноген, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа и С-РП, который стимулирует экспрессию тканевых факторов моноцитов. Высокая концентрация адиптогенов, которая возникает в острой фазе, крайне важна для резистентности к повреждающему фактору [3].

Способность лекарственных средств снижать уровни маркеров воспаления принято отождествлять с противовоспалительным действием [4]. При этом уменьшается число клеточных элементов бляшки — макрофагов и лейкоцитов, накопление которых принято рассматривать как воспалительную инфильтрацию [5]. Высокую эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) хотя бы частично связывают с их противовоспалительным действием [6].

Целью исследования была индивидуализация медикаментозного лечения ловастатином — специфическим ингибитором гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА), что предполагает исследование эффективности и безопасности препарата и механизмов действия с учетом влияния на метаболические, воспалительные и клинические аспекты у больных ИБС.

Объект и методы. Изучали гиполипидемическую эффективность ловастатина у больных ИБС со стабильной и нестабильной стенокардией, а также изменения клинической картины заболевания и влияние ловастатина на некоторые гуморальные и клеточные факторы атерогенеза с учетом его противовоспалительной активности.

Обследовано 59 больных (48 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 32 до 74 лет. У 29 больных установлена гиперлипидемия (ГЛП) IА типа и у 30 — ГЛП IБ типа. Ловастатин больные принимали в дозе 20 мг 1 раз в день во время ужина, если уровень общего холестерина плазмы крови к моменту соответ-

ствующего клинического наблюдения оставался выше 5,2 ммоль/л. При уровне холестерина ниже 5,2 ммоль/л больные получали ловастатин в минимально эффективной дозе. Общая длительность лечения ловастатином составила 12 недель.

Показатели липидного обмена (общий холестерин — ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности — ХС ЛПВП, триглицериды — ТГ) определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия) на анализаторе «Corona» (Швеция), содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald. Концентрацию в крови апопротеинов Апо-А1 и Апо-В определяли твердофазным иммуноферментным методом на приборе «Flow» (Великобритания).

С-РП сыворотки крови определяли методом латекс-агглютинации с использованием коммерческих реактивов фирмы «Ольвекс Диагностика» (Россия). Фибриноген определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в «сэндвич»-варианте (использовали коммерческие иммуноферментные системы производства опытного предприятия Центрального НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Московская обл., г. Петрово-Дальнее). Больным проводилась проба с дозированной физической нагрузкой, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, двухмерная эхокардиография.

Контрольную группу составили 22 мужчины, которые не имели коронарных стенозов и коронарных спазмов.

Результаты и их обсуждение. Длительная повторная активация острофазовой реакции вредна. Высокие значения С-РП, обнаруженные у больных ИБС, свидетельствуют о вероятности возникновения инфаркта миокарда даже у лиц с умеренным повышением содержания липидов в крови. Уровень С-РП у больных с повышенным его содержанием составлял при исходном обследовании ($18,6 \pm 1,3$) мг/л. Лечение ловастатином на протяжении трех месяцев приводило к статистически значимому снижению средних и индивидуальных показателей С-РП (табл. 1). В среднем снижение уровня С-РП составило ($14,60 \pm 0,93$) % (при колебаниях от 12,4 до 17,2 %, $p < 0,01$). У лиц контрольной группы, проходящих обычную терапию, существенного снижения уровня С-РП не отмечалось. Он оставался выше, чем при лечении ловастатином, на 44,5 % ($p < 0,01$). Следовательно, лечение ловастатином приводило к достоверному снижению С-РП у лиц с повышенным его уровнем.

Многофакторный анализ уровня ХС и С-РП показал, что влияние ловастатина на частоту ухудшения коронарной недостаточности было более значимым в группах с повышенным уровнем ХС (табл. 2). В группах, где уровень липидов был ниже базисного (меньше 5,2 ммоль/л), частота обострения коронарной недостаточности при наблюдении в течение года составляла 2,7 % (против 3,6 % в контроле). При гиперхолестеринемии (более 5,2 ммоль/л) она увеличилась до 2,9 % (против 5,3 %). В группе с более низким уровнем ХС и С-РП (менее средних показателей в целом по группе) частота обострения коронар-

Таблица 1. Изменение уровня С-РП у больных ИБС под влиянием ловастатина

Группа	Уровень С-РП, мг/л			p
	исходный	через 3 мес	% изменения	
Контрольная	$17,5 \pm 1,2$ (15,3–19,2)	$16,50 \pm 0,97$	-5,6	>0,1
Принимавшие ловастатин	$18,6 \pm 1,3$ (15,2–21,4)	$15,13 \pm 1,22$ (12,1–18,2)	-18,8	<0,05

Таблица 2. Частота ухудшения течения коронарной недостаточности при лечении ловастатином

Группа больных	Частота ухудшения, %	
	при лечении ловастатином	в контроле
ХС меньше средних показателей	2,7	3,6
ХС больше средних показателей	2,9	5,3
ХС и С-РП меньше средних показателей	2,5	2,2
ХС меньше средних показателей и С-РП больше	2,9	5,1
ХС больше средних показателей и С-РП меньше	2,0	5,0
ХС и С-РП больше средних показателей	3,8	5,5

ной недостаточности составила 2,2 против 2,5 % при лечении ловастатином. Более значимое влияние ловастатина наблюдалось у больных с уровнем липидов менее средних показателей ХС и высоким уровнем С-РП: после лечения ловастатином частота обострения коронарной недостаточности составила 2,9 %, в контроле — 5,1 %, а также в группах, где были более высокие уровни ХС и более низкие — С-РП (2,0 против 5,0 %) и где отмечались более высокие показатели как ХС, так и С-РП (3,8 и 5,5 %).

При сравнении абсолютного числа лейкоцитов и его изменений относительно исходного значения не было установлено достоверных различий между группами.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что уровень С-РП может быть использован для определения степени риска ухудшения коронарной недостаточности. С учетом предыдущих данных об изменении С-РП у больных стенокардией [1] можно считать, что уровень С-РП является независимым от других, в том числе и уровня ХС, фактором прогнозирования ухудшения течения стенокардии.

Имеются сведения о прогностическом значении С-РП при остром коронарном синдроме, в том числе при нестабильной стенокардии [7, 8]. Действие правастатина на уровень С-РП у здоровых лиц и больных ИБС специально изучалось в рандомизированном исследовании PRINCE. Достоверное снижение С-РП на 14,7 % отмечено уже после 12 недель применения правастатина в дозе 40 мг/сут [4, 9, 10].

В то же время достоверное снижение уровня С-РП в крови под влиянием ловастатина свидетельствует о влиянии статинов на выраженность воспаления, а именно о снижении его интенсивности. Это подтверждает мнение

о наличии нелипидных эффектов действия статинов. Они включают противовоспалительные механизмы, в частности влияние на стабилизацию липидной бляшки [11], и, возможно, улучшают функции эндотелия у больных ИБС.

Близкие, но менее убедительные данные получены в отношении других маркеров воспаления (реакции острой фазы) — фибриногена и скорости оседания эритроцитов.

Кроме того, так как влияние ловастатина сказывалось не только у лиц с гиперхолестеринемией, но и у больных с нормальным уровнем ХС и повышенным содержанием С-РП, то можно полагать, что ловастатин, а значит и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы можно применять для первичной профилактики ИБС [12, 13], особенно у лиц с нормальным и субнормальным уровнем ХС, но повышенным содержанием С-РП. При этом скрининг С-РП может быть одним из важных детерминант появления или ухудшения течения стенокардии. Это же положение применимо и к больным при проведении вторичной профилактики.

Таким образом, использование ловастатина для снижения частоты ухудшения коронарной недостаточности и оценка его эффекта при помощи маркеров активности атерогенеза и воспаления в течении стенокардии представляет одно из важных стратегических направлений лечения атеросклероза и ИБС.

Выводы

Уровень С-реактивного протеина в крови можно использовать для определения степени риска ухудшения течения коронарной недостаточности.

Снижение уровня С-реактивного протеина в крови свидетельствует об уменьшении интенсивности воспаления у больных ИБС при лечении ловастатином.

Список литературы

1. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
2. Чазов Е.И. К вопросу об атеротромботической болезни. *Кардиология* 2001; 4: 4–7.
3. Mattila K.J., Valtonen V.V., Nieminen M.S. et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction and stroke. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 719–34.
4. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M. For the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64–70.
5. Williams J.K., Sukhova G.K., Herrington D.M., Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 684–91.
6. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1959–63.
7. Biasucci L.M., Luizzo G., Grillo R.L. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855–60.
8. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462–66.
9. Куроедов А.Ю., Николаева А.А. Влияние терапии симвастатином на показатель сосудистой реактивности при артериальной гипертензии с различным исходным уровнем липидов крови. *Кардиология* 2001; 4: 49–52.
10. Meyer F.P., Tonkin A., Hunt D., Simes J.R. Pravastatin and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340, 14: 1115–17.

11. *Сусеков А.В.* Обоснование повышенных доз статинов в клинической практике. Тер. архив 2001; 4: 76–80.
12. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение: Руководство для врачей. СПб.: Питер. Ком., 1999. 512 с.
13. *Brown B.G., Zhao Xue-Giao, Chait A. et al.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins or the combination for the prevention of coronary disease. N. Engl. J. Med. 2001; 345, 29: 1583–92.

ВПЛИВ ЛОВАСТАТИНУ НА ВМІСТ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В КРОВІ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ СТЕНОКАРДІЇ

Л.Т. Малая, П.Г. Кравчун, О.М. Шелест

У 59 хворих з різними формами стенокардії в процесі лікування ловастатином вивчено стан ліпідного обміну, вміст С-реактивного протеїну (С-РП), фібриногену. Встановлено, що рівень С-РП можливо використовувати для визначення ступеня ризику погіршення коронарної недостатності і що він є незалежним від інших (рівня холестерину) фактором прогнозування цього процесу. Зниження рівня С-РП в крові свідчить про зниження інтенсивності процесів запалення при лікуванні ловастатином. Тому що останній знижує вміст С-РП у людей з нормальним рівнем холестерину, його можна використовувати для первинної профілактики ІХС при нормальному і субнормальному рівні холестерину, але з підвищеним вмістом С-РП.

Ключові слова: стенокардія, ловастатин, С-реактивний протеїн, фібриноген, холестерин.

INFLUENCE OF LOVASTATIN ON CONTENTS OF INFLAMMATION MARKERS IN THE BLOOD IN DIFFERENT FORMS OF ANGINA PECTORIS

L.T. Malaja, P.G. Kravchun, A.N. Shelest

The cholesterol lipoproteins, C-reactive protein and fibrinogen contents in the blood of 59 patients with different form of angina pectoris in the dynamic of treatment by lovastatin for 3 months were studied. It is established, that the level of C-reactive protein may be used for determination of coronary heart failure's aggravation and that it is a factor of prognosis of angina pectoris course, the factor which does not depend on the others (the level of cholesterol). During the treatment by lovastatin the real decrease of the C-reactive protein's level in the blood indicates the decreasing of inflammation intensiveness. As lovastatin makes a positive influence on the C-reactive protein's level in patients with the normal level of cholesterol, so it can be used for the primary prophylaxis of coronary disease in these patients.

Key words: angina pectoris, cholesterol, C-reactive protein, fibrinogen, lovastatin.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА И НАРУШЕНИЯ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О.Н. Ковалева, О.А. Нижегородцева

Харьковский государственный медицинский университет

Изучали взаимоотношения между базальным уровнем оксида азота и формированием циркадных ритмов артериального давления у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-й и 2-й степени, не получавших ранее регулярную антигипертензивную терапию. Базальный уровень оксида азота определяли по содержанию в плазме крови стабильных метаболитов (нитратов/нитритов), а также по уровню цГМФ иммуноферментным методом. Выявлено снижение базального уровня NO у больных АГ, что, видимо, является одним из факторов, участвующих в генезе аномальных циркадных ритмов артериального давления, и может расцениваться в качестве независимого прогностического показателя кардиоваскулярных осложнений у больных АГ, особенно в утренние часы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, оксид азота, циркадные ритмы артериального давления.

В последнее время несомненный и обоснованный интерес вызывает изучение циркадных ритмов артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией как одного из факторов, определяющих течение заболевания, отдаленный прогноз и выбор тактики лечения.

С внедрением в клиническую практику метода неинвазивного суточного мониторинга артериального давления (АД) получены убедительные доказательства того, что потеря физиологических циркадных ритмов АД с развитием его недостаточного ночного снижения или парадоксальной гипертензией в ночное время является предиктором возникновения ремоделирования миокарда, ретинопатии, микроальбуминурии и острой сосудистой недостаточности [1].

Более того, результаты широкомасштабных исследований свидетельствуют о том, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выше у пациентов с отсутствием достаточного снижения АД в ночное время по сравнению с лицами, у которых сохранен нормальный суточный ритм АД [2, 3].

В то же время механизмы, обуславливающие формирование определенного суточного профиля АД, до конца не ясны. Предполагается, что они представляют собой сложную многокомпонентную систему регуляции, которая осуществляется на всех уровнях — от генного и молекулярного до организменного.

Так, в работах [4, 5] показана генетическая детерминированность циркадного ритма АД, ассоциированная с центром регуляции изменений АД, расположенным в 1-й хромосоме рядом или в составе гена ангиотензиногена. На молекулярном уровне к одним из ос-

новных факторов, определяющих волнообразное колебание гемодинамических параметров в течение суток, относят изменение чувствительности барорецепторов синокаротидной зоны и цикличность активности α - и β -рецепторов сердечно-сосудистой системы. На уровне ЦНС важное место принадлежит суточной периодичности процессов коркового возбуждения и торможения, активности ретикулярной формации и состояния гипоталамо-гипофизарной системы, а на системном уровне — вариабельности общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и сердечного выброса, обеспечивающих поддержание гомеостаза организма в соответствии с потребностями в кровоснабжении головного мозга и других жизненно важных органов.

Кроме того, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что в формировании суточного профиля АД принимают активное участие симпатoadrenalовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, кортизол и вазоактивные пептиды, продуцируемые сосудистым эндотелием [6, 7].

Наиболее мощным эндотелиальным вазодилатирующим действием обладает оксид азота (NO), синтезируемый из аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтаз и ряда кофакторов [8]. Действуя через систему специфических рецепторов и механизмы трансмембранной передачи сигнала, он запускает образование вторичного мессенджера — циклического 3'-5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках, что способствует расслаблению сосудов, угнетает пролиферативные процессы и тормозит активность моноцитов и тромбоцитов [9].

На основании исследований, выявивших нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) как в экспериментальных моделях АГ, так и у гипертензивных пациентов, предполагается, что дефицит эндогенного NO, возникающий вследствие его недостаточной продукции или повышенной инактивации, приводит к изменению сосудистой резистентности, повышению ОПСС и, как следствие, к гипертензии [10].

Не исключено, что изменения в системе оксида азота могут играть определенную роль и в формировании суточного профиля АД [11].

Целью настоящей работы явилось изучение циркадных ритмов АД у больных артериальной гипертензией (АГ) и их взаимосвязи с состоянием системы оксида азота.

Материал и методы. В условиях стационара обследовано 78 больных АГ в возрасте от 30 до 65 лет, средний возраст ($52,60 \pm 0,97$) года, со средней длительностью заболевания ($11,20 \pm 0,88$) года, не получавших ранее регулярную антигипертензивную терапию. Верификация диагноза проводилась на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований. В соответствии с классификацией ВОЗ (1999 г.) у 40 пациентов диагностирована АГ 1-й степени, у 38 — АГ 2-й степени. Критериями исключения больных из исследования, помимо симптоматического характера АГ, было наличие сопутствующих воспалительных, эндокринных и других заболеваний, которые могли оказать влияние на суточный ритм АД и содержание NO, а также манифестная сердечная недостаточность (ФВ < 40 %) и АГ 3-й степени. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Суточное мониторирование АД и интерпретация полученных результатов проведены в соответствии со стандартными протоколами с использованием системы для автоматического мониторинга АД ТМ-2421 (Япония). Исследование проводили в условиях свободного двигательного режима пациентов до назначения плановой антигипертензивной терапии. Показатели АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) автоматически регистрировались каждые 30 мин в дневное время (с 7.00 до 23.00) и каждые 60 мин в ночное (с 23.00 до 7.00). На основании результатов суточного мониторирования рассчитывали средние значения систолического, диастолического и среднегеометрического АД (САД, ДАД и ср.АД, мм рт. ст.) за сутки и отдельно в период сна и бодрствования. Оценивали индекс времени гипертензии (ИВ, %) в различные временные интервалы, величину и скорость утреннего повышения САД и ДАД, а также индекс утреннего неблагоприятия ($IUN = d/dt(САД) \cdot САД \cdot ЧСС$). Цир-

кадные ритмы АД определяли на основании степени снижения ср.АД (СНС ср.АД, %) в ночное время.

Базальный уровень NO оценивали по содержанию его стабильных метаболитов — нитратов/нитритов в плазме с использованием набора Total NO (R&D System). Забор крови осуществляли в утренние часы (9.00) в день проведения суточного мониторирования. При этом все больные находились в условиях одинаковой двигательной активности, не получали нитратсодержащие препараты и продукты с богатым содержанием нитратов и нитритов. Уровень циркулирующего цГМФ определяли иммуноферментным методом.

Результаты исследования статистически обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента, критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, метода корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. При анализе суточного профиля АД у здоровых было выявлено, что все лица имеют двухфазный ритм (dipper), для которого характерно снижение ночных показателей АД на 10–22 % по сравнению с дневными показателями. Этот двухфазный тип характеризовался утренним (в 8.00–11.00) и вечерним (в 18.00–20.00) физиологическим подъемом АД и минимальными значениями в 3–4 часа ночи.

При анализе суточного профиля АД у больных АГ установлено, что только 39 (52 %) пациентов имеют сохраненный физиологический циркадный ритм АД (dipper — 10 % < СНС ср.АД < 22 %), в то время как у 19 (24 %) он характеризуется недостаточным ночным снижением (non-dipper — 0 % < СНС ср.АД < 10 %) или ($n=12, 14$ %) преобладанием ночной гипертензии (night-peaker — СНС ср.АД < 0 %). У 8 (10 %) больных выявлено чрезмерное снижение АД в ночное время (over-dipper — СНС ср.АД > 22 %).

При сопоставимых длительности заболевания и возрасте больных с различными циркадными ритмами АД выявлена существенная разница в уровнях АД, особенно в ночное время, а также в величине ОПСС (таблица).

Так, у non-dipper и night-peaker зарегистрированы самые высокие показатели САД и ДАД за ночной период, которые были значительно выше, чем dipper и over-dipper. Аналогичные тенденции выявлены и для показателя «нагрузки давлением» — индекса времени гипертензии, который был наибольшим за сутки, день и особенно ночь у больных с недостаточным ночным снижением АД и ночной гипертензией.

Средняя ЧСС в ночное время достоверно не различалась у больных выделенных групп, что свидетельствует об одинаковой в среднем

Показатели суточного мониторинга АД и клиническая характеристика больных АГ с различными типами суточного профиля АД ($M \pm m$)

Параметр	Dipper (n=39)	Non-dipper (n=19)	Night-peaker (n=12)	Over-dipper (n=8)
СНС ср.АД, %	14,00±0,55	5,89±0,62*	-3,04±0,70*	25,60±1,06*
Возраст, лет	52,90±1,39	50,00±2,09	54,10±2,27	55,10±2,95
Длительность АГ, лет	9,79±1,12	14,00±2,12	12,20±2,16	10,30±3,57
САД сут, мм рт. ст.	134,00±2,72	142,00±3,48	157,00±4,91*	129,00±4,45
ДАД сут, мм рт. ст.	79,00±1,50	84,70±2,01	91,00±2,28*	79,40±2,74
САД день, мм рт. ст.	138,00±2,66	144,00±3,57	156,00±4,57*	136,00±4,86
ДАД день, мм рт. ст.	82,00±1,56	85,90±2,09	90,00±2,27	83,80±2,67
САД ночь, мм рт. ст.	121,00±2,96	135,00±3,51*	157,00±5,26*	103,00±3,48*
ДАД ночь, мм рт. ст.	69,80±1,25	80,70±1,78*	95,70±2,75*	61,90±3,19
ЧСС ночь, уд. в 1 мин	61,00±1,32	59,50±2,56	63,50±2,66	60,40±1,88
ИВ САД сут, %	55,00±5,10	66,80±6,70	81,60±5,40*	45,60±8,66
ИВ ДАД сут, %	49,70±4,08	60,70±4,90	69,40±5,10	46,30±6,20
ИВ САД день, %	46,70±5,53	53,10±7,70	64,90±6,20	41,40±9,67
ИВ ДАД день, %	35,40±4,17	42,50±5,95	40,50±3,20	35,10±6,73
ИВ САД ночь, %	47,20±5,70	76,70±6,10*	90,60±8,50*	7,81±4,05*
ИВ ДАД ночь, %	47,40±4,59	80,20±3,86*	88,50±4,90*	26,60±10,40*
ВУП САД, мм рт. ст.	46,10±2,99	35,50±4,88	46,10±10,20	76,40±15,30*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	38,10±1,14	29,30±1,97*	36,40±2,82	53,10±7,59*
СУП САД, мм рт. ст./ч	28,20±3,21	20,30±2,68	28,90±12,60	56,20±3,30*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	25,00±3,44	22,80±4,92	29,90±6,08	39,90±8,47
ОПСС	2096±118	2214±117	2276±178	1784±124

Примечание. СНС ср.АД — степень ночного снижения среднегеометрического АД; ИВ — индекс времени гипертензии; ВУП — величина утреннего повышения; СУП — скорость утреннего повышения; ИУН — индекс утреннего неблагоприятия; иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление. * $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе dipper.

глубине их сна и позволяет исключить влияние внешних факторов на формирование определенного суточного профиля АД.

Выявлены также существенные различия утреннего пика АД в зависимости от характера двухфазного ритма (рис. 1). Максимальное значение абсолютного прироста АД и его скорости установлено в группе over-dipper: величина УП САД на 40 %, ДАД на 32,2 %, а скорость УП САД на 50 %, ДАД на 36,9 % были выше, чем у больных dipper. У больных с отсутствием адекватного ночного снижения АД величина и скорость утреннего повышения САД и ДАД были ниже, чем у лиц, имевших сохраненный двухфазный ритм АД, в то время как у больных с парадоксальной ночной гипертензией была обнаружена тенденция к их увеличению. Это было обусловлено резким падением у части пациентов данной группы уровня АД в период 6.00–8.00, по-видимому,

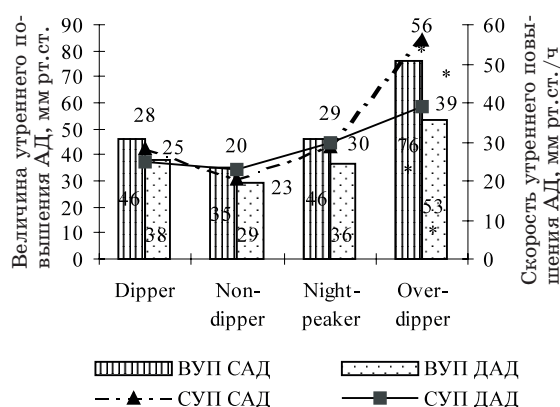


Рис. 1. Характер изменения САД и ДАД в утренние часы у больных с разными циркадными ритмами АД. * $p < 0,05$; достоверность различий между показателями у dipper и лиц с нарушенным суточным профилем АД

вследствие ортостатической реакции при пробуждении и подъеме, после чего наблюдался интенсивный рост данных показателей.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что самыми неблагоприятными в отношении утреннего изменения параметров гемодинамики являются пациенты с суточным профилем *over-dipper* и *night-peaker*. Подтверждением этому служит также интегральный индекс «неблагополучия» (ИУН) в утренние часы, отражающий тройное произведение таких потенциально неблагоприятных факторов, как максимальный уровень АД, ЧСС и скорость повышения САД. Наибольшее значение ИУН выявлено в группе *over-dipper*, где он на 48 % превышал величину ИУН у лиц с сохраненным физиологическим профилем АД; повышенным он был и у *night-peaker* (рис. 2).

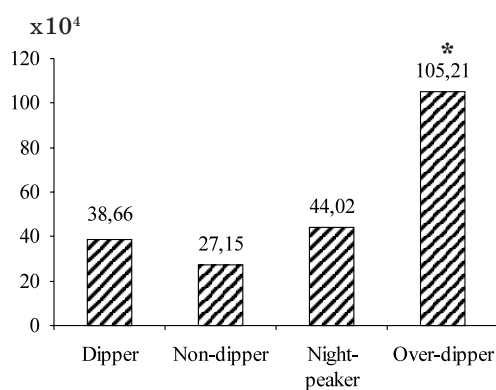


Рис. 2. Величина индекса утреннего неблагоприятия у больных с разными циркадными ритмами АД. * См. под рис. 1

Анализ уровня NO показал, что у больных АГ концентрация нитритов/нитратов в плазме в среднем составила (26,9±2,1) ммоль/л, что на 24,7 % меньше, чем у здоровых лиц — (37,8±2,2) ммоль/л. Концентрация цГМФ достоверно не отличалась — (8,0±0,5) пМ/мл при (6,4±0,05) пМ/мл в контроле.

У пациентов, имеющих суточный профиль АД *non-dipper* и *night-peaker*, отмечался особенно низкий уровень нитритов/нитратов, который составил соответственно (19,68±1,2) и (18,6±1,3) ммоль/л, что на 47,9 и 50,8 % ниже, чем в контрольной группе и на 40,35 и 43,02 % ниже, чем у больных АГ с сохраненным физиологическим циркадным ритмом АД (*dipper*) (рис. 3). Пациенты с чрезмерным снижением АД в ночное время занимали промежуточное положение (плазменный уровень стабильных метаболитов NO составил (29,4±3,1) ммоль/л). Концентрация цГМФ имела тенденцию к уменьшению у пациентов с недостаточной СНС ср.АД и ночной гипертензией и была достоверно выше у лиц с чрезмер-

ным снижением АД, чем в контроле и у больных других групп (p<0,05).

В ходе корреляционного анализа в целом у пациентов с АГ (n=78) было выявлено наличие прямой взаимосвязи между СНС ср.АД и концентрацией нитритов/нитратов в плазме крови (r=0,39; p<0,01), а также уровнем цГМФ (r=0,28; p<0,01). Установлены также достоверные инверсионные взаимосвязи между концентрацией стабильных метаболитов NO в системном кровотоке и величиной ср. АД в течение суток и отдельно в дневное и ночное время (r=-0,39; r=-0,36; r=-0,39 соответственно; p<0,01), индексом времени ночной гипертензии САД и ДАД (r=-0,37; r=-0,32; p<0,01), скоростью утреннего повышения ДАД (r=-0,3; p<0,05), а также величиной ОПСС (r=-0,39; p<0,01). Корреляционные взаимоотношения между плазменной концентрацией цГМФ и указанными параметрами суточного профиля АД носили аналогичный характер.

При анализе взаимоотношений между плазменным уровнем факторов, обеспечивающих ЭЗВД, и параметрами суточного мониторинга АД у больных отдельных групп с разными циркадными ритмами АД установлено, что выявленные нами корреляционные связи в целом у больных АГ сохранялись и были наиболее интенсивными у *night-peaker* и *over-dipper*. Так, у пациентов с нормальным суточным ритмом АД коэффициенты корреляции между содержанием метаболитов NO, цГМФ и показателями, характеризующими суточный профиль АД, варьировали от -0,2 до -0,4, в то время как у *night-peaker* и *over-dipper* находились в пределах от -0,33 до -0,69.

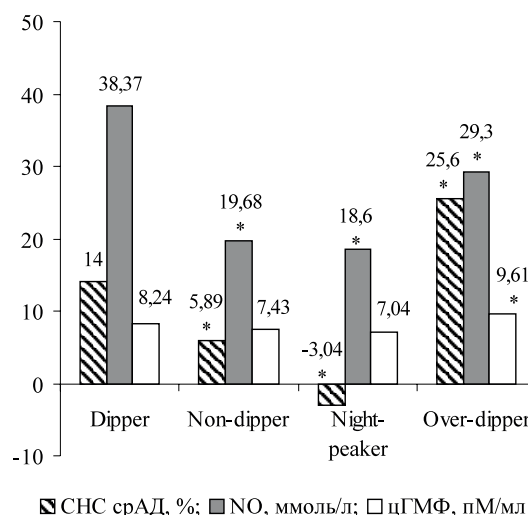


Рис. 3. Плазменный уровень стабильных метаболитов NO и цГМФ у больных АГ с разными типами суточного профиля АД. * См. под рис. 1

Особый интерес представляет синхронизация у больных этих групп корреляционных структур, отражающих связь состояния NO-системы и характеристик утреннего повышения АД. У лиц с профилем АД night-peaker плазменный уровень метаболитов NO коррелировал с СУП САД ($r=-0,56$; $p<0,05$), ИУН ($r=-0,53$; $p<0,05$), цГМФ с ВУП САД ($r=-0,33$; $p<0,05$), СУП САД ($r=-0,44$; $p<0,05$), СУП ДАД ($r=-0,36$; $p<0,05$), ИУН ($r=-0,42$; $p<0,05$). У over-dipper корреляционные связи носили аналогичный характер метаболитов: NO и СУП САД ($r=-0,41$; $p<0,05$), СУП ДАД ($r=-0,43$; $p<0,05$), ИУН ($r=-0,34$; $p<0,05$). Это позволяет предположить, что выявленные у данной категории больных АД максимальные величины прироста АД в утренние часы ассоциируются с ухудшением вазодилаторного звена регуляции сосудистого тонуса.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об ухудшении у пациентов с АД эндотелийзависимой вазодилатации, обусловленной дефицитом оксида азота, что согласуется с данными экспериментальных и клинических исследований [10, 12]. Они также позволяют предположить, что снижение продукции NO, соответствующее ему повышение АД и утрата физиологических циркадных ритмов АД — взаимосвязанные процессы, и это согласуется с результатами других авторов [13].

Недостаток оксида азота, вырабатываемого эндотелием, приводит к стойкой вазоконстрикции, повышению ОПСС и, как следствие, к стабильной гипертензии как в дневное, так и в ночное время [8]. Кроме того, снижение про-

текторных влияний на сосудистую стенку вследствие дефицита NO приводит к ускорению пролиферативных процессов, изменению толщины стенок сосудов, что является дополнительным фактором повышения периферической сосудистой резистентности и чувствительности сосудистой стенки к вазоактивным пептидам прессорного действия [14, 15].

В то же время формирование аномальных циркадных ритмов само по себе может способствовать прогрессирующему нарушению структуры и функции эндотелия, образуя порочный круг в регуляции АД.

Выводы

1. Развитие артериальной гипертензии сопровождается ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации, что обусловлено дефицитом оксида азота.

2. Выявленное у пациентов с артериальной гипертензией нарушение в системе оксида азота является одним из факторов, участвующих в формировании циркадных ритмов артериального давления, и особенно при суточном профиле артериального давления non-dipper и night-peaker.

3. Выраженное повышение артериального давления в ранние утренние часы, сочетающееся с нарушениями в системе оксида азота, которые, как известно, способствуют не только увеличению сосудистого тонуса, но и агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции и снижению фибринолитической активности, может являться пусковым фактором каскада процессов, неблагоприятных в плане сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844–851.
2. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. Prediction of mortality by ambulatory pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J. Hypertens.* 1997; 15: 357–364.
3. Nakamura K., Oita J., Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors: a pilot study. *Stroke* 1995; 26: 1373–78.
4. Kurtz T. Genetics of essential hypertension. *Am. J. Med.* 1993; 94: 77–84.
5. Charavi A.G., Lipkowitz M.L., Diamond J.A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring for detecting the relation between angiotensinogen gene polymorphism and hypertension. *Am. J. Hypertens* 1997; 10 (suppl. 6): 687–691.
6. Giles T.D. Factors affecting circadian variability. *Blood Pressure Monitoring* 2000; 5 (Suppl. 1): S3–S7.
7. White W.B. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. Humane Press. Inc. New Jersey. 2001. 308 p.
8. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Эндотелийзависимая вазодилатация: молекулярные основы, физиологические эффекты, участие в патогенезе артериальной гипертензии. *Укр. кардиол. журн.* 2001; 6: 101–106.
9. Gewalting M.T., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55: 250–260.
10. Lind L., Granstam S.O., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review. *Blood Pressure.* 2000; 9: 4–15.
11. Muhlen B.V.Z., Millgard J., Sarabi M. et al. Ambulatory blood pressure and endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2000; 9: 110–115.
12. Forte P., Benjamin N. Does an impaired flow mediated vasodilatation predict hypertension in offspring hypertensive parents? *Heart* 2001; 85: 131–132.

13. Bode-Boger S.M.; Boger R.H.; Kielstein J.T. et al. Role of endogenous nitric oxide in circadian blood pressure regulation in healthy humans and in patients with hypertension or atherosclerosis. *J. Invest. Med.* 2000; 48 (2): 125–132.

14. Geremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M. et al. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 580–594.

15. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 5 (25): 55–62.

СТАН СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ПОРУШЕННЯ ДОБОВОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.М. Ковальова, О.О. Нижегородцева

Вивчали взаємовідношення між базальним рівнем оксиду азоту та формуванням циркадних ритмів артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) 1-го та 2-го ступеня, які раніше не отримували регулярної антигіпертензивної терапії. Базальний рівень оксиду азоту визначали за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів (нітратів/нітритів), а також за рівнем цГМФ імуноферментним методом. Виявлено зниження базального рівня оксиду азоту у хворих на АГ, що, очевидно, є одним із чинників, що приймають участь у генезі аномальних циркадних ритмів артеріального тиску, та може вважатися незалежним прогностичним показником кардіоваскулярних ускладнень у хворих на АГ, особливо у ранкові часи.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, оксид азоту, циркадні ритми артеріального тиску.

NITRIC OXIDE SYSTEM CONDITION AND ALTERATIONS OF CIRCADIAN PATTERNS OF THE BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O.N. Kovalyova, O.A. Nyzhegorodtseva

The relationships between basal NO production and circadian blood pressure rhythm were studied in hypertensive patients. Basal NO production was analyzed by nitrite/nitrate concentration in the blood plasma. The level of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), as a secondary messenger of NO, was measured by enzyme-linked immunoassay. The obtained data suggest that nitric oxide synthesis in vascular endothelium of patients with hypertension is altered. Upregulation of basal NO production and its deficiency may be involved in to the development of abnormal circadian patterns and reduced nocturnal decline in the blood pressure and can actually serve as a potent independent predictor of cardiovascular complications of hypertension, especially in the morning hours.

Key words: arterial hypertension, nitric oxide, circadian patterns.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ 3'-ГІПЕРВАРІАБЕЛЬНОГО ЛОКУСУ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇДУ В НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ

В.А.Чернишов

Інститут терапії АМН України, м. Харків

Обстежено 74 пацієнта у віці від 26 до 66 років з ІХС і дисліпопротеїдемією. Генотип обстежених осіб характеризувався наявністю або відсутністю в генотипі сайту рестрикції *HvaI* чи його сполученням з поліморфними алелями 3'-гіперваріабельного локусу гена *apoB*, які містять менш ніж 34, 34–36 і більш ніж 36 тандемних повторів. Алелі з числом гіперваріабельних повторів більш ніж 36 впливають на вираженість гіперхолестеринемії незалежно від *HvaI* сайту і сприяють помірному підвищенню концентрації аполіпротеїду *B* у сироватці крові при наявності в генотипі *HvaI* сайту. Наявність в генотипі алелів з числом повторів 34–36 і більше ніж 36 супроводжується посиленням коронарної недостатності і збільшенням частоти випадків інфаркту міокарда в анамнезі пацієнтів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, дисліпопротеїдемія, поліморфізм по довжині гіперваріабельних повторів.

Як відомо, ризик розвитку серцево-судинних захворювань поряд з багатьма іншими факторами значною мірою зумовлюється особливостями генетичної конституції [1]. Отже, дотримуючись загальних уявлень про етіологію і патогенез ішемічної хвороби серця (ІХС) можна припустити, що структуру спадкової схильності до неї складають, насамперед, гени, від експресії яких залежать процеси метаболізму і транспорту ліпідів [2]. Цілеспрямований пошук «генів-кандидатів» ІХС став можливим після впровадження методів молекулярної біології, які дозволяють досліджувати поліморфізм ДНК [3].

Встановлено, що ген аполіпопротеїду *B* (*apoB*) розташований на хромосомі 2 (2p23-p24) і містить 29 екзонів і 28 інтронів [4].

В окремих дослідженнях знайдені асоціації між частотою структурних варіантів гена *apoB*, зокрема для 3'-мінісателіту і поліморфних ділянок *HvaI* (екзон 26) і *EcoRI* (екзон 29), захворюваністю ІХС, рівнями ліпідів і *ApoB* у сироватці крові [5]. Проте є роботи, в яких встановлено лише зв'язок між поліморфізмом ДНК гена *apoB* з порушеннями ліпідного обміну, а не ризиком атеросклерозу [6].

Не меншу увагу дослідників привертає гіперваріабельний локус, розташований поблизу 3'-кінця гена *apoB* на відстані 100 нуклеотидних пар від сайту поліаденілування. Структуру цього локусу складають гіперваріабельні тандемні повтори розміром 14–16 нуклеотидних пар з високим вмістом аденіну і тиміну [7]. Алелі можуть включати від 25 до 52 таких послідовностей, які тандемно повторюються, при цьому, як правило, кожний на-

ступний алель відрізняється від попереднього на два повтори [8].

На жаль, досліджень, присвячених вивченню поліморфізму гіперваріабельного локусу гена *apoB* у відношенні до ІХС, не так багато. Тому метою даної роботи було вивчення можливого впливу поліморфізму 3'-гіперваріабельного локусу гена *apoB* на показники ліпідного обміну та клінічний перебіг коронарного атеросклерозу.

Матеріал і методи. Обстежено 74 хворих на ІХС (67 чоловіків і 7 жінок) у віці від 26 до 66 років, середній вік (42,1±1,9) років, які перебували на стаціонарному обстеженні і лікуванні в клініці Інституту терапії АМН України (м. Харків). Клінічними проявами ІХС у 70 (94,6 %) хворих була стабільна стенокардія напруження I–IV функціональних класів (ФК) і у 4 (5,4 %) — нестабільна (у одного вазоспастична і у трьох прогресуюча) стенокардія напруження. Діагноз ІХС встановлювали на підставі характерних скарг, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних й інструментальних методів дослідження (електрокардіографії, рентгенологічного обстеження органів грудної клітини, ехокардіографії, велоергометрії, при необхідності — гіпервентиляційної і дипіридамової проб). 35 (46,7 %) хворих в анамнезі перенесли інфаркт міокарда з давністю післяінфарктного кардіосклерозу не менш ніж 1 рік до теперішнього дослідження. Гіпертонічна хвороба II стадії діагностована у 14 (18,7 %) осіб, III стадії — у 24 (32,0 %). Серцева недостатність I стадії виявлена у 20 (26,7 %) обстежених, ІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка — у 37 (49,3 %) хворих.

Проби крові для аналізу ліпідів брали із літкової вени натще (через 12 год після останнього приймання їжі) уранці. Визначення рівней загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) проводили ферментативним методом на автоаналізаторі. Вміст холестерину в ліпопротеїдах низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Т. W. Friedewald [9] $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/5)$.

Вміст холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) складав 1/5 від концентрації ТГ.

Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А. Н. Климова [10] $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$.

Фенотип дисліпопротеїдемії (ДЛП) визначали за класифікацією D. S. Fredrickson [11]. Концентрації аполіпопротеїдів (АпоАІ, АпоВ) у сироватці крові визначали твердофазним імуноферментним методом.

ДНК виділяли із лейкоцитів цільної крові методом фенольно-хлороформної екстракції [12]. Копії досліджуваних ділянок гена отримували шляхом полімеразної ланцюгової реакції з використанням термоциклера «Биоком» (Москва) і реактивів фірми Fermentas (Вільнюс). Для визначення точкової мутації застосовувався рестрикційний аналіз з рестриктазою ХваІ. Ідентифікація ампліфікаторів і рестриктів була проведена електрофорезом в 2%-му агарозному гелі. В якості маркера довжин фрагментів використана ДНК фага $\lambda/\text{Eco47}$. Відсутність сайту рестрикції ХваІ позначали алелем Х1, а його наявність — алелем Х2. Всі обстежені в залежності від сполучення в них цих алелей були генотиповані як Х1Х1, Х1Х2 та Х2Х2.

Аналіз поліморфізму гіперваріабельного локусу гена апоВ здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції синтезу ДНК, використовували олігонуклеотидні праймери, описані в роботі [7]. Ампліфікацію проводили за прописом [13]. Алелі позначали згідно з класифікацією E. Ludwig [14]. В залежності від кількості повторів відрізняли наступні алелі: при кількості повторів менш ніж 34 — НВЕ<34, при кількості повторів 34–36 — НВЕ 34–36 і при кількості тандемних повторів більш ніж 36 — НВЕ>36.

Математична обробка даних проводилась за допомогою комп'ютерної програми «Statistica». Достовірність різниць між середніми величинами оцінювалась за допомогою критерію t Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що генотип Х1Х1 мали 23 (31,1 %) пацієнти з ІХС, причому у 12 з них (52,2 %) відмічалось сполучення генотипу Х1Х1 з поліморфіз-

мом 3'-гіперваріабельного локусу: НВЕ<34 — у 3 хворих, НВЕ 34–36 — у 7 і НВЕ>36 — у 2. Генотип Х1Х2 виявлено у 37 (50 %) хворих коронарним атеросклерозом, із них у 28 (75,7 %) — у сполученні з 3'-НВЕ-поліморфізмом: НВЕ<34 мали 3 пацієнта, НВЕ-34–36 — 18 і НВЕ>36 — 7. Рідше серед хворих на ІХС зустрічався генотип Х2Х2 — у 14 (18,9 %) обстежених. У 10 (71,4 %) із них він сполучався з 3'-НВЕ-поліморфізмом: кількість повторів менш ніж 34 знайдено у однієї хворої, 34–36 повторів — у 6 хворих і більш ніж 36 повторів — у 3.

Відомо, що поліморфізм рестрикційних фрагментів по їх довжині, який виявляється при обробці ферментом ХваІ, є результатом «німої» мутації, що не призводить до змін амінокислотної послідовності в молекулі АпоВ. Однак наявність ділянки рестрикції в гені апоВ за рестриктазою ХваІ асоціює з гіперхолестеринемією (ГХС) [15].

За нашими даними, з 11 пацієнтів, у яких генотип Х1Х1 не сполучався з 3'-НВЕ-поліморфізмом, ГХС знайдена у 5 (45,4 %). Наявність в генотипі сайту рестрикції ХваІ (алель Х2) сприяла підвищенню частоти ГХС: із 13 хворих на ІХС з генотипами Х1Х2 (n=9) і Х2Х2 (n=4) ГХС виявлена у 8 (61,5 %). Причому ступінь вираженості ГХС був вище у пацієнтів, які мали в генотипі алель Х2, у порівнянні з гомозиготами за алелем Х1 (різниця не вірогідна).

З урахуванням того факту, що мутація гена апоВ, яка зумовлює ХваІ-поліморфізм, не змінює структури амінокислот у молекулі апобілка, ГХС слід пов'язувати з якоюсь іншою мутацією, що супроводжує ХваІ-поліморфізм і порушує ліпідний обмін [16].

Оскільки в обстежених пацієнтів ХваІ-поліморфізм сполучався з поліморфізмом 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ, досліджували можливий вплив останнього на показники ліпідного обміну.

При аналізі взаємозв'язку кількості повторів з рівнями ліпідів сироватки крові встановлено, що при кількості повторів менш ніж 34 у 7 пацієнтів мала місце гіпоальфахолестеринемія (ГАХС), яка сполучалась з ГХС. При кількості повторів 34–36, яку виявили у 31 хворого, діагностована ГХС, що була найбільш вираженою у 6 пацієнтів з генотипом Х2Х2, НВЕ 34–36. При кількості повторів більш ніж 36, яку виявили у 12 хворих на ІХС, посилювалось ГХС, що пояснювалось 3'-НВЕ-поліморфізмом. Про це свідчать результати порівняння таких показників ліпідного обміну, як ЗХС і ХС ЛПНЩ, між групами хворих з наступними генотипами: Х1Х1, НВЕ>36 і Х1Х1 (p<0,05); Х1Х2, НВЕ>36 і Х1Х2 (p<0,01); Х2Х2, НВЕ>36 і Х2Х2 (p<0,01). Більш того, у пацієнтів з генотипом Х1Х2, НВЕ>36 вира-

жена ГХС сполучалась з ГАХС. У цьому випадку вплив алеля Х2 в гетерозиготному стані на рівень ХС ЛПВЩ був мінімальним — ХС ЛПВЩ (41,9±1,6) мг/дл при генотипі Х1Х2 проти (39,6±1,4) мг/дл при генотипі Х1Х2, НВЕ>36; $p>0,05$.

Отримані дані дозволяють припустити вплив поліморфізму 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ на показники ліпідного обміну. Причому разом зі збільшенням кількості повторів у 3'-гіперваріабельній ділянці гена апоВ вираженість ГХС зростає незалежно від наявності в генотипі ХваІ сайта.

Представляють інтерес дані про рівні апобілок АпоАІ і АпоВ у сироватці крові в залежності від ХваІ-поліморфізму і поліморфізму 3'-гіперваріабельної ділянки гена апоВ. Не виявлено вірогідних різниць у концентраціях АпоАІ, АпоВ та за величиною співвідношення АпоВ/АпоАІ між пацієнтами з генотипами Х1Х1, Х1Х2 і Х2Х2. Лише у хворих з генотипом Х2Х2 середній рівень АпоАІ був нижче нормальних значень — (100–120) мг/дл. При цьому зниження показника не відбивалось на ХС-акцепторних властивостях частинок ЛПВЩ — рівень ХС ЛПВЩ залишався нормальним — (41,5±2,7) мг/дл.

З урахуванням нормальних значень АпоАІ у сироватці крові натще, показників ліпідного обміну можна вважати, що 3'-НВЕ-поліморфізм суттєво не впливає на рівень показника, за винятком сполучення цього поліморфізму (НВЕ>36) з генотипом Х2Х2, коли спостерігалось суттєве зниження за абсолютною величиною рівня АпоАІ — (79,0±10,5) проти (91,0±11,2) мг/дл; $p>0,05$. Але це зниження не впливало негативно на ХС-акцепторні властивості ЛПВЩ. Не відмічено також впливу поліморфізму 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ на величину співвідношення АпоВ/АпоАІ. Не виявлено вірогідних різниць за концентрацією АпоВ між пацієнтами з генотипами Х1Х1 [(127,9±12,6) мг/дл] і Х1Х1, НВЕ<34 (137,7±15,4) мг/дл; $p>0,05$.

При одночасній наявності в генотипі сайта рестрикції ХваІ (алель Х2) і алеля НВЕ<34 простежувалась тенденція до зниження вмісту в сироватці крові АпоВ [(106,0±11,9) мг/дл] у порівнянні з генотипом Х1Х2 [(130,0±13,9) мг/дл; $p>0,05$].

У однієї пацієнтки з генотипом Х2Х2, НВЕ<34 відмічено незначне підвищення концентрації АпоВ у сироватці крові (129 мг/дл) у порівнянні з нормальними значеннями показника (70–120 мг/дл). У хворих на ІХС з числом тандемних повторів 34–36 при відсутності в генотипі алеля ХваІ рівень АпоВ [(93,5±5,6) мг/дл] був вірогідно нижче аналогічного показника [(127,9±12,6) мг/дл] пацієнтів з генотипом Х1Х1 ($p<0,05$).

Наявність гіперваріабельних повторів 34–36 у сполученні з алелем ХваІ в гетерозиготному стані характеризувалась нормальним рівнем АпоВ [(100,3±4,7) мг/дл] у порівнянні з підвищеним значенням показника у хворих з генотипом Х1Х2 — [(130,0±13,9) мг/дл; $p>0,05$].

При сполученні алеля ХваІ в гомозиготному стані з кількістю повторів 34–36 (генотип Х2Х2, НВЕ 34–36) концентрація АпоВ у сироватці крові [(125±9) мг/дл] вірогідно не відрізнялася від такої при генотипі Х2Х2 [(135,3±10,4) мг/дл; $p>0,05$].

Рівень АпоВ [(171,5±13,8) мг/дл] у пацієнтів з генотипом Х1Х1, НВЕ>36 ($n=2$) був максимальним у порівнянні з іншими генотипами. Вміст АпоВ у хворих з генотипом Х1Х1 [(127,9±12,6) мг/дл] був вірогідно нижче цього рівня, і якби не мала кількість спостережень ($n=2$), можна було б гадати про можливий вплив 3'-НВЕ-поліморфізму на детермінацію концентрації АпоВ у сироватці крові за умови відсутності в генотипі сайта рестрикції ХваІ. Але в даному випадку цього робити не можна.

Помірне підвищення рівня АпоВ у сироватці крові спостерігалось при сполученні алеля НВЕ>36 з присутністю в генотипі сайта рестрикції ХваІ в гетеро- або гомозиготному стані [(135,7±19,3) і (143±22,3) мг/дл відповідно]. Не знайдено вірогідних різниць ($p>0,05$) між цими показниками і концентраціями АпоВ у хворих з генотипами Х1Х2 [(130,0±13,9) мг/дл] і Х2Х2 [(135,3±10,4) мг/дл].

Отже, на підставі отриманих даних можна припустити, що гомозиготність за сайтом рестрикції ХваІ при кількості повторів 34–36 визначає незначне підвищення концентрації АпоВ у сироватці крові. Помірне підвищення рівня АпоВ у сироватці крові пацієнтів з ІХС, можливо, детермінується сполученням 3'-НВЕ-поліморфізму з числом повторів більш ніж 36 з алелем ХваІ в гетеро- і гомозиготному стані.

Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження [17], у якому встановлена тенденція до збільшення середніх концентрацій АпоВ для генотипів, що включають алель 36, у порівнянні з генотипами, які містять алель 34. Встановлено також, що при ІХС декілька частіше зустрічаються алелі з числом повторів більш ніж 36 і спостерігається асоціація цих «довгих» алелів з порівняно більш високими концентраціями ЗХС і АпоВ [18]. Асоціації з рівнями ліпідів і аполіпропротеїдів сироватки крові були знайдені для локусів, які розташовані в 3'-частині гена апоВ (3'-мінісателіт, ХваІ-, ЕсоRІ-ділянки, які належать до екзонів 26 і 29) [19]. Припускають, що в основі знайдених асоціацій може лежати феномен зчеплен-

на алелів апоВ з мутаціями, які опосередкують зміни в рецепторозв'язуючому домені цього білка (кодується екзоном 26) і які можуть привести до порушень метаболізму АпоВ [20].

Виходячи з того, що для різних алелів 3'-гіперваріабельного локусу простежуються схожі асоціації з фенотипічними особливостями, припускають, що його поліморфізм може впливати на експресію мРНК апоВ і, можливо, що «більш довгі» алелі сприяють більшій стабільності мРНК апоВ і, отже, підтриманню більш високої концентрації АпоВ у крові [21]. Обговорюється можливість зчеплення алелів 3'-мінісателіту гена апоВ з якимось функціонально важливими неідентифікованими мутаціями гена апоВ [22].

Вивчено можливий вплив поліморфізму 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ на клінічний перебіг ІХС.

Захворювання відрізнялось стабільним перебігом у пацієнтів з генотипами Х1Х1 (n=11) і Х2Х2 (n=4). Післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі мали 9 із 15 хворих: 7 — з генотипом Х1Х1 і 2 — з генотипом Х2Х2. У гетерозигот за сайтом ХваІ (генотип Х1Х2, n=9) післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі знайдено у 2 пацієнтів, і у 2 хворих захворювання характеризувалось нестабільним перебігом. У цілому частота післяінфарктного кардіосклерозу у хворих без поліморфізму 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ складала 45,8 % (11 із 24 пацієнтів).

При вивченні впливу поліморфізму 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ на клінічний перебіг ІХС встановлено, що при кількості тандемних повторів менш ніж 34 захворювання характеризуються стабільним перебігом з перевагою ІІ ФК коронарної недостатності (57,1 %) над ІІІ ФК (42,8 %) незалежно від наявності в генотипі сайту рестрикції ХваІ. Частота випадків післяінфарктного кардіосклерозу в групі хворих з числом тандемних повторів менш ніж 34 була нижче в порівнянні з групою пацієнтів без 3'-HVE-поліморфізму (42,8 і 45,8 % відповідно).

Оцінити вплив алеля ХваІ при кількості тандемних повторів менш ніж 34 на частоту післяінфарктного кардіосклерозу було неможливо із-за малої кількості спостережень в групах хворих зі сполученням алелів ХваІ і HVE<34.

При наявності в генотипі алеля HVE 34–36 у обстежених хворих переважав ІІІ ФК коронарної недостатності — 38,7 % (12 із 31 пацієнта). Частота ІІ ФК складала 19,3 % (6 із 31), І ФК — 32,2 % (10 із 31). ІV ФК стенокардії напруження був виявлений у 2 (6,4 %) пацієнтів. Післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі мали 14 (45,2 %) пацієнтів.

У пацієнтів з генотипом Х1Х1, HVE 34–36 частота післяінфарктного кардіосклерозу

була 57,1 % (4 із 7 хворих) проти 63,6 % (7 із 11) при генотипі Х1Х1. При генотипі Х1Х2, HVE 34–36 післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі мали 8 із 18 пацієнтів (44,4 %) у порівнянні з 2 із 9 (22,2 %) при генотипі Х1Х2. При генотипі Х2Х2, HVE 34–36 (n=6) післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі був відсутнім. Порівнювати групи пацієнтів з генотипами Х2Х2, HVE>36 і Х2Х2 за ознакою, що вивчається, було недоцільним внаслідок малої кількості спостережень (n=3 і n=4 відповідно).

В групі пацієнтів з числом тандемних повторів більш ніж 36 (n=12) переважав ІІІ ФК стенокардії напруження — 41,7 % (5 із 12 хворих) у порівнянні з І ФК — 25 % (3 із 12 пацієнтів) і ІІ ФК — 16,7 % (2 із 12 хворих). Шість із 12 пацієнтів цієї групи перенесли в анамнезі інфаркт міокарда. Причому ІІІ ФК стенокардії напруження і післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі мали пацієнти, у яких кількість гіперваріабельних повторів більш ніж 36 сполучалась з наявністю в генотипі алеля ХваІ (генотипи Х1Х2, HVE>36 і Х2Х2, HVE>36).

Внаслідок малої кількості хворих з генотипом Х1Х1, HVE>36 (n=2) оцінку впливу відсутності в генотипі ХваІ сайту при кількості повторів, що перевищує 36, на клінічний перебіг ІХС не проводили.

Отже, отримані дані дозволяють припустити, що поліморфізм 3'-гіперваріабельної ділянки гена апоВ, можливо, впливає на схильність до інфаркту міокарда у пацієнтів з ІХС. Алель HVE<34 можна віднести до «сприятливих» по відношенню до клінічного перебігу ІХС, про що свідчать більш легкий функціональний клас коронарної недостатності (ІІ ФК переважає над ІІІ ФК) і менша частота післяінфарктного кардіосклерозу в анамнезі. Наявність в генотипі алелів з більшим числом повторів HVE 34–36 і HVE>36 супроводжується посиленням коронарної недостатності і збільшенням частоти випадків інфаркту міокарда в анамнезі.

Якщо звернутися до даних літератури, то опубліковані дослідження щодо цієї проблеми можна розподілити на ті, в яких показана і визначена роль поліморфізму 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ у спадковій схильності до ІХС і в яких не знайдено жодних асоціацій з ризиком розвитку ІХС та її ускладнень за даним локусом.

У контексті результатів, які обговорюються, відмітимо, що алель 34 є маркером низького ризику ІХС [19]. «Більш довгі» алелі 3'-гіперваріабельного локусу гена апоВ маркують підвищений ризик розвитку ІХС та її ускладнень [23, 24]. Так, показано, що при ІХС декілька частіше зустрічаються алелі з числом

повторів 38, 44, 46, 48 [18]. Реалізація спадкової схильності до ІХС та її ускладнень при наявності в генотипі алелів, які містять 38, 44, 46, 48 елементів у 3'-гіперваріабельній ділянці гена апоВ, можливо здійснюється через порушення ліпідного обміну і, зокрема, через ГХС і підвищення концентрації АпоВ у сироватці крові [16]. Таким чином, результати ряду публікацій свідчать на користь впливу поліморфізму 3'-гіперваріабельної ділянки гена апоВ на ризик розвитку ІХС та її ускладнень, а також на ліпідний спектр сироватки крові.

Висновки

1. Зі збільшенням кількості повторів у 3'-гіперваріабельній ділянці гена апоВ вираженість гіперхолестеринемії зростає незалежно від наявності в генотипі ХваІ сайту.

Список літератури

1. Winkelmann B.R., Hager J., Kraus W.E. et al. Genetics of coronary heart disease: Current knowledge and research principles. *Am. Heart J.* 2000; 140 (4): S11–S26.
2. Hwang D.M. A genome based resource of molecular cardiovascular medicine. *Circulation* 1997; 96: 4146–4203.
3. Gambaro G., Anglani F., d'Angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000; 355: 308–311.
4. Чернышов В.А., Целуйко В.И. Регуляция экспрессии аполипопротеинов. *Цитология и генетика* 1991; 25 (5): 65–74.
5. Cambien F., Poirier O., Mallet C. et al. Coronary heart disease and genetics: an epidemiologist's view. *Mol. Med. Today* 1997; 1: 197–203.
6. Turner P.R., Talmud P.J., Visvikis S. et al. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene are associated with altered plasma lipoprotein concentrations but not with perceived risk of cardiovascular disease: European Atherosclerosis Research Study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 221–234.
7. Friedl W., Ludwig E., Paulweber B. et al. Hypervariability in a minisatellite 3' of the apo B gene in patients with the coronary heart disease compared normal controls. *Lipid Res.* 1990; 31: 659–665.
8. Ludwig E.H., Blackhart B.D., Pierotti V.R. et al. DNA sequence of the human apo B gene. *DNA* 1987; 6: 363–372.
9. Friedewald T.W., 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.
10. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. Л.: Медицина, 1984. 168 с.
11. Fredrickson D.S., Lee R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31 (3): 321–327.
12. Mathew C. The isolation of molecular weight eucariotic DNA. *Methods in molecular biology*. Ed. J. Walker. New York–London: Human Press 1984; 2: 31–34.
13. Хуснутдинова Э.К., Худиатова И.М., Галеева А.Р. и др. Анализ полиморфизма гиперваріабельного локуса гена аполипопротеина В в популяциях народов Волго-Уральского региона. *Генетика* 1996; 32: 1255–1258.
14. Ludwig E., Freedle W., McCarthy B. High-resolution analysis of a hypervariable region in the human apolipoprotein B gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1989; 45: 458–464.
15. Никонова А.Л., Погода Т.В., Метельская В.А. и др. Наследственный дефект аполипопротеина В-100 как причина гиперхолестеринемии при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1994; (2): 98–103.
16. Целуйко В.И. Генетичні основи порушень ліпідного обміну при атеросклерозі. *Цитология і генетика* 1996; 30 (2): 74–82.
17. Погода Т.В., Никонова А.Л., Колосова Т.В. и др. Аллельные варианты генов аполипопротеинов В и СІІ у больных ишемической болезнью сердца и у здоровых лиц из московской популяции. *Генетика* 1995; 31: 1001–1009.
18. Шевцов С.П., Кучинский А.П., Дзеранова Н.Я. и др. Анализ ДНК-полиморфизмов генов аполипопротеинов апоВ и апоСІІІ у больных инфарктом миокарда. *Молекул. генетика* 1994; 3: 33–36.
19. Evans A.E., Zhang W., Moreel J.F. et al. Polymorphisms of the apolipoprotein B and E genes and their relationship to plasma lipid variables in healthy Chinese men. *Hum. Genet.* 1993; 92: 191–197.
20. Tikkanen J., Helio T. Genetic variants of apolipoprotein B: relation to serum lipids and coronary artery disease among the Finns. *Ann. Med.* 1992; 24: 357–361.

21. Marz W., Ruzicka V., Fisher E. et al. Typing of 3' hypervariable region of the apolipoprotein B gene: approaches, pitfalls and applications. *Electrophoresis* 1993; 31: 169–173.
22. Deka R., Chakraborty R., De Croo S. et al. Characteristic of polymorphism at a VNTR locus 3' to the apolipoprotein B gene in five human populations. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 51: 1325–1333.
23. Hegele R.A., Huang L.S., Herbert P.N. et al. Apo B gene polymorphism associated with myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1509–1515.
24. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Пушкарева А.Э. и др. Исследование полиморфизма 3'-мисателлита гена аполипопротеина В у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 1999; 10: 46–51.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА 3'-ГИПЕРВАРИАБЕЛЬНОГО ЛОКУСА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИДА В НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.А. Чернышов

Обследованы 74 пациента в возрасте от 26 до 66 лет с ИБС и дислиппротеидемией. Генотип обследованных лиц характеризовался присутствием или отсутствием в генотипе сайта рестрикции XbaI или его сочетанием с полиморфными аллелями 3'-гипервариабельного локуса гена apoB, содержащими менее 34, 34–36 и более 36 tandemных повторов. Аллели с числом гипервариабельных повторов более 36 влияют на выраженность гиперхолестеринемии независимо от XbaI сайта и вносят вклад в умеренное повышение сывороточной концентрации аполипопротеида В при наличии в генотипе XbaI сайта. Наличие в генотипе аллелей с числом повторов 34–36 и более 36 сопровождается усугублением коронарной недостаточности и увеличением частоты случаев инфаркта миокарда в анамнезе пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислиппротеидемия, полиморфизм по длине гипервариабельных повторов.

INFLUENCE OF 3'-HYPERVARIABLE LOCUS OF APOLIPOPROTEIN B GENE ON LIPID PROFILE AND CLINICAL COURSE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

V.A. Chernyshov

74 patients aged 26 to 66 years old with ischemic heart disease and dyslipoproteidemia were examined. The genotype of examined persons was characterized by presence or absence of XbaI restriction site or by its combination with polymorphic alleles of apoB gene in 3'-hypervariable locus contained less than 34, 34–36 and more than 36 tandem nucleotide repeats. Alleles numbered more than 36 hypervariable elements influence on hypercholesteolemia degree independently of XbaI restriction site and make a contribution to a moderate elevation of apolipoprotein B serum concentration in the presence of XbaI site. The presence in genotype some alleles numbered 34–36 and more than 36 hypervariable elements is accompanied by aggravation of coronary deficiency and an increase in myocardial infarction frequency in patient history.

Key words: ischemic heart disease, dyslipoproteidemia, hypervariable elements length polymorphism.

СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

И.А. Григорова, С.С. Дубовская

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены показатели липидного обмена и активность некоторых ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах, в сыворотке крови 60 больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта. Нарушение активности ферментов проявлялось преимущественно в ее повышении. Наибольшая активность ферментов выявлена у лиц с благоприятным исходом ишемического инсульта. Наблюдалось также стойкое нарушение показателей липидного обмена. Наиболее важное значение имеет снижение содержания в крови холестерина липопротеидов высокой плотности и увеличение коэффициента атерогенности. Очевидно, напряжение липидного обмена и повышение активности ферментов направлены на компенсацию и являются защитными механизмами организма. Изменения исследованных показателей зависели от тяжести течения и исхода заболевания. Обнаруженные изменения имеют важное диагностически-прогностическое значение в остром периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: *церебральный ишемический инсульт, липидный обмен, ферменты.*

Сосудистые заболевания головного мозга занимают одно из первых мест в структуре общей заболеваемости нервной системы и являются одной из ведущих причин временной нетрудоспособности, инвалидизации [1–4]. В Украине показатели смертности от мозговых инсультов в 2,5 раза превышают соответствующие показатели европейских стран [5]. Это в значительной степени связано с отрицательным влиянием факторов риска и недостаточным внедрением профилактических мероприятий.

Фремингемское эпидемиологическое исследование среди основных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения выделяет достоверно подтвержденные, или ведущие, и возможные. К подтвержденным факторам относят артериальную гипертензию, заболевания сердца (ИБС, нарушения ритма), а также транзиторные ишемические атаки. Важными факторами развития нарушений мозгового кровообращения считают сахарный диабет, высокий уровень фибриногена в плазме крови, острые и хронические инфекции [6]. Среди эндогенных факторов развития мозгового инсульта наиболее важными являются атеросклероз и артериальная гипертензия, чем и объясняется большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению механизмов атерогенеза и тромбоза [7, 8].

Все большее значение приобретает исследование различных видов обмена веществ при сосудистой патологии, вызванной атеросклерозом. В сложных нейрометаболических нарушениях, приводящих к развитию атеро-

склероза, одно из основных мест отводится нарушению липидного обмена. Большое значение придается изменению соотношения отдельных липидных веществ в крови. Однако дислипидемии часто изучались без учета корреляции с объемом и локализацией мозговой ишемии. Нарушения обмена липидов в большинстве доступных нам литературных источников рассматривают изолированно, без учета других, не менее важных факторов патогенеза — нарушений углеводного и белкового обмена. Поскольку обмен веществ в организме протекает как единый процесс, нарушение одного из его видов приводит к расстройству обмена в целом [9–12].

Нарушение мозгового кровообращения можно оценить как патологическое состояние, характеризующееся нарушением оксигенации нервной ткани с развитием каскада патофизиологических и патофизиологических перестроек и формированием участка инфаркта ткани мозга [13, 14]. Согласно клинико-биохимическим исследованиям [15] допускаются более ранние нарушения метаболизма и энергетического обмена, которые могут быть фактором декомпенсации организма и которые предшествуют выраженным гемодинамическим нарушениям. Поэтому возникновение энергетического дефицита обоснованно считают основным инициирующим событием в развитии ишемического процесса. Экспериментальным путем установлено, что при снижении уровня кровотока до первого критического уровня (55 мл на 100 г в 1 мин) развивается торможение синтеза белков. Второй критический уровень составляет 35 мл на 100 г в 1 мин, когда активизируются

анаэробные механизмы обмена веществ. Снижение кровотока до 20 мл на 100 г в 1 мин приводит к дестабилизации клеточных мембран и повышенному выбросу нейротрансмиттеров. Смерть клеток происходит при уровне 10 мл на 100 г в 1 мин. По морфологическому строению эти зоны неоднородны, в них выделяют центральную зону некроза и зону ишемической полутени (пенумбры) [14, 16].

Уменьшение доставки кислорода к тканям приводит к нарушению синтеза АТФ, прекращению обмена углеводов на анаэробный гликолиз, в результате образуется лактат, который является причиной нарушения кислотно-основного равновесия. В этих условиях включаются резервные источники макроэргических соединений в виде креатинфосфата, преобразующегося в АТФ при участии фермента креатинкиназы, и цитозольной АДФ [14, 17, 18].

Поскольку биохимические реакции протекают с участием ферментов, изучение их активности с учетом объема и локализации ишемического инсульта является актуальной задачей.

Целью данной работы явилось изучение показателей липидного обмена и активности некоторых ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах, в крови больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта.

Материал и методы. Нами было обследовано 60 больных с острым церебральным ишемическим инсультом в возрасте 35–85 лет в динамике заболевания — на 1, 7 и 20-е сутки. Среди обследованных было 39 мужчин и 21 женщина.

Методика обследования больных с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта включала диагностический клинико-неврологический анализ, электроэнцефалографическое, реоэнцефалографическое, эхоэнцефалографическое исследование, изучение структурно-функциональных нарушений головного мозга методом компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии; исследование мозговой гемодинамики с помощью ультразвуковой доплерографии. Обследования проводились с использованием рентгеновского компьютерного томографа СРТ 1010 и ядерно-магнитно-резонансного томографа «Образ 1» и СТ-МАХ.

Активность таких мембранозависимых ферментов, как креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП), и содержание показателей липидного обмена — общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов

высокой плотности (ХСЛПВП) в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «Screen master lab» фирмы «Hospitex Diagnostics». Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald [19]: $ХСЛПНП = ХС - (ХСЛПВП + ТГ/2,2)$, коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле А.Н. Климова [20]: $КА = (ХС - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$.

Все больные в зависимости от тяжести течения и исхода заболевания были разделены на 4 клинические группы: 1-я — больные в удовлетворительном состоянии (10 чел.); 2-я — в состоянии средней тяжести (28 чел.); 3-я — в тяжелом состоянии (17 чел.); 4-я — в крайне тяжелом состоянии (умершие), 5 чел.

Состояние больных оценивали по следующим критериям: степени нарушения сознания с использованием стандартных схем (шкала Глазго), состоянию витальных функций, очаговым неврологическим синдромом, менингеальным знакам, судорожному синдрому.

Результаты. Более выраженные нарушения сознания отмечались в тех случаях, когда причиной развившегося инсульта можно было считать артериальную гипертензию, и менее выраженные — при атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга.

Анализ структурных изменений в мозговой ткани при помощи компьютерной томографии и ядерно-магнитно-резонансной томографии показал, что тяжесть острого периода ишемического инсульта определяется в основном соотношением величины очага морфологического повреждения головного мозга и его локализации.

Было также отмечено, что наиболее важным экстрацеребральным фактором, влияющим на тяжесть состояния и восстановление нарушенных функций, является сопутствующая сердечная (инфаркт миокарда), легочная (пневмония, отек легких) патология и острая почечно-печеночная недостаточность.

Результаты биохимических тестов показали, что во все сроки исследования имеются разной степени изменения активности липидозависимых мембраносвязанных ферментов и показателей липидного обмена (рис. 1). Отмечали повышение активности ЛДГ на 46,4; 28,4 и 20,4 %; КФК на 108,1; 97,2 и 81,1 %; ЩФ на 36,9; 32,7 и 23,6 %; ГГТП на 31,8; 23,7 и 23,7 % на 1, 7 и 20-е сутки соответственно.

При анализе активности изучаемых ферментов в зависимости от степени тяжести заболевания и исхода ишемического инсульта было выявлено, что активность ЛДГ у больных с благоприятным течением заболевания была прямо пропорциональна степени тяжести заболевания во все сроки наблюдения.

У больных 4-й группы была отмечена самая низкая активность ЛДГ, что, очевидно, объясняется повышенным потреблением лактата в зоне ишемии и, возможно, увеличенной экстракцией из крови мозгом. Активность КФК была прямо пропорциональна тяжести заболевания в 1-е сутки у больных всех групп. Активность же ЩФ была обратно пропорциональной. Активность ГГТП в 1-е сутки больных всех групп была более высокой, чем в остальные сроки исследования (7-е и 20-е сутки).

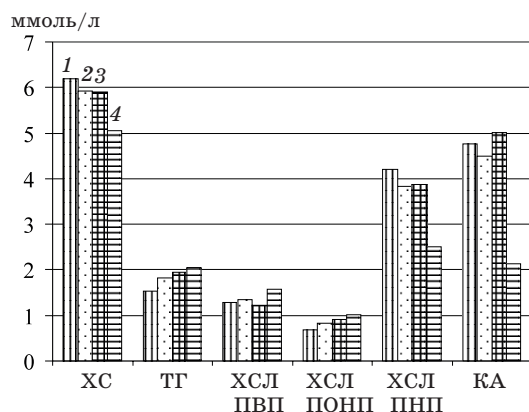


Рис. 1. Показатели липидного обмена в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта:

1 — в 1-е сут; 2 — на 7-е сут; 3 — на 20-е сут; 4 — контроль

Во все сроки исследования отмечается увеличение уровня ХС (на 19,9; 14,5 и 14,3 % соответственно), ХСЛПНП (на 67,3; 52,6 и 51,4 %) , КА (на 123,5; 110,8 и 135,7 %) при одновременном уменьшении содержания ТГ (на 25,1; 10,3 и 4,9 %) и ХСЛПВП (на 18,3; 15,2 и 22,1 %), рис. 2.

Выявлена как гипо-, так и гиперлипопротеидемия (ЛП) с преобладанием гипер-ЛП IIa и IIb типов, являющихся наиболее атерогенными. При этом гипоЛП непостоянны и способны впоследствии переходить в гиперЛП. Оче-

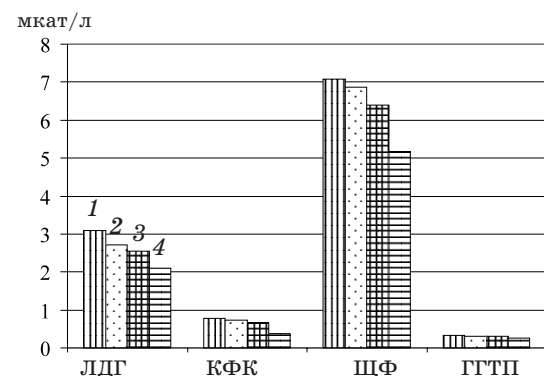


Рис. 2. Активность ферментов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта:

1 — в 1-е сут; 2 — на 7-е сут; 3 — на 20-е сут; 4 — контроль

видно, гипоЛП связана с образованием дефектных частиц ЛП, повышенной их элиминацией и нарушением катаболических процессов.

При изучении динамики показателей липидного обмена в зависимости от тяжести течения заболевания и исхода ишемического инсульта было отмечено, что в 1-й день заболевания гиперхолестеринемия наиболее высокая у больных 3-й и 4-й групп. У больных с благоприятным исходом заболевания уровень ХСЛПНП прямо пропорционален тяжести заболевания, а ХСЛПВП — обратно пропорционален.

При анализе КА была выявлена прямо пропорциональная зависимость между тяжестью заболевания и исходом ишемического инсульта, а также его наибольшее отклонение от нормальных показателей. В связи с этим можно сделать вывод о том, что КА является одним из наиболее важных диагностически-прогностических критериев нарушения липидного обмена.

Выводы

1. В остром периоде ишемического инсульта происходит нарушение активности мембранозависимых ферментов крови, преимущественно повышение, в большей степени касающееся КФК и в меньшей — ЛДГ, ЩФ, ГГТП. Оно зависит от степени тяжести и исхода заболевания. Наибольшая активность ферментов наблюдается у лиц с благоприятным исходом ишемического инсульта. У больных в крайне тяжелом состоянии показатели ферментативной активности были самыми низкими. Это дает основание предполагать, что активность ферментов, участвующих в энергетическом обмене, является компенсаторной реакцией организма.

2. В остром периоде церебрального ишемического инсульта наблюдается стойкое нарушение показателей липидного обмена в крови. Важное диагностически-прогностическое значение имеет снижение содержания ХСЛПВП (на 18,3; 15,2 и 22,1 % на 1, 7 и 20-е сутки соответственно) и увеличение КА (на 123,5; 110,8 и 135,7 %), которые зависят от тяжести течения и исхода заболевания. Очевидно, напряжение липидного обмена у больных с ишемическим инсультом направлено на компенсацию и является одним из защитных механизмов организма.

3. Анализ полученных данных состояния ферментативной активности и липидного обмена дает возможность для обоснованного использования антикоагулянтов (клексан, фраксипарин), антиоксидантов (витамины Е, С, эспа-липон, берлитион), мембраностабилизирующих (актовегин, инстенон, сермион) и нейропротекторных (луцетам) препаратов в адекватных дозах в комплексной патогенетической терапии.

Список литературы

1. Волошин П.В., Тайцлин В.И. К истории развития неврологической науки в Украине. Укр. вісник психоневрол. 1996; 4, 2 (9): 32–43.
2. Дубенко Е.Г., Григорова И.А., Морозова О.Г. Неврология на рубеже тысячелетий: достижения и перспектива. Врач. практика 2001; 1: 9–14.
3. Демченко В.Д. Вклад кафедры общей и детской неврологии ХИУВ в развитие Украинской неврологии. Укр. вісник психоневрол. 1996; 4, 2 (9): 54–57.
4. Верещакін Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 288 с.
5. Wityk R.J., Stern B.J. Ishemic stroke, today and tomorrow. Critical Care Medicine 1994; 22, 8: 1278–1293.
6. Вінчук С.М. Судинні захворювання нервової системи. К.: Наук. думка, 1999. 27 с.
7. Nicholson A.C., Hajjar D.P. Herpesvirus association with graft atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1998; 18: 339–348.
8. Vercelotti G. Infection agents that play a role in atherosclerosis and vasculopathies. Can. J. Cardiol. 1999; 15: 13B–15B.
9. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 410 с.
10. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз (патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение). Томск: STT, 1998. 655 с.
11. Дубенко Е.Г. Атеросклероз сосудов головного мозга (начальные формы). Харьков: Изд. ХГМУ, 1989. 168 с.
12. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. Л.: Медицина, 1983. 224 с.
13. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Некифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина 1999. 240 с.
14. Дамбинова С.А., Одинак М.М., Скулябин Д.И. и др. Лабораторные методы при эпилепсии и нарушениях мозгового кровообращения. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 1: 58–64.
15. Григорова И.А. Острый церебральный ишемический инсульт и плазменно-клеточные показатели липидного обмена. Укр. вісник психоневрол. 1996; 4, 2 (9): 276–280.
16. Гесев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии. Журн. неврол. и психиатр. 1999; 2: 65–69.
17. Dinglefine R., McBain C.J. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Eds. G.J. Siegel et al. Sch. Ed. New York, 1994; 17: 367–387.
18. Farooqui A.A., Naum S.E. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Eds. G.J. Siegel et al. Sch. Ed. New York, 1994; 42: 868–882.
19. Freedewald W.T., Lewy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18: 449–502.
20. Климов А.Н. Липопротеиды плазмы крови. Липиды. Структура, биосинтез, превращение и функции. М.: Медицина, 1997: 57–80.

СТАН ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

І.А. Григорова, С.С. Дубівська

Вивчено стан плазмових показників ліпідного обміну і активність деяких ферментів, які беруть участь у окисно-відновних процесах, у 60 хворих у гострому періоді церебрального ішемічного інсульту. Порушення активності плазмових ферментів виявлялось переважно у її підвищенні. Найбільша активність ферментів виявлена в осіб зі сприятливим виходом ішемічного інсульту. Спостерігалось також стійке порушення плазмових показників ліпідного обміну. Найбільш важливе значення має зниження в крові холестерину ліпопротеїдів високої щільності та збільшення коефіцієнта атерогенності. Очевидно, напруження ліпідного обміну та збільшення активності ферментів спрямовані на компенсацію та є захисними механізмами організму. Зміни показників, які визначаються, залежать від перебігу та виходу захворювання. Виявлені зміни мають важливе діагностично-прогностичне значення в гострому періоді ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ліпідний обмін, ферменти.

THE CONDITION OF ENZYMATIC ACTIVITY AND LIPID METABOLISM INDEXES IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

I.A. Grigороva, S.S. Dubovskaya

The condition of the blood lipid metabolism indexes and activity of some enzymes, which participate in oxidation — restoration metabolism, were studied in 60 patients with acute ischemic stroke. Atteration in enzymatic activity was manifested predominantly by its increase. The highest enzymatic activity was found in patient with a favourable outcome of the disease. The stable alteration of lipid metabolism indexes was observed too. The most significant are decrease in amount of cholesterol of lipoproteins of high density and increase in index of atherogenesis. The changes of these indexes depend on course and outcome of the disease. The found changes are important as diagnostic and prognostic criteria in patients with acute ischemic stroke.

Key words: ischemic insult, lipid metabolism, enzymes.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, Л.В. Потапова, О.П. Липко

Харьковский государственный медицинский университет

Установлено, что возникновение начальных стадий эндометриоза связано с нарушением местного иммунного гомеостаза. При прогрессировании процесса характер иммунных реакций имеет различия в зависимости от локализации. Изучение общего гормонального гомеостаза свидетельствует об общности нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, на локальном уровне (в гетеротопиях) имели место достоверные отличия в рецепторном аппарате в зависимости от локализации.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, патогенез, иммунный и гормональный гомеостаз.

Эндометриоз относится к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям и встречается с частотой 11–50 % [1].

Больные с различными формами эндометриоза страдают стойким болевым синдромом, нарушениями менструального цикла, подвергаются многократным лечебно-диагностическим воздействиям и оперативным вмешательствам, а выраженные тазовые боли и вегетативно-сосудистые нарушения заставляют большинство женщин обращаться ко многим специалистам, в том числе к психиатрам и психоневрологам.

Эндометриоз развивается только при наличии менструального цикла. При этом возможен ретроградный заброс менструальной крови и фрагментов эндометрия из матки в брюшную полость [1]. Доказана возможность инвазии клеток эндометрия по кровеносным и лимфатическим путям, а также через базальную мембрану в толщу миометрия (внутренний эндометриоз) [2, 3]. Для эндометриоза характерны инфильтративное прорастание в окружающие ткани, вплоть до прямой кишки и мочевого пузыря, возможность перемещения экстраперитонеального эндометрия (подобно метастазам) в отдаленные органы (легкие и т. д.). При этом сохраняются основные структурные и фенотипические компоненты эндометрия (железистый эпителий и строма) [3].

Эндометрий является гормонально-зависимой быстро обновляющейся тканью и несет в себе высокий пролиферативный потенциал. В то же время его эктопированные фрагменты приобретают иные свойства: не имеют (или имеют в небольшом количестве) прогестероновых рецепторов, очень долго (вплоть до глубокой менопаузы) сохраняют выживаемость и способность к распространению, резистентны к гормональной терапии. Клиническое течение эндометриоза столь агрессивно, что основным методом его лечения пока является хирургическое удаление органов [4].

У больных эндометриозом выявлены разнообразные нарушения в содержании гормонов в сыворотке крови и гормональных рецепторов в органах-мишенях [3, 5]. Их действие опосредовано через факторы роста, экспрессию генов, специфические белки, цитокины, нарушение соотношения процессов пролиферации [1]. Однако отсутствие четких представлений о механизмах развития болезни и концепции этиологии и патогенеза ставят перед исследователями задачи, решение которых требует поиска новых теоретических и практических подходов.

Целью данной работы явилось комплексное изучение механизмов патогенеза эндометриоза с учетом иммунных, гормональных изменений в организме женщины и в самих эндометриоидных гетеротопиях. В работе решались следующие задачи: изучение особенностей клинического течения различных форм генитального эндометриоза; определение особенностей иммунореактивности и показателей местного иммунного гомеостаза у больных различными формами генитального эндометриоза; изучение состояния общего и местного гормонального гомеостаза у больных эндометриозом в зависимости от формы и степени распространения эндометриоза.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 419 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, которые были разделены на 5 клинических групп. При оценке стадий эндометриоза в работе использована классификация А.Н. Стрижакова в дополнении Я.П. Сольского, П.Т. Лещинского [6]. Все наблюдения внутреннего эндометриоза были подразделены по клинической классификации Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН [1].

Первую клиническую группу (контрольную) составили 30 (7,2 %) практически здоровых фертильных женщин.

Во вторую клиническую группу вошли 160 (38,2 %) женщин с внутренним эндометриозом (аденомиозом), у 24 (15 %) из них обнаружена I степень распространения; у 72 (45,0 %) — II степень; у 33 (20,6 %) — III степень; у 31 (19,4 %) — IV степень.

В третьей клинической группе было 126 (30,1 %) больных эндометриозом яичников: у 28 (22,2 %) из них — I степени распространения; у 25 (19,8 %) — II степени; у 47 (37,3 %) — III степени и у 26 (20,6 %) — IV степени.

Четвертую клиническую группу составили 75 (17,9 %) больных ретроцервикальным эндометриозом: у 18 (24 %) — I степени распространения; у 20 (26,7 %) — II степени; у 21 (28 %) — III и у 16 (21,3 %) — IV степени.

Пятую клиническую группу составили 28 (6,7 %) больных «малыми» формами генитального эндометриоза.

Результаты и их обсуждение. Жалобы пациенток носили типичный характер. У 177 (45,5 %) больных преобладали разнообразные боли внизу живота и в пояснице: у 74 (46,3 %) больных внутренним эндометриозом, у 71 (56,3 %) — с эндометриозом яичников и у 32 (42,7 %) — с ретроцервикальным эндометриозом. 204 (52,4 %) пациентки предъявляли жалобы на болезненные менструации, из них чаще всего альгоменорея отмечалась у больных эндометриозом яичников — 83 (65,9 %) и больных внутренним эндометриозом — 74 (46,3 %); диспареуния беспокоила 77 (19,8 %) пациенток, из них наибольшая часть относилась к больным ретроцервикальным эндометриозом — 23 (30,7 %). Дисхезия отмечалась у 59 (15,2 %) больных, чаще с ретроцервикальным эндометриозом — у 16 (21,3 %). Анализ менструальной функции показал, что у 51 (32 %) больной внутренним и у 66 (29 %) больных наружными формами эндометриоза с момента менархе становление менструального цикла происходило от 6 мес до 2 лет, что свидетельствует о функциональной неполноценности различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы.

Частота перенесенных ранее детских инфекций у обследованных больных составила 72,6 %, острых респираторных заболеваний — 76,4 % и была одинаковой при различных клинических формах эндометриоза. Из перенесенных гинекологических заболеваний наиболее частыми были воспалительные процессы гениталий — у 372 (88,8 %) больных. Эти особенности общей заболеваемости свидетельствуют о том, что эндометриоз, вероятно, развивается у женщин с врожденными либо приобретенными изменениями в иммунном статусе.

Выявлены особенности иммунных реакций при начальных стадиях и прогрессировании процесса. Так, при изучении клеточного

и гуморального звена иммунитета у больных «малыми» формами эндометриоза и I–II степени его распространения было выявлено, что возникновение и развитие заболевания не связано с первичными нарушениями в общей иммунореактивности организма, а инвазия эндометриоидных гетеротопий определяется прежде всего нарушениями в местном иммунном и гормональном гомеостазе.

Проведенные исследования показали, что начальные этапы развития эндометриоидной болезни протекают в условиях их «иммунной невидимости» на фоне нормальной общей цитотоксичности НК-клеток и Т-лимфоцитов. Обнаруженная у больных «малыми» формами и эндометриозом I и II степени более низкая по сравнению с общей специфическая цитотоксичность НК-клеток (20,6–23,4 % при I степени; 40,0–41,4 % при II степени распространения) объясняется слабой экспрессией на ранних этапах развития эндометриоидной ткани специфических детерминант и их низкой антигенностью. Слабая генерация Т-цитотоксических лимфоцитов (реакция отрицательная при I степени и 17,2–20,9 % их общей цитотоксичности при II степени) указывает на низкую иммуногенность эндометриоидных гетеротопий.

При прогрессировании процесса (III–IV степень распространения в отличие от I–II степени) у больных происходит ослабление общей иммунореактивности организма и, в первую очередь, Т-звена иммунитета, существенное снижение общей и специфической цитотоксической активности киллерных клеток. В свою очередь, подавление этих функциональных звеньев иммунной системы снижает ее надзорную функцию и является дополнительным фактором, способствующим распространению эндометриоидного процесса.

Изучение характера иммунных реакций у больных эндометриозом III–IV степени выявило существенные различия в их течении в зависимости от локализации эндометриоидных очагов. Выраженная депрессия Т-звена иммунитета при внутреннем эндометриозе проявлялась в снижении содержания общих Т-лимфоцитов и их бласттрансформирующей способности в РБТ и иммунореактивности в СКЛ ($p < 0,05$). При внутреннем эндометриозе III и IV степени имело место снижение индекса CD4/CD8 клеток в основном за счет снижения количества Т-хелперов. При эндометриозе яичников и ретроцервикальном эндометриозе III–IV степени распространения, наоборот, соотношение CD4/CD8-клеток было повышено в основном за счет повышения количества Т-хелперов ($p < 0,05$) при несколько повышенном или нормальном содержании Т-цитотоксических клеток.

Изучение гуморального звена иммунитета показало, что у больных различными клиническими формами эндометриоза III и IV степени распространения наблюдается достоверное повышение в периферической крови содержания В-лимфоцитов, которое в наибольшей степени проявляется у больных внутренним эндометриозом ($p < 0,05$). Такую независимую от Т-лимфоцитов-хелперов стимуляцию В-лимфоцитов и выработку антигенспецифических к эндометриоидным детерминантам антител при внутреннем эндометриозе можно рассматривать как один из защитных иммунологических механизмов, направленных на выравнивание гомеостаза в матке. Однако подобная иммунологическая реакция имеет существенные недостатки, так как продуцируются антитела, принадлежащие только к одному классу — IgM. Постепенно пролиферативная и секреторная способность В-лимфоцитов истощается, а переключение синтеза IgM на синтез IgG без полноценного Т-хелперного звена невозможно [7]. В результате не происходит формирования «иммунологической памяти» и дальнейшего иммунологического ответа, направленного на элиминацию эндометриоидных очагов. Этим в определенной мере объясняется более длительный, персистирующий и плохо поддающийся медикаментозной коррекции характер заболевания при внутреннем эндометриозе по сравнению с наружными формами.

Анализ лимфокинпродуцирующей способности лимфоцитов показал, что больные «малыми» формами, наружным и внутренним эндометриозом I–II степени не проявляют какой-либо дефектности по сравнению со здоровыми женщинами в секреции ИНФ γ , ФНО α , которые, как известно, обладают ингибирующей и цитотоксической активностью в отношении опухолевых и чужеродных клеток [8].

При III–IV степени эндометриоза, в отличие от I–II степени, отмечен дисбаланс в выработке основных регуляторных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО α), приводящий к дисрегуляции иммунных реакций. Так, при эндометриозе яичников и ретроцервикальном эндометриозе по сравнению с внутренним эндометриозом имело место достоверное повышение спонтанной продукции ИЛ-1 β и ФНО α ($p < 0,05$) и положительная тенденция к повышению индуцированной продукции ИЛ-1 β . При внутреннем эндометриозе по сравнению с наружными формами отмечено достоверное снижение спонтанной и положительной тенденции к снижению индуцированной продукции ИЛ-2. Повышение индуцированной продукции ИЛ-1 β , более выраженное при наружных формах эндометриоза по сравнению с внутренним, свидетельствует о более существ-

венном ингибировании роста стромальных клеток эндометрия, которое, как известно, напрямую связано с продукцией ИЛ-1 β [9].

Таким образом, проведенные исследования показали, что нарушения в общем иммунитете у больных различными клиническими формами эндометриоза III–IV степени носят вторичный характер и связаны в первую очередь с низкой антигенностью эндометриоидных гетеротопий, особенно при локализации их в матке. Этим, вероятно, объясняются различия в характере защитных иммунологических процессов при наружном и внутреннем эндометриозе.

Изучение местного иммунитета показало, что при эндометриозе I–IV степени распространения местная реакция характеризуется повышением функциональной активности мононуклеарных клеток в перитонеальной полости, что свидетельствует о существенной роли макрофагального звена в развитии местных иммунных реакций.

Так, фагоцитарный индекс у больных эндометриозом яичников и ретроцервикальным эндометриозом превышает показатели контрольной группы в 1,8 и 1,9 раза при I–II степени и в 1,4 и 1,5 раза при III–IV степени ($p < 0,05$). У больных с внутренним эндометриозом этот показатель превышает норму в 1,15 раза ($p > 0,05$). При наружных формах эндометриоза мононуклеары перитонеальной жидкости продуцируют значительно большее количество активных форм кислорода ($p < 0,05$), чем клетки здоровых женщин.

Было также изучено состояние общего и местного гормонального гомеостаза у больных с эндометриозом различной локализации.

Анализ гонадотропных гормонов и половых стероидов в сыворотке крови больных эндометриозом различной локализации не выявил существенного различия в их содержании в зависимости от локализации эндометриоидных очагов ($p > 0,05$), что свидетельствует об общности нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе при данном заболевании, однако у всех больных отмечена гиперэстрогения ($p < 0,05$). Вместе с тем возникает вопрос: почему при идентичности нарушений общего гормонального гомеостаза развиваются различные формы генитального эндометриоза?

Установлено, что в эндометриоидных гетеротопиях при внутреннем эндометриозе отмечается повышение по сравнению с эндометрием здоровых женщин экспрессии эстрогеновых рецепторов [(68,2 \pm 2,2) — (72,9 \pm 2,7) при норме (62,0 \pm 3,8) фмоль/мг белка] и снижение прогестероновых [(80,2 \pm 11,8) — (82,6 \pm 10,3) при норме (110,0 \pm 16,5) фмоль/мг белка, $p < 0,05$].

Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометриоидных очагах

яичников достоверно не отличалась от таковой в эндометрии здоровых пациенток ($p > 0,05$). Достоверное уменьшение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при ретроцервикальном эндометриозе [(50,2±3,4) — (55,4±2,9) при норме (62,0±3,8) фмоль/мг белка и (73,3±11,6) — (83,6±12,3) при норме (110,0±16,5) фмоль/мг белка соответственно] свидетельствует о меньшей чувствительности эндометриоидных очагов указанной локализации к действию сывороточных гормонов. При «малых» формах эндометриоза в эндометриоидных очагах отмечено еще большее по сравнению с ретроцервикальным эндометриозом снижение экспрессии стероидных рецепторов.

Таким образом, выявленные нами достоверные отличия в местном гормональном гомеостазе при эндометриозе различной локализации в какой-то степени объясняют особенности его клинического течения и подходы к патогенетической терапии.

Выводы

1. Возникновение и развитие эндометриоза не связано с изначальной дефектностью в общей иммунореактивности организма, а развивающаяся на начальных стадиях эндометриоза местная иммуновоспалительная реакция, проявляющаяся в активации перитонеальных макрофагов, повышенной продукции

ими цитотоксических кислородных радикалов, в свою очередь, приводит к снижению резистентности окружающих тканей, к повышенной продукции провоспалительных цитокинов с развитием местного цитокинового дисбаланса и продукции факторов с ростостимулирующими свойствами, способствующих развитию эндометриоидных гетеротопий.

2. Нарушения в состоянии общего иммунитета у больных различными клиническими формами эндометриоза носят вторичный характер и имеют некоторые отличия в зависимости от локализации эндометриоидных очагов. При наружных формах эндометриоза наблюдается более существенная по сравнению с аденомиозом активация специфической цитотоксической активности Т-лимфоцитов и НК-клеток, что свидетельствует о большей иммуногенности очагов ретроцервикальной и яичниковой локализации по сравнению с очагами в матке. Защитные иммунологические реакции при аденомиозе связаны с В-клеточным звеном иммунитета и продукцией антител, представленных IgM.

3. Наличие достоверных различий в местном гормональном гомеостазе эндометриоидных гетеротопий в сравнении с неизменным эндометрием объясняет особенности клинического течения эндометриоза различной локализации.

Список литературы

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. М: Медицина, 1998. 320 с.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990. 240 с.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Значение лапароскопии в оценке степени тяжести и эффективности терапии перитонеального эндометриоза. Акуш. и гинекол. 1996; 3: 8–12.
5. Гестринон Т. Гормональная терапия эндометриоза. М., 1993: 65–72.
6. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение генитального эндометриоза: Метод. рекомендации; Под ред. Я.П. Сольского, П.Т. Лецинского, М.Л. Тараховского, Л.И. Иванюты и др. МЗ Украины. К., 1992. 15 с.
7. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.В. Караулова. М.: Мед. информ. агентство, 1999. 604 с.
8. Драннік Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія: Навчальний посібник. Одеса: Астропринт, 1999. 604 с.
9. Hammond M.G., Sung-Tack Oh., Anners J. et al. The effect of growth factors on the proliferation of human endometrial stromal cells in culture. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 1131–1138.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТИОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

В.І. Грищенко, М.О. Щербина, Л.В. Потапова, О.П. Липко

Встановлено, що виникнення початкових стадій ендометріозу пов'язане з порушенням місцевого імунного гомеостазу. Характер імунних реакцій має відмінності в залежності від локалізації процесу. Вивчення загального гормонального гомеостазу свідчить про спільність порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, на локальному рівні (в гетеротопіях) мали місце достовірні відмінності в рецепторному апараті в залежності від локалізації.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, патогенез, імунний і гормональний гомеостаз.

MODERN VIEW TO ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

V.I. Grishchenko, N.A. Shcherbina, L.V. Potapova, O.P. Lipko

The origin of endometriosis initial stages has been proved to be connected with the local immune homeostasis disturbance. The immune reaction nature differs depending upon endometriosis focus localization. With all the patients the study of general hormonal homeostasis testifies to the same disturbance in hypothalamo-hypophyseal-ovarian system; at local level (in heterotopia) in comparison with endometrium of healthy women trustworthy distinction in receptor system depending on localization took place.

Key words: genital endometriosis, pathogenesis, immune and hormonal homeostasis.

РЕАБИЛИТАЦИЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ

И.А. Тучкина

Харьковский государственный медицинский университет

Течение беременности и родов изучено у 287 подростков 13–18 лет. Установлено, что у 82 % из них выявлена экстрагенитальная патология. Осложнения гестационного процесса отмечены в 88 % случаев, родов — в 78–90 % в зависимости от характера экстрагенитальной патологии. Разработана и применена двухкомпонентная система этапных реабилитационных мероприятий с включением новых методов в диагностику и лечебный процесс. Применение системы способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности среди несовершеннолетних женщин.

Ключевые слова: реабилитация, подростковая беременность и роды, экстрагенитальная патология.

Сегодня в Украине качество репродуктивного здоровья женского населения, несмотря на применение современных диагностических и лечебных мероприятий, остается низким. В связи с этим возрастает необходимость совершенствования охраны репродуктивных функций женщины в более ранние периоды жизни [1].

Проблема сексуального и репродуктивного здоровья подростков ввиду малой изученности и чрезвычайной важности определена в 1998 г. в «Специальной программе научных работ, развития и научных экспериментов в воспроизводстве человека» ВОЗ как приоритетное направление. Серьезность проблемы нашла отражение в возрастании потока отечественных исследований, касающихся беременности у несовершеннолетних. Упор делается на акушерско-гинекологические и социально-гигиенические аспекты. Учитывается также неблагоприятное влияние экологии.

Прослеживается тенденция к индивидуализированному подходу во время ведения беременности и родов в группе несовершеннолетних. В ряде случаев делается оптимистичный вывод о корригируемости некоторых неблагоприятных факторов и возможности добиваться положительных исходов беременности как для юной матери, так и для новорожденного.

Ситуация социальной и экономической нестабильности в Украине способствует распространению ряда девиантных медико-социальных тенденций среди несовершеннолетних. Происходит снижение возраста начала половой жизни, увеличение сексуальной активности подростков, распространение вредных привычек среди молодежи. Это становится серьезной проблемой для специалистов, работающих в области охраны репродуктив-

ного здоровья подростков не только в нашей стране, но и во многих странах мира [2].

Беременность у юных женщин воспринимается как нежелательная и в большинстве случаев завершается искусственным абортom. Причем на фоне общего снижения числа абортов у женщин фертильного возраста существенного уменьшения числа абортов у несовершеннолетних не отмечается [1, 3].

Материнская и перинатальная смертность, по данным ВОЗ, заметно выше у несовершеннолетних, чем у женщин старше 18 лет. Беременность и роды у юных женщин в условиях их биологической, психологической и социальной незрелости имеют отличительные особенности. Они нередко протекают с осложнениями, сочетающимися с неотложными состояниями [4].

Целью данной работы было совершенствование акушерско-гинекологической помощи, оказываемой несовершеннолетним женщинам с экстрагенитальной патологией во время беременности и после родов.

Материал и методы. Под наблюдением было 287 несовершеннолетних беременных 13–18 лет, находившихся в отделении патологии беременности и родильном отделении областной клинической больницы г. Харькова — клинической базы кафедры акушерства и гинекологии № 2 ХГМУ.

Проводилось комплексное клиничко-лабораторное исследование, которое включало изучение анамнеза, характера менструальной функции, социального фона, на котором возникла и протекала беременность у несовершеннолетних (возраст полового дебюта, отношение к браку, к будущему ребенку, сведения о планировании данной беременности, контрацеп-

ции и др.). Оценивался акушерский и гинекологический статус, результаты лабораторных показателей (анализы крови, мочи, биохимические показатели). Применялось ультразвуковое сканирование органов малого таза (УЗС) с оценкой состояния фетоплацентарного комплекса на аппарате «Sonolier SL-450 Simmens» в масштабе реального времени. Проводилось доплерографическое исследование. Гормоны в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа при помощи стандартных отечественных и зарубежных наборов фирмы «Sea Ire Sorin» (Франция) и производства США. Изучали уровни пролактина, плацентарного лактогена, эстрадиола, эстриола, прогестерона, кортизола в сыворотке крови юных беременных.

Контрольную группу составили 32 здоровые беременные фертильного возраста. Все пациентки консультированы смежными специалистами с учетом состояния их соматического здоровья.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у 82 % несовершеннолетних беременность протекала на фоне экстрагенитальной патологии, которая осложнила ее течение.

Частота соматических заболеваний у обследованных пациенток значительно превышала таковую в контроле (84 против 52 %; $p < 0,05$). Наиболее часто отмечались сердечно-сосудистая патология, заболевания мочевыделительной системы, верхних дыхательных путей, гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, болезни нервной и эндокринной систем. У 77 % несовершеннолетних беременность протекала на фоне анемии (чаще I и II степени тяжести), причем у 60 % из них — в сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и других патологических состояний. У 38 % пациенток имелось два и более экстрагенитальных заболевания. Осложненное течение беременности у юных женщин выявлено в 88 % случаев. Чаще всего это была угроза прерывания беременности, гестозы, хроническая гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Причем, число ранних гестозов достоверно превысило этот показатель в контрольной группе (20 против 6 %; $p < 0,05$).

Признаки ФПН подтверждались ультразвуковым исследованием, при доплеровском картировании отмечалось выраженное изменение кровотока в сосудах пуповины плода.

Роды у юных также протекали с осложнениями — от 78 до 90 % — в зависимости от характера имеющихся экстрагенитальных заболеваний. Наиболее тяжелые осложнения отмечены при наличии хронической патологии мочевыделительной, сердечно-сосудистой, нервной (состояние после закрытой черепно-

мозговой травмы) систем. Чаще всего наблюдались акушерский травматизм, осложнения, связанные с узким тазом, несвоевременное отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности, кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде.

Изучение гормонального профиля организма несовершеннолетних женщин показало, что содержание основных гормонов у них и их взаимоотношения значительно отличаются от контрольных показателей. Выявлено снижение уровней прогестерона, плацентарного лактогена, эстрогенов.

С учетом полученных данных разработана двухкомпонентная поэтапная система реабилитации юных женщин с учетом их акушерско-гинекологического и соматического статуса во время беременности и после родов.

Первым компонентом в данной системе является оказание специализированной поэтапной помощи несовершеннолетним во время беременности и родов (рис. 1); вторым — применение поэтапной реабилитации у юных женщин в послеродовом периоде (рис. 2). В систему реабилитационных мероприятий первого и второго компонентов включается многоплановая медико-социальная помощь, которая должна оказываться юным женщинам на всех этапах комплексной реабилитации.

В процессе применения предложенной этапной реабилитации были разработаны и внедрены лечебные комплексы, включавшие следующие методы и методики.

При наличии экстрагенитальной патологии после всестороннего клинико-лабораторного обследования беременным и родильницам (по показаниям) назначалась адекватная патогенетическая терапия (антибактериальная, сосудистая, общеукрепляющая, общестимулирующая, дезинтоксикационная, сердечные препараты и др.). При наличии анемии разной степени выраженности применялся комплекс витаминотерапии «Прегнавит» в сочетании с препаратом «Тотема», содержащим в своем составе глюконат железа, медь и марганец, необходимые для синтеза гемоглобина и участия в антиоксидантной защите [4].

В лечебный комплекс коррекции патологического течения беременности у юных, проявляющегося гестозами I и II половины беременности, наряду с традиционным лечением, включена методика гипербарической оксигенации (ГБО) в стандартной барокамере. Применялся чистый кислород под давлением 50–100 кПа, при температуре +15, +25 °C и влажности 60–80 %. Процедуры продолжались 10–20 мин, ежедневно однократно, на протяжении 10–15 дней.

При наличии угрозы прерывания беременности на фоне прогестероновой недостаточно-

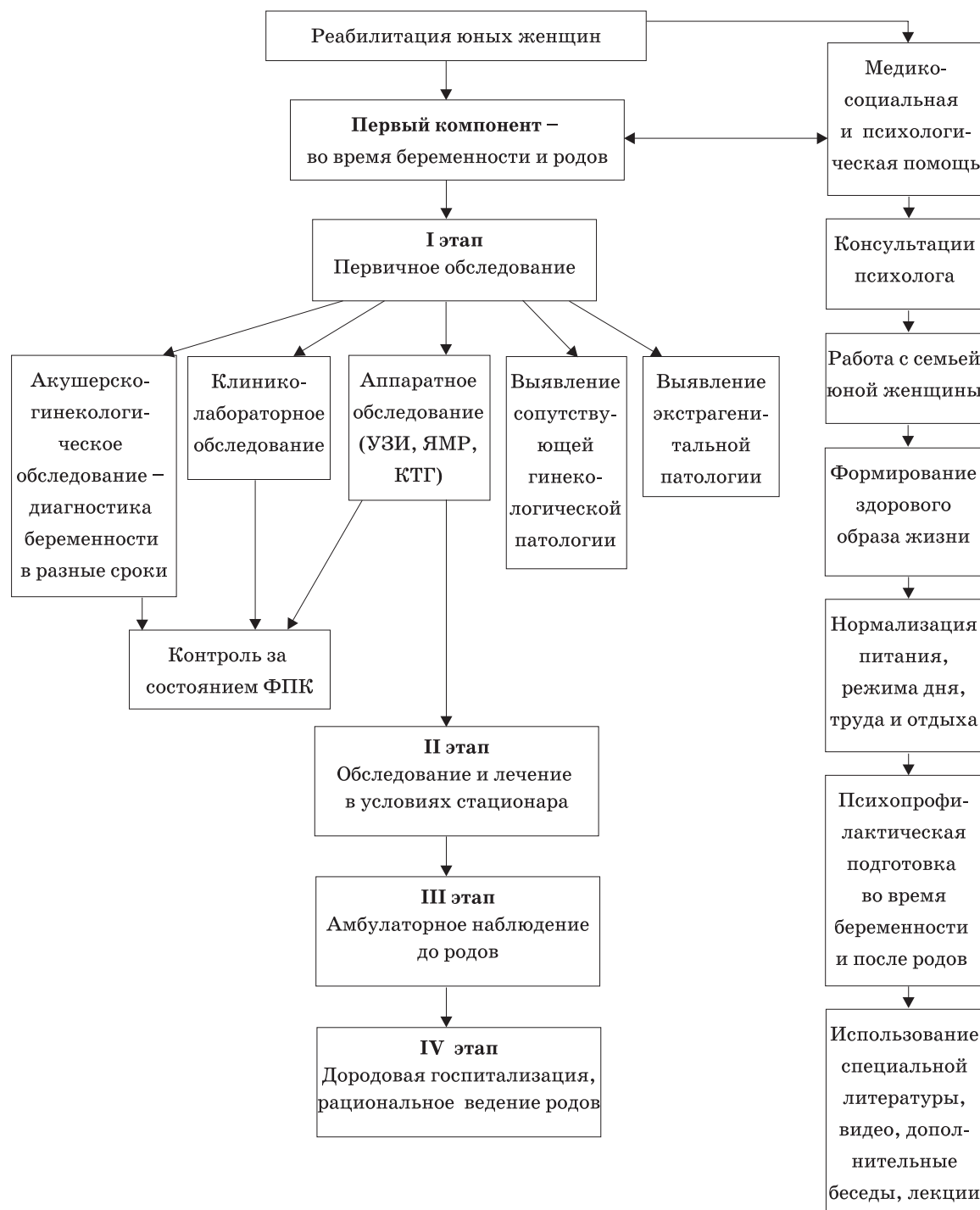


Рис. 1. Схема реабилитации несовершеннолетних беременных во время гестации и родов (первый компонент)

сти в лечебный комплекс наряду с ГБО включалось использование препарата «Дуфастон». Этот препарат представляется препаратом выбора, поскольку преимущество перед другими гестагенами заключается в его эффективности и безопасности, отсутствии вирилирующего воздействия на плод женского пола. Он не обладает свойствами анаболика и

минералокортикоида, не влияет на липиды крови, не нарушает углеводный обмен, характеризуется минимальными колебаниями концентрации в плазме крови, обладая при этом выраженным прогестагенным действием, в 10–30 раз превышающим действие прогестерона. Дуфастон назначался в дозе 40 мг одномоментно, затем по 10 мг каждые 8 часов до



Рис. 2. Схема реабилитации юных женщин в послеродовом периоде (второй компонент)

исчезновения клинических симптомов угрозы срыва беременности. Далее дозу снижали под контролем уровня прогестерона в крови до 10 мг в сутки и применяли до 20 недель, в ряде случаев до 30 недель беременности под контролем УЗС, до полного исчезновения ультразвуковых маркеров угрозы прерывания беременности.

В лечебном комплексе юным беременным также использовался препарат «Хофитол», являющийся гепатопротектором растительного происхождения, улучшающим состояние фетоплацентарной системы, снижающим уровень билирубина в крови. Препарат увеличивает отток желчи, уменьшает внутрипеченочный холестаза, оказывает мочегонное и гипотензивное действие и проявляет антиоксидантную активность. Применялся «Хофитол» по 1–2 таблетки, 3 раза в день в течение 2–3 недель, 1–2 курса.

При наличии сопутствующей гинекологической патологии (чаще всего отмечены кольпиты неспецифической этиологии) при беременности и в послеродовом периоде использовались препараты «Календодерм» и «Цитеал».

Разработанная система реабилитационных поэтапных мероприятий дала возможность снизить перинатальную заболеваемость, способствовала ранней диагностике и своевре-

менному комплексному лечению юных беременных, позволила корректировать состояние их гинекологического и соматического здоровья в послеродовом периоде, обусловила улучшение состояния фетоплацентарного комплекса, плода и новорожденного.

Выводы

1. Беременность и роды у подростков с экстрагенитальной патологией в большинстве случаев протекают с осложнениями (88 и 78–90 % соответственно, в зависимости от характера соматических заболеваний).

2. Несовершеннолетние беременные с экстрагенитальной патологией являются группой крайне высокого риска по развитию тяжелых перинатальных патологических состояний, что диктует необходимость тщательного высококвалифицированного специализированного наблюдения за этим контингентом.

3. Разработанная двухкомпонентная этапная система реабилитационных мероприятий, включающая новые современные методы диагностики и лечения патологических состояний во время беременности, родов и в послеродовом периоде у подростков, способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности, сохранению репродуктивного потенциала юных женщин.

Список литературы

1. Паращук Ю.С. Репродуктивне здоров'я дівчаток-підлітків. К.: Здоров'я, 2003. 112 с.
2. Богдашкин Н.Г., Тучкина И.А. Детская и подростковая гинекология. Опыт и перспективы развития. Междунар. мед. журн. 1998; 3:59–61.
3. Кротин П.Н., Куликов А.М. Опыт работы терапевта в центре репродуктивного здоровья подростков. Здоровье подростков на пороге XXI века: Тез. докл. научн.-практ. конф. СПб., 1997: 8.
4. Паращук Ю.С., Тучкина И.А. Особенности течения беременности и родов у несовершеннолетних на фоне железодефицитного состояния в зависимости от срока гестации и их лечение. Медико-социальні проблеми сім'ї 2002; 7, 3,4: 61–64.

РЕАБІЛІТАЦІЯ НЕПОВНОЛІТНІХ ЖІНОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ПІСЛЯ ПОЛОГІВ

І.О. Тучкіна

Перебіг вагітності та пологів вивчено у 287 підлітків 13–18 років. У 82 % з них встановлена наявність екстрагенітальної патології. Ускладнення гестаційного процесу відмічено у 88 % випадків, пологів — у 78–90 % випадків у залежності від характеру екстрагенітальної патології. Розроблено і застосовано двохкомпонентну систему етапних реабілітаційних заходів із включенням нових методів у діагностику та лікувальний процес. Застосування системи сприяє зниженню перинатальної захворюваності та смертності серед неповнолітніх жінок.

Ключові слова: реабілітація, підліткова вагітність і пологи, екстрагенітальна патологія.

REHABILITATION OF UNDER-AGE WOMEN WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN THE PERIOD OF PREGNANCY AND AFTER DELIVERY

I.A. Tuchkina

287 pregnant adolescents of 13–18 years old have been analyzed. Pregnancy with the young patients was complicated by extragenital pathology in 82 %. The frequency of complications of gestation period was 88 %, delivery — 78–90 %. The two-component system of rehabilitation with use of the new methods of diagnostic and treatment promoted to decrease of perinatal disease and mortality.

Key words: rehabilitation, adolescent pregnancy and delivery, extragenital pathology.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕЦИСТИТА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Е.П. Яковцов, И.В. Сорокина, Н.И. Горголь**

*Харьковская академия последипломного образования
Харьковский государственный медицинский университет

Выявлено, что при неосложненном холецистите у пожилых людей ведущим является хронический воспалительный процесс в сочетании со склеротическими процессами вследствие активации синтеза коллагена I типа в строме и IV типа в субэпителиальных базальных мембранах. В стенках сосудов склеротические процессы связаны с появлением интерстициального коллагена III типа и активацией образования коллагена IV типа в субэндотелиальных базальных мембранах. Отмечено уменьшение количества иммунных клеток, резкое угнетение образования плазмобластов, способных синтезировать IgM, IgA и IgG, и слабо выраженная макрофагальная реакция, что свидетельствует о неадекватной реакции лимфоидной ткани в ответ на антигенное воздействие. Описанные изменения сочетались с поражением интрамуральной нервной системы и отсутствием компенсаторно-приспособительных процессов, что объясняло необратимость морфологических изменений. В случае развития осложненного холецистита описанные изменения определяли тяжесть гнойно-деструктивного процесса у пожилых людей, при котором некроз распространялся на мышечный слой и сопровождался гнойным расплавлением тканей.

Ключевые слова: холецистит, иммунология, морфология, возрастной аспект.

Несмотря на достижения современной медицины в вопросах хирургического лечения холецистита, некоторые аспекты этого заболевания у лиц пожилого возраста остаются неизученными. То, что вопросы диагностики, лечения и реабилитации практически врачи рассматривают вне связи с возрастными особенностями пациентов, приводит к грубым и в ряде случаев непоправимым диагностическим и лечебным ошибкам [1, 2].

Целью настоящего исследования явилось изучение иммуноморфологических особенностей холецистита у пожилых людей.

Материал и методы. Исследовали 60 желчных пузырей, удаленных у лиц обоих полов в возрасте старше 60 лет. Для морфологического исследования из стенки желчного пузыря через всю его толщину вырезали кусочки, фиксировали их в 10%-ном растворе нейтрально-формалина, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной $4\text{--}5 \cdot 10^{-6}$ м окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, Хейлу, методом Фельгена–Россенбека (на ДНП) и методом Браше (на РНП), ставили ШИК-реакцию по МакМанусу–Хочкису, а также применяли окраску по Нисслю и серебрение азотнокислым серебром. Препараты изучали и фотографировали на микроскопе Olympus BX-41.

Иммуноморфологическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм непрямой методом Кунса по методи-

ке Brosnan [3]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) к различным типам клеток фирмы «Chemicon», USA. Использовали LT8 (CD8), LT4 (CD4), LT3 (CD3), LT22 (CD22), LNK16 (CD16), LD18 (CD18). Коллагены типировали моноклональными антителами (МКА) к коллагенам I, III, IV и V типов. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Клетки-носители иммуноглобулинов M, A, G определяли прямым методом Кунса с люминесцирующими антисыворотками (производство НИИ им. Гамалеи, г. Москва). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Результаты и их обсуждение. Морфологическое исследование показало, что при неосложненном холецистите слизистая оболочка желчного пузыря — с явлениями выраженной атрофии и участками десквамации эпителия. Базальная мембрана эпителия утолщена, неравномерно ШИК-позитивна. В ее составе выявляются зоны, ярко светящиеся при обработке МКА к коллагену IV типа, и, наоборот, с едва заметным свечением. На поверхности субэпителиальной базальной мембраны отмечается очаговое отложение сложных по составу иммунных комплексов, содержащих IgA, IgM и IgG. Субэндотелиальные базальные

мембраны капилляров ШИК-позитивны, утолщены. В них местами усилен синтез коллагена IV типа, являющийся основным составляющим элементом базальных мембран [4], а на их поверхности очагово выявляются IgA, IgM и IgG-содержащие иммунные комплексы. Кроме того, изредка отмечается фиксация CD18 гранулоцитов к поверхности эндотелиоцитов. Соединительно тканый каркас слизистой представлен прерывистыми волокнистыми структурами, дающими умеренное, местами интенсивное ШИК-позитивное окрашивание, что свидетельствует о склеротических изменениях. В составе соединительнотканного компонента выявляются оба интерстициальных коллагена, с заметным преобладанием коллагена I типа (рис. 1).



Рис. 1. Обилие коллагена I типа в соединительнотканном каркасе слизистой оболочки желчного пузыря. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену I типа. x 600

Собственная пластинка слизистой оболочки очагово, местами диффузно склерозирована с обилием коллагена I типа. Голубые Хейл-положительные вещества представлены в виде аморфных структур в ее отечной строме. Базальные мембраны сосудов утолщены вследствие как очагового усиления синтеза коллагена IV типа, так и отложения иммунных комплексов указанного характера. В просвете сосудов изредка выявляются CD18 лейкоцитарно-эндотелиоцитарные контакты. Периваскулярно обнаруживаются клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов со значительной примесью нейтрофильных лейкоцитов (CD18). В поле зрения при увеличении 400 насчитывается 10–15 иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD22, CD56, CD18, плазматические клетки с IgM, IgA, IgG, клетки-носители ИЛ-1). Количество клеток с рецептором к ИЛ-1 составляет 6–4 в поле зрения при увеличении 400. Кроме того, среди клеток инфильтрата клетки-носители IgM, IgA и IgG отмечаются крайне редко. Соотношение IgM : IgG : IgA составляет 0,3 : 0,5 : 0,8. Возможно, это связано с дефицитом ИЛ-1-продуцирующих клеток. Извест-

но, что недостаток ИЛ-1 может проявиться нарушением трансформации В-лимфоцитов в плазмобласты. Контакты CD3, CD4, CD8, CD22-лимфоцитов с эпителиоцитами очень редки.

При окрашивании по Браше и Фельгену–Россенбеку отмечается снижение содержания РНП и ДНП во всех структурных компонентах стенки желчного пузыря.

В части наблюдений в слизистой оболочке обнаруживаются обширные участки грануляционной ткани, распространяющиеся вглубь мышечного и периваскулярного слоев. Клеточные элементы грануляционной ткани содержат значительную примесь нейтрофильных лейкоцитов, что свидетельствует о склонности воспалительного процесса к обострению (рис. 2). Вокруг фибробластов определяются коллагены как III, так и I типов, с преобладанием III типа. В волокнах грануляционной ткани также отмечается преобладание коллагена III типа. Известно, что коллаген I типа является более зрелым по сравнению с коллагеном III типа интерстициальным коллагеном [5]. Мышечный слой с явлениями неравномерной и местами выраженной атрофии мышечных волокон вплоть до полного их исчезновения, с замещением участков атрофии фиброзной тканью. Окраска срезов по ван Гизон дает выраженную фуксинофилию в межмышечной соединительной ткани, здесь же очагово обнаруживаются Хейл-позитивные вещества. Иммуногистохимически в соединительнотканном компоненте заметно преобладание коллагена I типа.

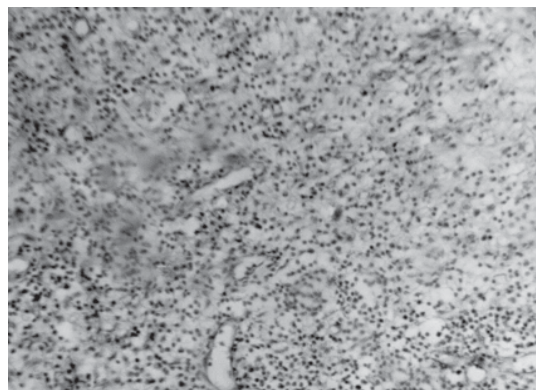


Рис. 2. Грануляционная ткань, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами. Окраска по ван Гизон. x 400

При окраске по Нисслию в стенке желчного пузыря, особенно в мышечном слое, обнаруживаются отдельные нервные клетки и группы клеток в виде ганглиев с явлениями набухания, вакуолизации протоплазмы. Они окружены глиальными клетками и клеточными лимфоплазматическими элементами. При импрегнации срезов серебром также видны

нервные ганглии, состоящие из клеток с явлениями вакуолизации протоплазмы, с набуханием отростков, отходящих от тела клетки; местами с выраженными натечками в них, их утолщением и огрубением. При импрегнации срезов серебром удается видеть большое количество крупных нервных стволов, пучков и тонких разветвлений нервных волокон. Особенно мощные гипертрофированные нервные пучки с пролиферирующими шванновскими клетками выявлены в фиброзном слое. Нервные пучки набухшие, характеризуются штопоробразным ходом, неравномерно импрегнированы серебром, частью их волокна бледные, частью гиперимпрегнированы с участками натечков нейроплазмы в виде пуговчатых и булавовидных утолщений. По ходу тонких нервных волокон обнаруживается большое количество варикозных утолщений по типу невроматоза, местами в них выражены явления вакуолизации.

Субсерозная оболочка с явлениями выраженного склероза, в зонах которого преобладает коллаген I типа. В ней обнаруживаются немногочисленные кровеносные сосуды и обширные участки жировых клеток. Периваскулярно выявляются клеточные инфильтраты, состоящие из клеток лимфоплазмочитарного ряда с примесью нейтрофильных лейкоцитов. На поверхности субсерозной оболочки обнаруживаются обрывки спаек, дающих интенсивную ШИК-положительную реакцию.

При осложненном холецистите слизистая оболочка неравномерной высоты, на значительном протяжении уплощена. Цитоплазма эпителиоцитов базофильная, в поверхностных участках содержит глыбчатые и в большом количестве аморфные Хейл-позитивные структуры. Обнаруживаются участки десквамации эпителия, на значительной протяженности покровный эпителий отсутствует вообще. Имеют место участки изъязвлений и некрозов, достигающих мышечного слоя и проникающих в него. Интраэпителиально в большом количестве обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты (CD18). Ходы Люшка древовидно извитые, частью цилиндрические, местами проникают глубоко в мышечный слой. В просветах ходов, в отдельных участках и на поверхности обнаруживаются бесструктурные некротические массы, густо инфильтрированные полиморфно-ядерными лейкоцитами (CD18). Субэпителиальные базальные мембраны ШИК-позитивные, утолщены, неравномерно окрашенные. В их составе выявляется резкое усиление интенсивности свечения коллагена IV типа. На поверхности базальной мембраны очагово выявляются сложные по составу иммунные комплексы, содержащие IgA, IgM и IgG.

Соединительнотканый каркас слизистой представлен прерывистыми волокнистыми структурами, дающими умеренное и сильное ШИК-позитивное окрашивание и содержащими преимущественно коллаген I типа.

Собственная пластинка слизистой оболочки неравномерно склерозирована, отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами с примесью единичных макрофагов и лимфоидных элементов, в части наблюдений с явлениями геморрагического пропитывания. Среди клеточных инфильтратов 80,0 % составляли CD18; 15,5 % — CD3, CD4, CD8, CD22 и только 3,0 % — CD56; 1,5 % — плазматические клетки с IgM, IgA, IgG. Соотношение плазмоциты : макрофаги : лимфоциты : нейтрофилы составило 0,3 : 0,6 : 3,1 : 16,0. Голубые Хейл-положительные вещества представлены в виде аморфных структур в отечной строме собственной пластинки. Сосуды собственной пластинки, представленные немногочисленными капиллярами, полнокровны, с лейкостазами, микротромбами и периваскулярными диапедезными кровоизлияниями. Обращает на себя внимание то, что внутрисосудистые лейкоэндотелиальные контакты также очень редки. По данным литературы, эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие является центральным звеном в создании и усилении воспалительного каскада и является результатом активации эндотелиальных клеток и гранулоцитов цитокинами, регулирующими синтез и экспрессию на поверхности мембран клеток молекул адгезии. Известно, что до явления адгезии происходит процесс роллинга (качения) лейкоцита по эндотелиальной поверхности сосуда. Он опосредован цитокин- или эндотоксининдуцированной экспрессией некоторых рецепторов из семьи селектинов, расположенных как на эндотелии, так и на лейкоцитах [6]. Субэндотелиальные базальные мембраны утолщены, ШИК-позитивные, неравномерно окрашенные. При окраске по ван Гизон в собственной пластинке в участках склероза обнаруживаются грубые интенсивно фуксинофильные волокнистые структуры, дающие при ШИК-реакции интенсивное окрашивание. В участках деструкции волокнистые структуры характеризуются очаговой пикринофилией.

При окрашивании по Браше отмечается снижение содержания РНП во всех структурных компонентах, за исключением цитоплазмы отдельных плазмоцитов, дающих интенсивное пиронинофильное окрашивание.

При окрашивании по Фельгену–Россенбеку определяется снижение содержания ДНП в ядрах эпителиоцитов, эндотелиоцитов и высокая интенсивность окрашивания ядерно-

го хроматина в элементах воспалительного инфильтрата.

Мышечный слой представлен гладкомышечными волокнами неравномерной величины, дающими при ШИК-реакции положительное окрашивание. Встречались участки значительного истончения мышечных волокон вплоть до полного их исчезновения, с замещением участков атрофии фиброзной тканью. Саркоплазма мышечных волокон вакуолизована. В отдельных группах мышечных волокон обнаруживаются очаги миоцитолиза. Межмышечная соединительная ткань отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами (рис. 3). Сосуды резко полнокровны с лейкостазами, периваскулярны-

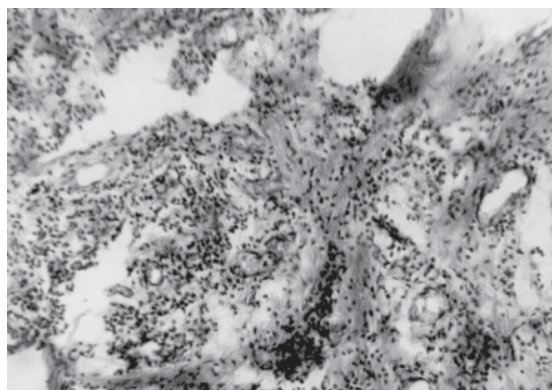


Рис. 3. Истончение мышечных волокон, межмышечная соединительная ткань отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. x 400

ми диапедезными кровоизлияниями. Местами имеет место развитие деструктивных и деструктивно-пролиферативных тромбоваскулитов. Хейл-положительные вещества обнаруживаются в стенках отечных сосудов в значительном количестве. Крупные сосуды — с явлениями фибриноидного некроза, склероза и гиалиноза сосудистых стенок, с утолщенными интенсивно ШИК-положительными базальными мембранами, явлениями тромбоза. Изменения в сосудистых стенках могут быть связаны со способностью эндотелия секретировать факторы хемотаксиса (ИЛ-8, RAF), которые снижают экспрессию селектинов, останавливая таким образом феномен роллинга и способствуя прилипанию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [6]. После описанных явлений начинается фагоцитоз и уничтожение нейтрофилами микробов посредством дегрануляции и высвобождения ряда протеолитических ферментов и токсических радикалов кислорода, что и приводит к повреждению стенок сосудов [5]. Встречаются гипо- и аваскулярные участки. Окраска срезов по ван Гизон дает выраженную фуксинофилию в меж-

мышечной соединительной ткани, здесь же обнаруживаются Хейл-положительные вещества.

В большей части наблюдений обнаруживаются обширные участки грануляционной ткани, распространяющиеся вглубь мышечного и субсерозного слоев. Грануляционная ткань диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, в ней встречаются очаги вторичных некрозов и кровоизлияний. Волокнистые структуры грануляционной ткани нежно-фуксинофильные, не имеют пучкового строения. При реакции ШИК+Хейл волокнистые структуры грануляционной ткани дают слабо положительное ШИК-окрашивание, Хейл-положительные вещества обнаруживаются в межклеточном веществе и стенках капилляров в значительном количестве.

При исследовании интрамуральных нервных элементов желчного пузыря обнаруживаются изменения как в нервных волокнах, так и в нервных клетках и ганглиях. Нервные пучки гипертрофированные, с явлениями фиброза и пролиферацией шванновских клеток. Воспалительная инфильтрация распространяется на нервные волокна, маскируя их и затрудняя идентификацию (рис. 4). При импрегнации серебром большая часть волокон характеризуется гиперимпрегнацией, натеканием нейроплазмы и образованием пуговчатых и булавовидных утолщений, а также вакуолизацией нейроплазмы. Часть волокон характеризуется нормальной и слабо выраженной импрегнацией. Во многих наблюдениях обнаруживаются извилистость хода, явления фрагментации нервных волокон по всей их длине или в пределах отдельных участков волокна.

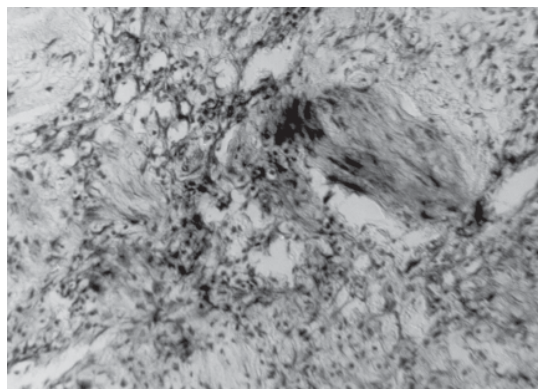


Рис. 4. Гипертрофированное нервное волокно с явлениями пролиферации шванновских клеток. Воспалительная инфильтрация распространяется на нервные волокна. Окраска по Нисслию. x 400

В очагах некроза отмечаются явления глубокой деструкции с расплавлением нервных волокон и полным их исчезновением. В нервных клетках при окраске по Нисслию обнаруживается сегментарный или тотальный хромато-

лиз и тигролиз, кариолизис с появлением клеток-теней, набухание и вакуолизация цитоплазмы, сморщивание клеток, сателлитоз.

Субсерозная оболочка — с явлениями неравномерного, местами выраженного склероза, отека и выраженной диффузной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами. На ее поверхности обрывки спаек и массивные наложения фибрина, дающего интенсивную ШИК-положительную реакцию. Кровеносные сосуды полнокровны с лейкостазами, микротромбами и периваскулярными диапедезными кровоизлияниями. Встречаются гипо- и аваскулярные участки. Хейл-позитивные вещества обнаруживаются в межучточном веществе в значительном количестве, что свидетельствует о значительном содержании кислых ГАГ. Субсерозная оболочка, стенки сосудов при окраске по ван Гизон выявляют умеренную, иногда выраженную фуксинофилию, свидетельствующую об интенсивности склеротических процессов. Местами обнаруживаются участки гиалиноза, дающие при ШИК-реакции интенсивное окрашивание. А это, по данным литературы, способствует разделению прочных сочленений эндотелиальных клеток и развитию синдрома капиллярной утечки (повышенной проницаемости капиллярной стенки).

Выводы

1. При развитии хронического неосложненного холецистита у пожилых больных в стенке желчного пузыря усилены склеротические процессы вследствие активации синтеза коллагена I типа в строме и IV типа в субэпителиальных базальных мембранах. В стенках сосудов склеротические процессы связаны с появлением интерстициального коллагена III типа и активацией образования коллагена IV типа в субэндотелиальных базальных мембранах.

Список литературы

1. Новиков В.С., Кныш В.И., Тарануха Т.Н. и др. Принципы амбулаторного лечения гастроэнтерологических больных пожилого возраста. Тез. докл. 2-й науч.-практ. конф. 574 Военного клин. госпиталя. М., 1999: 83.
2. Мусин Т.В. Совершенствование тактики хирургического лечения острого холецистита у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000. 23 с.
3. Brosman M. Immunofluorescencne vyšetřovanie formal-parafinovego materialu. Čs. patol. 1979; 15, 4: 215–220.
4. Bazin S., Lelous M., Denannay A. Collagen in granulation tissue. Agent and Act., 1976; 6: 272–275.
5. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. Под ред. Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1978. 446 с.
6. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н. Иммунология сепсиса. Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлина. СПб.: Фолиант, 2000: 393–409.

ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХОЛЕЦИСТИТУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

Є.П. Яковцов, І.В. Сорокіна, Н.І. Горголь

Показано, що при неускладненому холециститі в людей похилого віку ведучим є хронічний запальний процес в поєднанні зі склеротичними процесами внаслідок активації синтезу колагену I типу в стромі та IV типу в субепітеліальних базальних мембранах. У стінках судин склеротичні процеси

2. При хроническом неосложненном холецистите у пожилых больных уменьшена степень выраженности клеточной инфильтрации. При этом выявляется дефицит клеток с рецепторами к ИЛ-1, плазмобластов, продуцирующих IgM, IgA и IgG; редко выявляются лейкоцитарно-эндотелиальные контакты, равно как и лимфоцитарно-эпителиальные соединения.

3. Замещение молодого и функционально активного коллагена III типа на более зрелый и менее активный коллаген I типа в субэпителиальном слое слизистой оболочки, наряду с особенностями местных иммунных реакций, приводит к нарушению процессов регенерации эпителиального покрова слизистой желчного пузыря у пожилых людей.

4. Усиленные склеротические процессы в сочетании с поражением интрамуральной нервной системы и отсутствием компенсаторно-приспособительных процессов, а также характер местных иммунных реакций обуславливают склонность процесса к обострению и задержке репаративной регенерации. Все это, вместе взятое, является морфологическим субстратом, объясняющим в большинстве наблюдений невозможность регрессии патологического процесса.

5. При осложненном холецистите тяжелый воспалительный процесс развивается на фоне предшествующих склеротических и дистрофических изменений в сочетании с резким ослаблением компенсаторных реакций, угнетением макрофагальной реакции, процесса трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки и синтеза ИЛ-1. Характер воспалительной инфильтрации, с одной стороны, и особенности коллагенообразования, с другой, определяют тяжесть гнойно-деструктивного процесса, при котором некроз распространяется и на мышечный слой.

пов'язані з появою інтерстиційного колагену III типу і активацією утворення колагену IV типу в субепітеліальних базальних мембранах. Виявлено зменшення кількості імунних клітин, пригнічення утворення плазмобластів, здатних синтезувати IgM, IgA, та IgG, і слабо виражена макрофагальна реакція, що свідчить про неадекватну реакцію лімфоїдної тканини у відповідь на дію антигенів. Наведені зміни поєднувались з ураженням інтрамуральної нервової системи та відсутністю компенсаторно-приспосувальних процесів, що пояснювало незворотність морфологічних змін. У випадках ускладненого холецистити наведені морфологічні зміни зумовлювали важкість гнійно-деструктивного процесу у людей похилого віку, при якому некроз розповсюджувався на м'язову оболонку та супроводжувався гнійним розплавленням тканин.

Ключові слова: холецистит, імуноморфологія, віковий аспект.

IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHOLECYSTITIS IN ELDERLY PATIENTS

E.P. Yakovtsov, I.V. Sorokina, N.I. Gorgol

Immunomorphological characteristics of cholecystitis in elderly patients were studied. Chronic inflammatory process accompanied by sclerotic changes caused by activation of collagen I in the stroma and collagen IV in the subepithelial basal membranes was revealed to be the leading feature of uncomplicated cholecystitis. In the vascular walls the sclerotic processes are associated with appearance of interstitial collagen III and activation of collagen IV formation in the subendothelial basal membranes. Reduction in the number of immune cells, sharp inhibition in formation of plasmoblast capable of IgM, IgA, and IgG synthesis and poor macrophage reaction were noted, which suggested inadequate reaction of the lymphoid tissue in response to antigen action. The described changes were combined with the damage in the intramural nervous system and absence of compensation-adaptation processes, which accounted for irreversibility of the changes. In case of complicated cholecystitis development the above changes determined severity of purulent destructive process in elderly patients, in which necrosis involved the muscular layer and was accompanied by purulent melting of the tissues.

Key words: cholecystitis, immunology, morphology, age-related aspects.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РОЛІ ТОКСИЧНОСТІ СКЛИСТОГО ТІЛА ТА ПЕРЕДНЬОКАМЕРНОЇ РІДИНИ В ПАТОГЕНЕЗІ УВЕЇТІВ, УСКЛАДНЕНИХ ПІДВИЩЕННЯМ ОФТАЛЬМОТОНУСУ

П.А. Бездітко, М.В. Панченко, І.Г. Дурас, А.Ю. Савельєва

Харківський державний медичний університет

Експериментальні дослідження проведені на 40 кролях породи шиншила з бактеріальним увеїтом, що ускладнювався підвищенням офтальмотонусу. Клінічні дослідження проведені у 89 хворих з увеїтами, ускладненими підвищенням внутрішньоочного тиску (102 ока). Токсичність склистого тіла та передньокамерної рідини досліджували шляхом визначення азоту аміногруп у склистому тілі (в експерименті) та елімінації з очей (в експерименті та в клініці). Показано, що токсичність склистого тіла та внутрішньоочної рідини є одним з важливих факторів патогенезу увеїтів, ускладнених підвищенням офтальмотонусу.

Ключові слова: *увеїти, офтальмотонус, токсичність склистого тіла та внутрішньоочної рідини.*

Підвищення офтальмотонусу — тяжке та небезпечне втратою зорових функцій ускладнення запальних процесів судинної оболонки очного яблука.

Підвищення офтальмотонусу (офтальмогіпертензія і увеальна глаукома) може ускладнювати увеїти різноманітної етіології, у тому числі лістеріозної [1], саркоїдозної [2], увеїти на фоні ревматогенної лихоманки [3], увеїти при синдромі Фогта–Коянагі–Харада [4, 5] та ін.

Увеальна глаукома, за даними [6], ускладнює перебіг запальних захворювань судинного тракту очей у 17,4 % хворих, а при увеїтах при синдромі Фогта–Коянагі–Харада її частота згідно з [5] складає 38,1 %.

Найбільш часто підвищення офтальмотонусу ускладнює перебіг увеїтів вірусної етіології. Так, у дітей при ентеровірусних увеїтах його частота сягає 43,2 % [7], а в гострій фазі герпетичних іридоциклітів — 65,5 % [8].

Патогенез процесів, що лежать в основі підвищення офтальмотонусу при увеїтах, багатогранний і на сьогоднішній день не може вважатися повністю вивченим.

У патогенезі окремих ускладнень увеїтів (зокрема, ретинопатії, увеальної катаракти) важливе значення надається порушенням структури склистого тіла з депонуванням в ньому продуктів запалення і токсичних речовин [9]. Проведені нами дослідження свідчать про істотну роль токсичності склистого тіла та передньокамерної рідини при увеїтах, ускладнених увеальною катарактою [10, 11], набряком макулярної ділянки [12].

Даних про дослідження токсичності склистого тіла та передньокамерної рідини при

увеїтах, ускладнених підвищенням офтальмотонусу, в доступній літературі ми не знайшли.

Метою роботи стало дослідження ролі токсичності склистого тіла та внутрішньоочної рідини в патогенезі увеїтів, ускладнених підвищенням офтальмотонусу.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на моделі бактеріального ускладненого переднього увеїту, викликаного у 40 кролів масою 2,0–2,5 кг породи шиншила введенням добової культури *Staphylococcus aureus* штаму Р 209 в передню камеру ока в кількості 0,1 мл при титрі 1 млн мікробних тіл в 1 мл. Кроликів виводили з експерименту методом повітряної емболії на 3, 7, 12, 25 та 50-ту добу після введення культури. Контрольну групу склали 20 кролів.

Клінічні дослідження проведені у 89 хворих з увеїтами, ускладненими підвищенням внутрішньоочного тиску (102 ока). З них чоловіків — 47, жінок — 42. Вік обстежених пацієнтів коливався від 19 до 80 років. Увеїти, ускладнені офтальмогіпертензією, спостерігалися в 55 очах. У 47 очах запальний процес у судинній оболонці ускладнювався увеальною глаукомою. Аналіз отриманих даних проводився в порівнянні з результатами обстеження 33 хворих (37 очей) з неускладненими увеїтами. Відмінностей за статтю, віком, локалізацією та тривалістю увеїту між групами не було.

Дослідження токсичності склистого тіла та передньокамерної рідини проводилось шляхом визначення вмісту азоту аміногруп у склистому тілі (в експерименті) та в елімінації з очей (в експерименті і клініці), що дозволяє

слідкувати за динамікою патохімічних змін в очах та відображає токсичність склистого тіла і внутрішньоочної рідини [13].

Кількісне визначення азоту аміногруп проводилося за допомогою нінгідринової реакції за методом Г.А. Узбекова і З.С. Чулкової в модифікації Л.С. Черикчи [14], методика електроелімінації — згідно з Л.С. Черикчи [14].

Результати та їх обговорення. Клінічна картина експериментального бактеріального увеїту характеризувалась наступною динамікою. Розпал бактеріального іридоцикліту спостерігався на 3-тю добу і характеризувався наявністю вираженої змішаної ін'єкції, наявністю ексудату в передній камері, у ділянці зіниці, гіпопіону, ослабленням рефлексу з очного дна. На 5–7-му добу кількість ексудату в передній камері збільшувалася, ділянку зіниці не було видно. У цей час у більшості кролів увеїт ускладнювався підвищенням офтальмотонусу. В подальшому до запального процесу залучалася рогівка, і на 12-ту добу спостерігався виражений кератоувеїт, відзначалась інфільтрація рогівки, передня камера була заповнена гноем. На 25-ту добу запальний процес у судинній оболонці майже повністю закінчувався, більшість очей були «спокійні». На 50-ту добу всі очі були «спокійні», відмічалось потьмарення прозорих середовищ ока, рефлекс з очного дна був відсутній.

Результати дослідження вмісту азоту аміногруп у склистому тілі та в елімінаті з очей кролів наведені в таблиці.

тілі та в елімінаті з очей кролів залишаються підвищеними і після стихання запального процесу при наявності потьмарень склистого тіла, кришталика і рогівки.

Отже, дані експерименту свідчать про збільшення кількості токсичних продуктів запалення в тканинах ока (у першу чергу в склистому тілі) при формуванні ускладнень запального процесу в судинній оболонці очей. Зростання вмісту азоту аміногруп у склистому тілі та в елімінаті з очей при ускладненні захворювання підвищенням офтальмотонусу може свідчити про певну роль токсичності склистого тіла і передньокамерної рідини в патогенезі даного ускладнення увеїту.

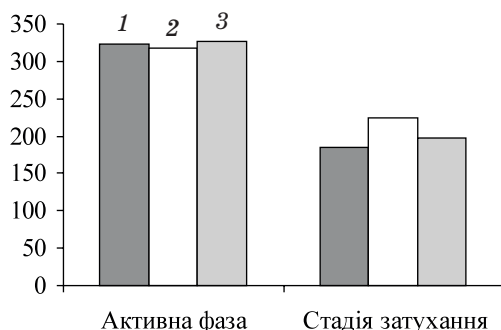
Результати дослідження вмісту азоту аміногруп в елімінаті з очей хворих з увеїтами, ускладненими офтальмогіпертензією та увеальною глаукомою, у порівнянні з неускладненими увеїтами представлені на рисунку.

Показано, що в активній фазі запального процесу у пацієнтів з увеїтами, ускладненими підвищенням офтальмотонусу, рівні азоту аміногруп в елімінаті з очей майже однакові в порівнянні з такими у хворих з неускладненим перебігом увеїтів, що, очевидно, зумовлено вираженістю запального процесу та наявністю ексудативних змін склистого тіла. У стадії затухання запального процесу в судинній оболонці у хворих з увеїтами, ускладненими увеальною глаукомою, вміст азоту аміногруп в елімінаті з очей залишався вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з неускладненими

Вміст азоту аміногруп у склистому тілі та в елімінаті з очей кролів з експериментальним бактеріальним увеїтом, ($M \pm t$) мкг/мл

Матеріал	Термін дослідження, доба					Контроль
	3-тя	7-ма	12-та	25-та	50-та	
Елімінат	138±3,9	155±3,6	164±4,1	121±4,8	117±4,6	95±3,1
n	40	32	24	16	8	20
Склисте тіло	2109±43,4	2543±45,9	2915±48,1	1512±32,6	1494±30,5	1129±31,4
n	8	8	8	8	8	20

Як видно з наведених даних, у розпал експериментального бактеріального увеїту (3-тя доба), при вираженому запальному процесі в судинній оболонці ока з ексудатом у передній камері та в ділянці зіниці, вміст азоту аміногруп у склистому тілі та в елімінаті з очей кролів значно підвищений ($p < 0,05$). Проте кількість азоту аміногруп у склистому тілі та в елімінаті з очей ще більше зростає на 7-му добу, коли у більшості кролів експериментальний увеїт ускладнювався підвищенням офтальмотонусу та сягав максимуму на 12-ту добу — на фоні вираженого кератоувеїту з інфільтрацією рогівки і утворенням гною. В подальшому рівні азоту аміногруп у склистому



Вміст азоту аміногруп в елімінаті з очей хворих з увеїтами:

1 — неускладнені увеїти; 2 — ускладнені глаукомою; 3 — ускладнені офтальмогіпертензією

ми формами увеїтів, у той час як у хворих з увеїтами, ускладненими офтальмогіпертензією, підвищення вмісту азоту аміногруп в елімінаті з очей мало характер тенденції ($p > 0,05$).

Наведена динаміка свідчить про більш виражені зміни токсичності склистого тіла та внутрішньоочної рідини у хворих з увеїтами, ускладненими увеальною глаукомою.

Отже, порушення метаболізму війкового тіла внаслідок запального процесу в ньому призводить до накопичення токсичних речовин у склистому тілі та водянистій волозі.

З іншого боку, метаболічні порушення в самому війковому тілі виникають також і внаслідок токсичного впливу склистого тіла та водянистої вологи. Тобто утворюється замкнене патологічне коло, наслідком чого є поглиблення порушень метаболізму, формування дистрофічних змін у війковому тілі та структурах кута передньої камери, що призводить до порушення регуляції офтальмотонусу.

Таким чином, токсичність склистого тіла та внутрішньоочної рідини є одним з важливих факторів патогенезу увеїтів, ускладнених підвищенням офтальмотонусу.

Список літератури

1. Lohmanni C.P., Gabeli V.P., Heep M., Linde H.J., Reischl U. Listeria monocytogenes — induced endogenous endophthalmitis in an otherwise healthy individual: rapid PCR — diagnosis as the basis for effective treatment. *Europ. J. Ophthalmol.* 1999; 9, 1: 53–57.
2. Akova Y.A., Foster C.S. Cataract surgery in patients with sarcoidosis — associated uveitis. *Ophthalmology* 1994; 101, 3: 473–479.
3. Ortiz J.M., Kamerling J.M., Fischer D., Baxter J. Scleritis, uveitis and glaucoma in a patient with rheumatic fever. *Amer. J. Ophthalmol.* 1995; 120, 4: 538–539.
4. Cunningham E.T.Jr., Demetrius R., Frieden I.J., Emery H.M., Irvine A.R., Good W.V. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a 4-year old child. *Amer. J. Ophthalmol.* 1995; 120, 5: 675–677.
5. Forster D.J., Rao N.A., Hill R.A., Nguyen Q.H., Baerveldt G. Incidence and management of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology* 1993; 100, 5: 613–618.
6. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. М.: Медицина, 1984. 320 с.
7. Юшко Н.А., Авдеева П.А., Марчик А.Ф. Исходы и осложнения увеитов, вызванных энтеровирусной инфекцией у детей. Актуальні проблеми патології судинного тракту ока при його захворюваннях та пошкодженнях: Тез. доп. VIII Міжнар. конф. офтальмологів. Одеса–Генуя. Одеса, 1993: 226–227.
8. Катаргина Л.А., Кричевская Г.И., Хватова А.В., Слепова О.С., Анджелов В.О. Клинические формы и особенности герпетических увеитов у детей: Тези доп. IX з'їзду офтальмологів України. Одеса, 1996: 144–145.
9. Черикчи Л.Г., Мальцев Э.В. Этиопатоморфогенез осложнений при патологии сосудистого тракта. Актуальні проблеми патології судинного тракту ока при його захворюваннях та пошкодженнях: Тез. доп. VIII Міжнар. конф. офтальмологів. Одеса–Генуя. Одеса, 1993: 217.
10. Панченко М.В., Жуков В.І., Якименко Т.І., Щербань Н.Г., Нежина М.В. Токсичність склистого тіла та передньокамерної рідини у хворих з увеїтами, ускладненими увеальною катарактою. Актуальні проблеми медицини: Тези доп. I конф. Харківськ. обл. клін. лікарні. Харків, 2002: 31–32.
11. Нежина М.В., Панченко Н.В., Якименко Т.И. Динамика аминного азота в элиминате при лечении увеитов, осложненных увеальной катарактой. Медицина третьего тысячелетия: 3б. тез міжвузівськ. конф. молодих вчених. Харків, 2003: 193.
12. Нежина М.В., Панченко Н.В., Якименко Т.И. Токсичность стекловидного тела и переднекамерной жидкости у больных с увеитами, осложненными отеком макулярной области, в активной стадии заболевания. Медицина третьего тысячелетия: 3б. тез міжвузівськ. конф. молодих вчених. Харків, 2003: 192.
13. Черикчи Л.Е. Физиотерапия в институте академика В.П. Филатова: Тези доп. наук. конф. офтальмологів, присвяченої 125-річчю з дня народження академика В.П. Філатова. Одеса, 2000: 453–455.
14. Черикчи Л.Е. Патохимия диабетического процесса в глазу по данным экспериментальной гипергликемии (аллоксановый диабет). *Офтальмолог. журн.* 1989; 5: 304–307.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ ТОКСИЧНОСТИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА И ПЕРЕДНЕКАМЕРНОЙ ЖИДКОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ УВЕИТОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПОВЫШЕНИЕМ ОФТАЛЬМОТОНУСА

П.А. Бездетко, Н.В. Панченко, И.Г. Дурас, А.Ю. Савельева

Экспериментальные исследования проведены на 40 кроликах породы шиншила с бактериальным увеитом, который осложнялся повышением офтальмотонуса. Клинические исследования проведены у 89 больных с увеитами, осложненными повышением внутриглазного давления (102 глаза). Токсичность стекловидного тела и переднекамерной жидкости исследовалась путем определения азота аминногрупп в стекловидном теле (в эксперименте) и в элиминате из глаз (в эксперименте и в клинике). Показано, что токсичность стекловидного тела и внутриглазной жидкости является одним из важных факторов патогенеза увеитов, осложненных повышением офтальмотонуса.

Ключевые слова: увеиты, офтальмотонус, токсичность стекловидного тела и внутриглазной жидкости.

EXPERIMENTALLY-CLINICAL SUBSTANTIATION OF THE ROLE OF TOXICITY OF THE VITREOUS AND INTRAOCULAR LIQUID IN PATHOGENESIS OF UVEITES COMPLICATED BY INCREASED OPHTHALMOTONUS***P.A. Bezdetko, N.V. Panchenko, I.G. Duras, A.Yu. Savelyeva***

The experiments were carried out on 40 rabbits with a bacterial uveitis complicated by increased ophthalmotonus. The clinical studies were developed for 89 patient with uveites complicated by increased ophthalmotonus (102 eyes). The toxicity of the vitreous and intraocular liquid was evaluated by determination of azote of aminogroups in the vitreous (in experiment) and in eliminate from eyes (in experiment and clinic). It was shown, that the toxicity of the vitreous and intraocular liquid was one of the factors relevant to pathogenesis is of uveites complicated by increased ophthalmotonus.

Key words: *uveitis, ophthalmotonus, toxicity of the vitreous and intraocular liquid.*

ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ АРИТМІЙ У ДІТЕЙ

Г.С. Сенаторова, О.І. Страшок*, М.А. Хаїн

Харківський державний медичний університет
*Обласний дитячий кардіологічний центр

Обстежено 400 дітей з різними варіантами аритмій. Виявлено зміни електрофізіологічних показників провідникової системи серця у дітей з аритміями. Встановлена можливість сполучення та трансформації різних варіантів аритмій.

Ключові слова: черезстравохідне електрофізіологічне обстеження, провідникова система серця, порушення серцевого ритму.

До серцевих аритмій належать патологічні стани зі зміною частоти, регулярності ритму та джерела збудження серця, а також порушення зв'язку чи послідовності між активацією передсердь і шлуночків. Порушення ритму серцевої діяльності (ПРС) є найбільш складним розділом клінічної кардіології. Раніше існувала думка, що аритмії у дітей завжди мають сприятливий перебіг. Однак в останні роки змінився погляд на наслідки ПРС у дітей, тому що почали з'являтися дані про раптову смерть хворих з патологічними змінами у провідниковій системі серця [1]. З упевненістю свідчити про вірогідну розповсюдженість аритмій у дітей неможливо, тому що практично немає захворювання, при якому б не зустрічались ті чи інші варіанти ПРС. Патогенез аритмій різноманітний. Велике значення у виникненні аритмій має дисбаланс іонних співвідношень у середині клітин міокарда і міжклітинному середовищі. Ці зрушення призводять до змін збудливості, провідності та рефрактерності синусового вузла, провідникової системи серця та скоротливого міокарда. Збільшення проникності клітин для іонів калію і натрію спричинюють подразненням блукаючих або симпатичних нервів, а також дією на міокард ацетилхоліну або адреналіну, що призводить до змін частоти скорочень, появи ектопічного ритму і гальмування провідності поряд зі змінами діючого потенціалу. Розлади електричної активності серця спостерігаються також при гіпоксії чи зміні вмісту вуглекислоти або рН, при дії деяких лікарських засобів. Електрофізіологічні зрушення відбуваються і при розтягуванні волокон провідникової системи серця, що призводить до виникнення аритмій. Тому важливим є встановлення причини та механізмів виникнення ПРС у хворих, що є основою для вибору адекватного методу лікування, спрямованого на корекцію внутрішньосерцевих та позасерцевих патогенетичних механізмів їх розвитку.

Матеріал і методи. Обстежено 400 дітей з періоду народження та до 14 років з різними варіантами ПРС. Діти були обстежені у кардіологічному відділенні ОДКЛ та обласному дитячому кардіологічному центрі. Клінічне обстеження дітей проводили в динаміці впродовж катамнестичного спостереження терміном від 1 до 10 років. Методи дослідження включали клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження, ЕКГ, ФКГ, двовимірну ЕхоКГ, велоергометрію, ЧсЕФД, холтеровське моніторування. З метою встановлення можливого механізму виникнення ПРС всім дітям було проведено черезстравохідне електрофізіологічне дослідження (ЧсЕФД) — черезстравохідна електрокардіограма та електрокардіостимуляція, яке дозволяє уточнити варіант аритмії, встановити механізми розвитку ПРС, оцінити стан провідникової системи серця, виявити більш складні варіанти аритмій, які раніше не реєструвались у дітей. Вивчення неврологічного статусу проводили за допомогою електроенцефалографії, кардіоінтервалографії, реоенцефалографії; вивчення вегетативного статусу — за таблицями А.М. Вейна. Хворих консультовано невропатологом, отолярингологом, окулістом, ендокринологом.

Результати та їх обговорення. Серед обстежених аритмії частіше реєструвались у дітей від 8 до 14 років (56,2 %). 15,9 % дітей скаржилися на напади серцебиття в анамнезі; у 14,7 % дітей в анамнезі спостерігалися синкопальні стани або їх еквіваленти. У більшості дітей (43,2 %) були скарги астеноневротичного характеру (млявість, підвищена втомлюваність, головний біль, емоційна лабільність та ін.). 2 % дітей поступили до стаціонару у важкому стані: з нападами пароксизмальної тахікардії та порушеннями гемодинаміки. 24,2 % дітей не скаржились, у них були виявлені ПРС випадково, під час планового (масового) обстеження або зареєстровані на ЕКГ під час обстеження з приводу інших захворювань.

Усі причини ПРС можна розділити на екстракардіальні, кардіальні та сполучені [2]. Будь-яке органічне захворювання серця (уроджене або набуте), яке супроводжується структурними змінами (кардити, кардіоміопатії, пухлини та ін.), перевантаженням тиском або обсягом (уроджені або набуті вади серця), а також міокардіодистрофія сприяють виникненню аритмій, викликають електричну нестабільність міокарда.

Найбільш численну групу (57,8 %) серед обстежених дітей склали діти з малими структурними аномаліями серця — (пролапси ступок, аномальні хорди шлуночків, аномалії папілярних м'язів і трабекулярного апарата та ін). У літературі обговорюються різні патогенетичні фактори аритмій при малих структурних аномаліях серця (локальні кардіоміопатії, розтягнення папілярних м'язів, механічна стимуляція міокарда, передчасне збудження, порушення адренергічної стимуляції). Існує думка, що аномальні хорди в шлуночках можуть індукувати екстрасистолію внаслідок формування вогнища ектопічної активності у місцях прикріплення до ендокарда [3], мають можливість проводити електричний імпульс і брати участь у виникненні шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків [4, 5].

Аналіз структури аритмій у дітей з малими структурними аномаліями серця виявив у 46 % із них пасивні нотопопні аритмії (синусова брадикардія, міграція водія ритму, надшлуночковий ритм), у 41 % — екстрасистолію, у 13 % — пароксизмальну тахікардію. У 31,9 % дітей було виявлено ЕКГ-феномени, погрозливі за розвитком тяжких тахіаритмій: синдроми (феномени) передчасного збудження шлуночків (ПЗШ) — 12,1 %, синдром ранньої реполяризації шлуночків — у 7,7 %, синдром подовженого інтервалу QT — у 12,1 %.

У 26 % дітей був поставлений діагноз вторинної метаболічної кардіоміопатії (ВМК). Причиною розвитку ВМК були постгіпоксичні стани новонароджених, наслідки пологових травм, постінфекційні ускладнення, хронічна вогнищева інфекція та ін. У дітей цієї групи переважала екстрасистолія (50,0 %), рідше — нотопопні аритмії та синдроми ПЗШ — 35,7 і 14,3 % відповідно.

Діти з тяжкою кардіальною патологією (уроджені вади серця, кардіоміопатії) склали 6 %. У цих дітей були виявлені наступні види порушення серцевого ритму та провідності: синусова тахікардія (у 40 %), блокади ніжок пучка Гіса (40 %), синдром ПЗШ з нападами пароксизмальної тахікардії (6 %), атріовентрикулярна дисоціація (6 %), екстрасистолія (4 %), синдром слабкості синусового вузла

(4 %), миготлива аритмія (2 %), хронічна пароксизмальна тахікардія (4 %). Дослідженнями було встановлено зростання частоти аритмій у дітей з уродженими вадами серця (УВС) у до- та післяопераційному періодах — з 23 до 67 %. Можливими причинами виникнення ПРС та провідності у дітей з УВС були порушення скоротливої здатності міокарда, дилатація порожнин серця, аномалія клапанного апарата, наявність додаткових шляхів проведення імпульсів.

У ряді випадків, коли у хворих з ПРС доступними методами дослідження неможливо виявити змін з боку серця, порушення ритму відносять до «ідіопатичних», «первинних». Серед дітей з ідіопатичними аритміями, які склали 10,2 % обстежених, переважали хворі з пароксизмальною тахікардією — 46,1 %, синдроми ПЗШ діагностовано у 38,5 % дітей, екстрасистолію виявлено у 15,4 % дітей.

При проведенні ЧсЕФД дітям з екстрасистолією у 66,7 % встановлено зниження всіх показників провідникової системи серця: КЧВФСВ (коригований час встановлення функції синусового вузла — СВ) = (317,83 ± 17,19) мс; синоатріальне (СА) проведення = (180,47 ± 10,0) мс; атріовентрикулярне (АВ) проведення = 161,18 уд/хв; ефективний рефрактерний період АВ вузла (ЕРП АВ) = (370 ± 23) см. У 25 % дітей встановлено підвищене АВ проведення — (210,6 ± 12,2) уд/хв. Отримані результати дозволяють припустити, що екстрасистолія виникає внаслідок електрофізіологічних змін у провідниковій системі серця. У 23,1 % дітей з екстрасистолією виявлені раніш не діагностовані аритмії: у 15,4 % — пароксизмальна тахікардія, у 6,2 % — синдром слабкості синусового вузла (СССВ), у 1,5 % — миготлива аритмія.

У 58,9 % дітей з пасивними нотопопними аритміями (брадикардія, міграція водія ритму, передсердний ритм) при ЧсЕФД виявлено зниження всіх показників провідникової системи серця; у 17,8 % дітей встановлено зниження показників функції СВ, СА проведення; у 23,3 % дітей була знижена тільки функція СВ. Середні показники провідникової системи серця у дітей з пасивними нотопопними аритміями склали: КЧВФСВ = (395 ± 29) мс; СА проведення = (206 ± 13) мс; АВ проведення = (153 ± 4) уд/хв; ЕРП АВ = (340 ± 15) мс. У 12 % дітей був встановлений СССР; у 4,8 % дітей був спровокований напад пароксизмальної тахікардії.

ЧсЕФД у дітей з нападами серцебиття дозволило встановити електрофізіологічні механізми пароксизмальних тахікардій: у 62,2 % — тахікардія за участю додаткових шляхів проведення імпульсів (ортодромна — 59,4 %; антидромна — 30,2 % та множинні додаткові шля-

хи проведення — 10,4 %); вузлова АВ тахікардія — у 25,8 % дітей, передсердна тахікардія — у 6,8 % та шлуночкова — у 5,2 %. У 25,8 % дітей тахікардія мала несприятливий перебіг (часті напади, висока частота серцевих скорочень, порушення гемодинаміки), що стало підставою для проведення цим дітям хірургічного лікування.

Катамнестичним спостереженням встановлено, що у 73 % дітей аритмії зберігаються і мають тенденцію до прогресування, у деяких випадках з формуванням аритмогенної кардіоміопатії (у 3,7 %). У 17 % дітей встановлено трансформацію аритмій у більш складні варіанти порушення серцевого ритму. На підставі проведених обстежень у 23 дітей (5,7 %) проведено хірургічне лікування (імплантація штучного водія ритму у дітей з СССВ, радіочастотна абляція додаткових шляхів проведення імпульсів і модифікація АВ вузла у дітей з гемо-

динамічно несприятливими нападами пароксизмальних тахікардій).

Висновки

1. Аритмії у дітей зустрічаються при будь-якій патології серця та екстракардіальних захворюваннях.

2. В основі виникнення аритмій лежать електрофізіологічні зміни провідникової системи серця.

3. Аритмії у дітей можуть сполучатись, нерідко зберігаються тривалий час і мають тенденцію до трансформації у більш складні варіанти аритмій.

4. Електрофізіологічні механізми різних варіантів порушення серцевого ритму та електрофізіологічні показники провідникової системи серця є прогностичними критеріями перебігу аритмій та підставою для вибору адекватного методу лікування.

Список літератури

1. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М., 1999. 230 с.
2. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Т. 1. М.: Медицина, 1987. 448 с.
3. Garson A. В 2-х т. Arrhythmias in pediatric patients. Med. Clin. N/Amer. 1984; 68, 5: 1179–1210.
4. Джонсон Д. Предсердные тахикардии и нодовентрикулярные волокна. Кардиология 1990; 30, 11: 60–62.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости: Руководство для врачей. СПб.: ИКФ «Фолиант», 1998. 543 с.

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ

А.С. Сенаторова, А.И. Страшок, М.А. Хаин

Обследовано 400 детей с различными видами аритмий. Выявлены изменения электрофизиологических показателей проводящей системы сердца у таких детей. Установлена возможность сочетания и трансформации различных вариантов аритмий.

Ключевые слова: чрезпищеводное электрофизиологическое исследование, проводящая система сердца, нарушение сердечного ритма.

CAUSES AND MECHANISMS OF CARDIAC ARRHYTHMIAS OF APPEARANCE IN CHILDREN

A.S. Senatorova, A.I. Strashok, M.A. Khain

400 children with cardiac arrhythmias were examined. The complex investigation including transeophageal electrocardiography and electrostimulation in addition to routine methods permitted to identify types of cardiac arrhythmias and possibility of combination and transformation to other types of cardiac arrhythmias.

Key words: transesophageal electrocardiography and electrostimulation, conductive system of the heart, violation of cardiac rhythm.

ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПОЛОСТИ РТА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ОБЩЕМ ФРАКЦИОННОМ ОБЛУЧЕНИИ

Т.В. Звягинцева, Г.П. Рузин, Е.В. Желнин

Харьковский государственный медицинский университет

В эксперименте изучено состояние окислительно-антиоксидантных процессов в слизистой оболочке полости рта и периферической крови при общем фракционном облучении в отдаленные сроки. Усиление ПОЛ, не связанное с уменьшением активности АО-ферментов, обнаружено только в периферической крови.

Ключевые слова: ионизирующее облучение, окислительно-антиоксидантные процессы, полость рта, периферическая кровь.

Своеобразным индикатором состояния организма при облучении являются окислительно-антиоксидантные процессы в организме. Свободнорадикальные процессы у стоматологических больных, подвергшихся облучению, изучались в ротовой жидкости и периферической крови [1]. Недавно получены новые данные о состоянии прооксидантно-антиоксидантных процессов в коже и слизистых оболочках различных участков тела при их местном облучении, а также в периферической крови, раскрывающие роль свободнорадикальных механизмов в каскаде медиаторных процессов при образовании повреждений и заживлении облученных тканей [2–4]. Они стали предпосылкой для данной работы — изучения окислительно-антиоксидантных процессов в слизистой оболочке полости рта и периферической крови при общем фракционном облучении сравнительно небольшими дозами. Постановка и решение этой проблемы представляют практическую значимость, поскольку в категорию лиц, подвергшихся общему фракционному облучению, попадают ликвидаторы аварии на ЧАЭС, нуждающиеся в настоящее время в хирургической санации полости рта.

Материал и методы. Исследования выполнены на 60 крысах Вистар массой 180–220 г. Животные подвергались общему фракционному облучению в суммарной дозе 1 Гр (ежедневно по 0,2 Гр в течение пяти дней).

Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы оценивали по содержанию в слизистой оболочке полости рта, плазме и эритроцитах периферической крови диеновых конъюгат (ДК) [5], ТБК-зависимых продуктов ПОЛ [6], ключевых АО-ферментов — каталазы (Кат) [7], супероксиддисмутазы (СОД) [8], глутати-

онпероксидазы (ГП) [9]. В качестве контроля использовались интактные животные.

Результаты и их обсуждение. В слизистой оболочке полости рта содержание ДК увеличивалось на 15-е сут, а ТБК-зависимых продуктов ПОЛ — на 30-е сут, составляя 123 и 108 % соответственно от контроля. В остальные сроки содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ колебалось в пределах физиологических значений (рис. 1).

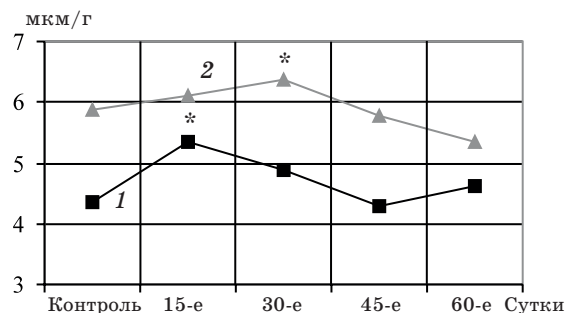


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгат (1) и ТБК-зависимых продуктов ПОЛ (2) в слизистой оболочке полости рта при общем фракционном облучении. * Достоверность различий с контролем

Показатели активности основных АО-ферментов — Кат, СОД, ГП — находились в пределах контрольных величин (рис. 2).

Таким образом, в слизистой оболочке полости рта показатели ПОЛ были кратковременно и незначительно повышены благодаря состоятельной АО-системе, удерживающей ПОЛ от прогрессирования.

Результаты исследования показателей ПОЛ в периферической крови показали всплеск ПОЛ в плазме и эритроцитах (рис. 3). При этом в плазме содержание ДК увеличи-

валось на 30-е сут, составляя 163 % от контрольного, в эритроцитах увеличение было продолжительным — на 15, 30 и 45-е сут, составляя 175, 147 и 138 % от контроля. Концентрация ТБК-зависимых продуктов ПОЛ оставалась увеличенной на 15, 30 и 45-е сут как в плазме — 150, 147 и 125 % от контроля, так и в эритроцитах — 119, 114 и 109 % от контроля (рис. 3).

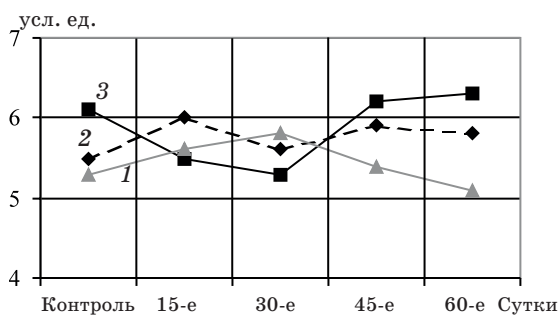


Рис. 2. Активность супероксиддисмутазы (1), каталазы (2) и глутатионпероксидазы (3) в слизистой оболочке полости рта при общем фракционном облучении

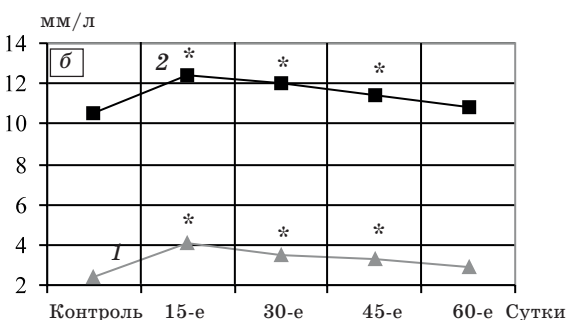
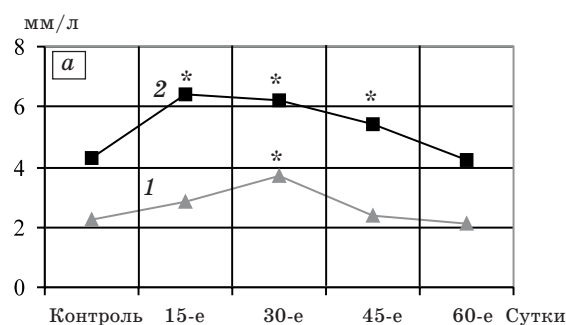


Рис. 3. Содержание диеновых конъюгатов (1) и ТБК-зависимых продуктов (2) ПОЛ в плазме (а) и эритроцитах (б) при общем фракционном облучении. * Достоверность различий с контролем

Колебания активности АО-ферментов не выходили за пределы физиологических значений (рис. 4). Лишь активность СОД достоверно снижалась на 15-е сут (83 % от исходного).

Таким образом, кинетика показателей ПОЛ в периферической крови — плазме

и эритроцитах — оказывается выраженнее и значительнее, чем в слизистой оболочке полости рта. Это согласуется с полученными ранее данными о состоянии прооксидантно-антиоксидантного процесса в очаге и крови при местном облучении кожи [2, 3]. Однако объяснить процесс активации ПОЛ аварийным выбросом АО в кровь не представляется возможным, поскольку активность основных АО-ферментов остается в пределах физиологических колебаний. Следовательно, в механизмах активации ПОЛ при фракционном режиме облучения в дальние сроки играют роль не только и не столько процессы, зависящие от АО-системы, по крайней мере от ферментного звена.

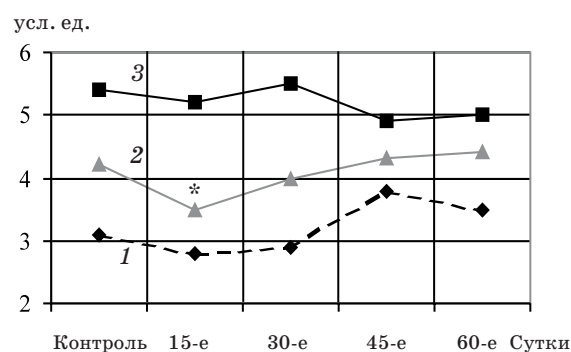


Рис. 4. Активность каталазы (1), супероксиддисмутазы (2) и глутатионпероксидазы (3) в эритроцитах при общем фракционном облучении. * Достоверность различий с контролем

Полученные экспериментальные данные могут служить обоснованием тактики хирургической санации полости рта при общем фракционном облучении. Включение АО-терапии для улучшения заживления в отдаленные после облучения сроки вряд ли целесообразно. В профилактике и коррекции возможных вследствие хирургического вмешательства осложнений предпочтительно использовать препараты политропного действия — иммуномодулирующего, гемостимулирующего, ранозаживляющего.

Выводы

1. При общем фракционном облучении сравнительно небольшими дозами ионизирующего излучения в слизистой оболочке полости рта в отдаленные сроки не обнаруживается сколь-нибудь значительного усиления ПОЛ, что объясняется резервными возможностями АО-системы.

2. В плазме и эритроцитах периферической крови активация ПОЛ значительна и длительна и не может быть объяснена снижением активности ключевых АО-ферментов.

Список литературы

1. *Хребор М.В.* Стан перекисного окиснення ліпідів у крові та ротовій рідині у ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Вестник проблем биологии и медицины. Полтава–Харьков, 1998; 5: 148–154.
2. *Звягинцева Т.В.* Стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної активності крові при шкірній рані, викликаній механічним та променевим ушкодженням. Фізіол. журн. 2000; 5: 47–51.
3. *Звягинцева Т.В.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность в очаге кожной раны, вызванной радиационным и механическим воздействием. Эксперим. і клін. медицина 2000; 1: 44–47.
4. *Ружин Г.П., Желнін Є.В., Звягинцева Т.В.* Вільнорадикальні процеси при місцевих променевих ушкодженнях тканин порожнини рота. Галицьк. лікарськ. вісник 2003; 10, 1: 143–145.
5. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1997: 48–52.
6. *Львовская Е.И., Волчегорский И.А.* Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопр. мед. химии 1991; 2: 37–39.
7. *Корольок М.Н., Иванова Л.И., Майорова И.Г.* Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
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.* Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991. 256 с.

ОКИСНО-АНТИОКСИДАНТНІ ПРОЦЕСИ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНИНИ РОТА І ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ПРИ ЗАГАЛЬНОМУ ФРАКЦІЙНОМУ ОПРОМІНЕННІ

Т.В. Звягинцева, Г.П. Ружин, Є.В. Желнін

В експерименті вивчено стан окисно-антиоксидантних процесів у слизовій оболонці порожнини рота і периферичній крові при загальному фракційному опроміненні у віддалені терміни. Посилене ПОЛ, яке не зв'язано із зменшенням активності АО-ферментів, знайдено тільки у периферичній крові.

Ключові слова: іонізуюче опромінення, окисно-антиоксидантні процеси, порожнина рота, периферична кров.

OXIDATION-ANTIOXIDANT PROCESSES IN THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY AND IN THE PERIPHERAL BLOOD IN TOTAL FRACTIONAL IRRADIATION

T.V. Zvyagintseva, G.P. Ruzin, Ye.V. Zhelnin

In the experiment the state of lipid peroxidation and antioxidant activity in the mucous membrane of the oral cavity and in the peripheral blood in fractional total irradiation has been studied. The increased lipid peroxidation not connected with the decreased antioxidant enzyme activities has been found only in the peripheral blood.

Key words: ionizing irradiation, oxidation-antioxidant processes, oral cavity, peripheral blood.

ОЦЕНКА ЗРИТЕЛЬНОЙ ДОНОЗОЛОГИИ, ФОРМИРУЮЩЕЙСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ АГРЕССИВНОГО ВИЗУАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ, С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

М.В. Кривоносов, Л.В. Подригало

Харьковский государственный медицинский университет

С позиций системного анализа оцениваются изменения функционального состояния организма детей и подростков при использовании ими различных визуальных нагрузок. Сделан вывод об оптимальности изменений в организме при чтении текстов, оформленных согласно гигиеническим требованиям, и о выраженной агрессии при электронных развлечениях и чтении некачественно оформленных текстов.

Ключевые слова: *предболезнь, школьники, визуальная агрессия.*

Оценка окружения детей и подростков с точки зрения возможной визуальной агрессии приобретает в последние годы все большую актуальность. Важное место в этом окружении занимают технические средства отображения информации. В докладе, подготовленном британской организацией Handel Communications, сказано, что дети в Великобритании сегодня тратят до 5 часов в день на визуальные развлечения (телевидение, видео, компьютер) [1]. Исследования выборки из 900 детей в возрасте 7–12 лет показали, что 37 % детей 7–8 лет имеют в своей комнате телевизор, почти 30 % детей 9–10 лет — видеоприставку и 15 % 11–12-летних владеют собственным компьютером. Сходная картина наблюдается и в США [2]. Примерно треть семей имеет компьютер, который используется школьниками для приготовления уроков. Несмотря на кажущуюся сложность, дети быстро осваивают новые технологии. Иногда кажется, как заметил один из обозревателей [2], что детям свойственно врожденное умение обращаться с ЭВМ. Поэтому иногда с достаточной степенью определенности говорят, что мультимедиа является рынком, ориентированным на молодежь. Единственным препятствием на пути к нему может стать излишне нервный педагог или родитель. В любом случае использование персональных компьютеров становится естественной частью обучения практически для каждого школьника.

Таким образом, видео- и компьютерные игры, игровые средства отображения информации (ИСОИ) превратились из экзотической в повседневную деталь жизни [3]. Возрастающее ассортимента и увеличение темпов продажи игровых приставок, компакт-дисков с игровыми программами, появление «малых» ИСОИ

(тетрис, тамагочи) позволяют утверждать о наступлении своеобразной «игровой электронной революции», а также выделить данные объекты в отдельный фактор визуального окружения современного человека, который обозначим специальным термином «электронные развлечения» (ЭР).

Нельзя забывать и о зрительной нагрузке, являющейся традиционной, то есть связанной с процессами чтения, письма и т. п. Происходящая в настоящее время как количественная, так и качественная интенсификация обучения приводит к увеличению времени, проводимого современным школьником за книгой. Это не может не сказаться на состоянии зрительного анализатора, приводя к развитию так называемой «школьной миопии». В последнее время специалисты говорят о необходимости выделения не только «школьной патологии», но и «школьной донозологии», примером которой может служить так называемый «синдром отличниц» [4].

ЭР — широко распространенный фактор визуального окружения современных детей и подростков, естественно не индифферентный по влиянию на здоровье и потенциально негативный. Однако до настоящего времени механизмы формирования расстройств гомеостаза организма под действием ЭР изучены недостаточно, что не позволяет разработать и ввести в действие патогенетически обоснованную систему первичных и вторичных профилактических мероприятий.

Целью настоящего исследования явились сравнительная оценка и изучение механизмов формирования предболезненного состояния у школьников под влиянием визуально агрессивных факторов для разработки эффективных профилактических мероприятий.

Материал и методы. Исследование проведено с участием 122 детей школьного возраста, имевших нормальные показатели функционального состояния зрительной системы. В качестве зрительной нагрузки использовались печатные тексты с разными параметрами оформления, игра с электронными игрушками типа «Тетрис» и компьютерные игры разной направленности. С помощью общепринятых методов оценивалось состояние зрительной системы (по значению ближайшей точки ясно-го видения и величине резервов аккомодации [5], контрастного зрения — по визоконтрастметрии [6]), состояние тонкой координации мышц кисти (по треморометрии — время выполнения пробы (ВТ) и количество касаний (ТрК), особенности психологического статуса (по стандартному тесту ТРАНС), состояние сердечно-сосудистой системы (по величине артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вегетативному индексу Кердо (ВИК = $(1 - \text{АД диастолическое} / \text{ЧСС}) \cdot 100\%$). В процессе компьютерной игры и использования тетриса проводился хронометраж согласно общепринятой методике с последующим расчетом общей плотности игры. При оценке эффективности процесса чтения рассчитывались показатели, характеризующие работоспособность школьников [7].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью комплекта прикладных программ [8].

Результаты и их обсуждение. Использованные в процессе эксперимента визуальные нагрузки (чтение, электронные игрушки, компьютерные игры) относятся к числу широко распространенных и популярных у детей и подростков [9]. Так, для чтения были использованы разработанные нами стандартные тексты, изменение параметров оформления которых позволяет снижать или увеличивать такой показатель, как удобочитаемость [7]. Были выбраны два варианта чтения, получившие условные названия «мягкое» и «жесткое», то есть соответствующие и не соответствующие гигиеническим требованиям по параметрам оформления [10]. Использование тетриса предполагало свободный выбор испытуемыми варианта игры, причем все игры были сходными и характеризовались наличием навязанного темпа и постоянной недостаточностью времени для принятия решения. Кроме того, было использовано две популярные компьютерные игры — Doom2 (ролевая военная игра с видом «из глаз» своего героя) и Lines99 (аркадная игра, стимулирующая формально-логическое мышление), причем вторая игра характеризовалась отсутствием навязанного ритма.

Естественно, уровень визуальной агрессии в каждом случае был различен, хотя обнару-

женные изменения изученных показателей были однотипны и совпадали с установленными ранее [10–12]. Результаты проведенных исследований показывают, что последствием визуальных воздействий могут быть разнонаправленные изменения, причем разброс показателей довольно велик и отражает индивидуальные колебания. В связи с этим традиционные методы обработки (параметрическая статистика) не дают возможности получить адекватную информацию об изменениях в системе. Кроме того, полученные результаты однозначно подтвердили формирование под воздействием визуальной агрессии донозологического состояния. Данное состояние характеризуется латентностью протекания и размытостью клинических проявлений, что требует перехода от процесса диагностики к процессу прогнозирования. Сложившаяся ситуация требует принципиально другого подхода, позволяющего оценивать динамику состояния системы под влиянием ЭР.

Согласно принципам прогноза донозологических состояний, предложенным Р.М. Бавским [13], при переходе организма от нормы к патологии происходит увеличение процесса энтропии, которому противостоят механизмы адаптации и компенсации. Мобилизация функциональных резервов организма приводит к актуализации и лабилизации функциональных систем, что способствует снижению энтропии. Перенапряжение и истощение регуляторных механизмов сопровождается ее увеличением, что, в частности, проявляется в уменьшении согласованности элементов системы, ухудшением синхронизации, ослаблением корреляционных связей. Потому правомерен подход к такой оценке системы, когда определяется вектор состояния адаптационно-приспособительной деятельности, направленный из прошлого в будущее, то есть осуществляется исследовательское прогнозирование.

С этой целью может быть применен метод корреляционных матриц [13, 14], позволяющий судить о состоянии и динамике системы по качественным и количественным особенностям корреляций факторов, ее образующих, и использованы показатели, предложенные А.Н. Зосимовым [14]. Полученные результаты приведены в таблице.

Обращает на себя внимание тот факт, что количество значимых корреляций в случае чтения в несколько раз ниже, чем при игровых воздействиях. На наш взгляд, это может быть объяснено как увеличением количества методик при оценке состояния в процессе игры, так и более высоким уровнем агрессии при ЭР. Полученные результаты позволяют утверждать, что визуальная агрессия оценен-

*Показатели, характеризующие корреляционные матрицы,
в динамике визуальных воздействий*

Показатель	Виды визуального воздействия				
	«жесткое чтение»	«мягкое чтение»	игра с тетрисом	игра в Doom2	игра в Lines99
Количество значимых связей, абс.	41	30	275	214	192
	48	31	288	289	203
Показатель синхронизации/лабилизации, %	7,775	12,418	14,031	9,978	8,312
	8,294	6,154	14,864	14,602	10,044
Средняя корреляция системы	0,623	0,65	0,406	0,445	0,439
	0,547	0,713	0,415	0,512	0,651

Примечание. В числителе — показатель до воздействия, в знаменателе — после воздействия.

ных видов воздействия снижается по направлению от игр к «жесткому чтению», а в случае «мягкого чтения» уже можно предположить наличие визуального оптимума. Подтверждением этому служит, прежде всего, динамика абсолютного количества значимых корреляционных связей в системах. При «мягком чтении» этот показатель практически не изменяется, а при остальных видах воздействий — увеличивается, причем наиболее значительно в случае игры Doom2, что позволяет считать ее высоко агрессивным ЭР.

Динамика показателя синхронизации/лабилизации также подтверждает приведенное предположение. Этот критерий увеличивается в процессе игры или чтения некачественно оформленных текстов, иллюстрируя процесс напряжения адаптационных механизмов, происходящий под влиянием визуальной агрессии. В то же время «мягкое чтение» не вызывает такого напряжения, а наоборот, способствует формированию состояния вработываемости, что позволяет системе функционировать более экономно и приводит к существенному снижению этого показателя. Данное предположение подтверждает вывод, сделанный нами ранее на основании изучения динамики психологического статуса в процессе чтения [10].

Величина исходной средней корреляции системы относится к среднему уровню при всех видах воздействий, хотя в случае чтения она значимо выше, чем при играх. Динамика данного критерия наиболее выражена при варианте «мягкого чтения», когда он увеличивается, достигая величины сильной корреля-

ции. В других случаях этот показатель может снижаться (вариант «жесткого чтения») или повышаться в разной степени (игровые воздействия), но не выходит за пределы средних корреляций. На наш взгляд, такое положение подтверждает, что система, подвергающаяся оптимальному воздействию, более стабильна и устойчива, тогда как визуальная агрессия способствует разбалансировке, выведению системы из равновесия, повышению ее неупорядоченности (энтропии по характеристике Р.М. Баевского [13]).

Таким образом, использование метода корреляционных матриц подтверждает, что в результате визуальных воздействий на организм детей школьного возраста могут формироваться донозологические состояния, для которых характерно увеличение разбалансированности функциональных систем, возрастание их лабильности и дискоординации работы. В то же время чтение текстов, оформленных в соответствии с гигиеническими нормативами, при оценке с данных позиций иллюстрирует процесс адаптации организма детей к визуальной нагрузке. С учетом латентности протекания и нечеткости симптоматики указанных преморбидных состояний применение метода корреляционных матриц является информативным, объективным и эффективным способом оценки и прогнозирования состояния здоровья школьников, контактирующих с электронными развлечениями. Данный метод позволяет оценивать уровень визуальной агрессии электронных развлечений, что важно для разработки профилактических мероприятий.

Список литературы

1. New Generation. Review by Handel Communication. Bookseller 1995; 25.08: 18.
2. Морозовский М.Л. Детская, учебная, развивающая литература и мультимедиа. Книжное дело 1996; 1: 82–86.
3. Dorman S.M. Video and computer games: effect on children and implications for health education. J. Sch. Health. 1997; 67, 4: 133–138.

4. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблемы, пути решения. Рос. педиатр. журн. 1998; 1: 5–8.
5. Сомов Е.Е. Методы офтальмоэргономики. Л.: Наука, 1989. 157 с.
6. Шелепин Ю.Е., Колесников Л.Н., Левкович Ю.И. Визоконтрастометрия. Л.: Наука, 1985. 104 с.
7. Пат. України 2001063812. Спосіб діагностики інформаційного навантаження друкованих видань для дітей та підлітків. Кривонос М.В., Подригало Л.В., Кочина М.Л. та ін. 2001. Бюл. № 11.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
9. Кривонос М.В., Подригало Л.В., Чеховская И.Н., Тютюнник И.В. Особенности визуального окружения современных школьников. Эксперим. и клин. медицина 2002; 4: 123–126.
10. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. и др. Особенности реакции школьников при чтении текстов с различными показателями оформления. Укр. вісник психоневрології 1999; 7, 4 (22): 55–57.
11. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. и др. Компьютерные игры и их возможное влияние на здоровье детей и подростков. Укр. вісник психоневрології 2001; 9, 1 (26): 109–112.
12. Кривонос М.В., Подригало Л.В., Кочина М.Л. и др. Технология гигиенической экспертной оценки игровых средств отображения информации. Вестник гигиены и эпидемиологии 2001; 5, 1: 61–64.
13. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 262 с.
14. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине. Харьков: Торнадо, 2000. 82 с.

ОЦІНКА ЗОРОВОЇ ДОНОЗОЛОГІЇ, ЩО ФОРМУЄТЬСЯ ПІД ВПЛИВОМ ДІЇ АГРЕСИВНОГО ВІЗУАЛЬНОГО ОТОЧЕННЯ, ЗА ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНИХ МЕТОДІВ

М.В. Кривонос, Л.В. Подригало

З позицій системного аналізу оцінюються зміни функціонального стану організму дітей і підлітків при використанні різних візуальних навантажень. Зроблено висновок про оптимальність змін у організмі при читанні текстів, оформлених згідно з гігієнічними вимогами, і про виражену агресію при електронних розвагах і читанні неякісно оформлених текстів.

Ключові слова: передхвороба, школярі, візуальна агресія.

EVALUATION OF VISUAL PRENOLOGY FORMED AS A RESULT OF EFFECT OF AGGRESSIVE VISUAL ENVIRONMENT WITH HELP OF MATHEMATICAL METHODS

M.V. Krivonosov, L.V. Podrigalo

From the positions of the systemic analysis the changes of functional condition of children's and juvenile organisms in various visual loads are evaluated. The conclusion about optimality of changes in the organism when reading the texts which were made out according to hygienic requests and about expressed aggressiveness in electronic amusements and reading of poorly made out texts is made.

Key word: prenosology, schoolchildren, visual aggression.

МЕТОДЫ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КСЕНОБИОТИКОВ

В.А. Прокопов, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов*,
Н.Г. Щербань*, Н.А. Ващук**

*Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Морзеева АМН Украины, г. Киев
Харьковский государственный медицинский университет

Обосновано применение методов люминесцентного анализа для оценки структурно-функционального состояния биологических мембран и определения пороговых и максимально недействующих доз в санитарно-токсикологических экспериментах.

Ключевые слова: люминесцентный анализ, биологические мембраны, санитарно-токсикологические исследования.

Состояние мембранных систем клеток различных органов и тканей во многом определяет внутриклеточный метаболизм. Нарушение структур биологических мембран, изменение их состава и физико-химических свойств лежат в основе разнообразных патологических процессов — воспалительных, аллергических, иммунных и др.

В настоящее время показана роль мембранных нарушений в патогенезе состояний, связанных со взаимодействием организма с ксенобиотиками. Мембранная патология может быть следствием нарушений процессов свободнорадикального окисления [1].

Среди многих методов исследования, которыми располагает современная наука, видное место принадлежит люминесцентному анализу. Этот метод обладает высокой чувствительностью, информативностью и надежностью. Он дает уникальные возможности изучения возбужденных состояний молекул, фотохимических реакций, динамики быстрых молекулярных процессов, структуры и свойств сложных химических и биологических систем. В практике таких специальностей, как фармакология, токсикология, судебная медицина, лабораторное дело, метод нашел широкое применение [2]. Под люминесценцией понимают свечение, не связанное с тепловым испусканием лучей. В зависимости от источников энергии для свечения физических тел или биологических материалов различают хеми-, электро- или фотолюминесценции. Собственно люминесцирующие тела и субстраты бывают хеми-, электро- или фотолуминофорами [2].

Данные экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствуют о больших перспективах люминесцентного анализа в ди-

агностике различных заболеваний и обосновании структурно-метаболических механизмов их формирования.

Являясь высокочувствительными и информативными, методы люминесцентного анализа могут адекватно отражать структурно-функциональное состояние мембран и нарушение гомеостатической функции организма в условиях воздействия на организм вредных антропогенных факторов.

Большое развитие в нашей стране и за рубежом получил метод анализа хемилюминесценции биологических систем (или метод биохемилюминесценции — БХЛ), таких как органы, ткани, сыворотка и плазма крови. БХЛ плазмы крови в присутствии двухвалентного железа дает возможность уточнить степень мозговой гипоксии на фоне неспецифических заболеваний легких. БХЛ оказалась хорошим тестом на жизнеспособность пересаживаемых и консервируемых органов (почка, роговица и др.) и способом ранней диагностики криза отторжения пересаженного органа [3].

БХЛ нашла широкое применение для оценки состояния свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов, происходящих в сложных биологических системах.

Целью настоящей работы было обоснование применения люминесцентного анализа для оценки структурно-функционального состояния мембран и определения пороговых и максимально недействующих доз в санитарно-токсикологических экспериментах.

Материал и методы. Исследовали интенсивность сверхслабого свечения гомогенатов внутренних органов, сыворотки крови и цельной крови у крыс Вистар, подвергавшихся пероральному воздействию в подостром опыте поли-

оксипропиленполиолами марок Л-294, Л-564, ПП-100, на хемилюминометре ХЛМЦ1-01. Определяли спонтанную и индуцированную люминолзависимую БХЛ. В качестве индукторов использовали перекись водорода и хлорное железо [4]. В кварцевую кювету размером 10 x 10 x 45 мм вводили 1,2 мл изотонического раствора натрия хлорида, 10 мкл сыворотки (4 или 10 мкл гомогенатов внутренних органов), 10 мкл 3% -ного раствора люминола и записывали фон сверхслабого свечения (2 измерения каждого свечения в течение 10 с). После этого в кварцевую кювету для оценки состояния индуцированной БХЛ вносили 3% -ную перекись водорода в количестве 0,05 мл (или хлорное железо в объеме 0,05 мл) и выполняли 6 измерений (каждое в течение 10 с).

Фотолюминесценцию сыворотки крови оценивали по интенсивности фосфоресценции. Для этого исследуемые образцы облучали ультрафиолетовыми лучами. После прекращения действия возбуждающего света регистрировали фосфоресценцию (так как испускание квантов свечения во время облучения светом представляет собой флуоресценцию) [5]. Фосфоресцентный метод не получил такого широкого применения, как биохемилюминесцентный и флуоресцентный. Это связано, во-первых, с тем, что подавляющая часть физических тел и биологических субстратов слабо фосфоресцирует. Во-вторых, в отличие от флуоресценции, наблюдение которой технически не представляет каких-либо трудностей, регистрация фосфоресценции требует специальной измерительной аппаратуры, основу которой составляет фосфороскоп, обеспечивающий разделение во времени процессов облучения образца возбуждающим светом и регистрации его фосфоресценции. Одной из трудностей является обеспечение абсолютной светозащиты фотоприемника от дифракции возбуждающего света. В описанных в литературе приборах данная проблема решена неудовлетворительно и по этой причине им присуща низкая чувствительность.

Флуоресценция наблюдается преимущественно в жидких и газообразных средах, тогда как фосфоресценция доминирует в твердых средах. Для наблюдения флуоресценции и фосфоресценции необходимо, чтобы изучаемый образец был прозрачным для возбуждающего света. В то же время применительно к фосфоресценции подавляющая часть твердых тел непрозрачна. Это обстоятельство, естественно, усложняет наблюдение фосфоресценции таких образцов и не способствует широкому применению фосфоресцентного метода.

В связи с этим был разработан люминометр [5], в котором успешно решены проблемы обеспечения абсолютной светозащиты фотоэлек-

тронного умножителя (ФЭУ) и регистрации фосфоресценции непрозрачных образцов.

Фосфоресценцию определяли следующим образом: на кварцевую пластину размером 5x5 мм наносили 50 мкл сыворотки. При температуре 30 °С нанесенные капли высушивали в термостате в течение 20 мин для образования твердой пленки. Пластины с высушенной сывороткой помещали в фосфороскоп и измеряли ее фосфоресценцию. Источником возбуждающего света служила ртутная лампа ДРК-120. С помощью монохроматора ДМР-4 выделяли следующие линии возбуждения: 297, 313, 334, 365, 404, 434 нм. Ширина выходной щели монохроматора составляла 2 мм. Область спектральной чувствительности ФЭУ=300–830 нм. Регистрацию фосфоресценции проводили при комнатной температуре в режиме счета фотонов. В качестве измерительной системы служил счетчик СВС-2. Все процессы измерения были автоматизированы, погрешность не превышала 3 %.

В последние годы для изучения физических свойств липопротеинов и биомембран используются разнообразные флуоресцирующие соединения, так называемые флуоресцентные метки и зонды. Они позволяют количественно характеризовать такие физические свойства мембран, как поверхностный заряд, трансмембранный потенциал, микровязкость, расстояние между белками и липидами, концентрацию воды, изменение конформации белков и т. д. Использование новых зондов позволило разработать новые методы диагностики многих иммунных заболеваний, включая аллергические состояния, токсикозы, атеросклероз. Качества этих методов, основанных на оценке физических свойств мембран лимфоцитов, эритроцитов и белков плазмы крови, обеспечивают их распространение в клинической практике [2].

О текучести плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов судили по коэффициенту эксимеризации пирена. Он представляет собой отношение количества эксимеров пирена при длине волны испускания $\lambda_{\text{исп}}=470$ нм к количеству его мономеров при длине волны $\lambda_{\text{исп}}=393$ нм. Коэффициент эксимеризации пирена изучали в зоне белок-липидных контактов ($\lambda_{\text{возб}}=287$ нм) и в липидном бислое ($\lambda_{\text{возб}}=334$).

Интенсивность флуоресценции 1-анилино-8-нафталинсульфата (1,8-АНС), изменяющуюся обратно пропорционально поверхностному заряду мембраны лимфоцита, исследовали по методу Ю.А. Владимирова и Е.Г. Добрецова [2]. Флуоресценцию отдельной клетки изучали с помощью микроскопа ЛЮАМ-ИЗ, $\lambda_{\text{возб}}=360$ нм, $\lambda_{\text{исп}}=490$ нм. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. Состояние свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по величине светосуммы и интенсивности сверхслабого свечения H_2O_2 - или $FeCl_3$ -индуцированной люминолзависимой БХЛ. Согласно данным литературы интенсивность БХЛ в системе индуцированной H_2O_2 отражает образование наиболее реакционно-способных радикалов (ОН-гидроксильный радикал, O_2 -супероксидный анион кислорода), с которыми взаимодействуют биологические субстраты [6]. Они инициируют цепной процесс ПОЛ, протекающий в биомембранах и липопротеинах крови [7]. По мнению многих авторов, накопление активных форм кислорода, перекисей, гидроперекисей, свободных радикалов потенцирует развитие свободнорадикальной патологии и усиливает скорость старения организма [3, 8]. Результаты исследований свидетельствуют о повышении спонтанной (СХЛ) и индуцированной (ИХЛ) хемилюминесценции сыворотки крови, цельной крови, гомогенатов внутренних органов и тканей экспериментальных животных, подвергавшихся пероральному воздействию 1/10, 1/100, 1/1000 и 1/10000 ДЛ₅₀ в условиях подострого опыта. Наиболее существенные различия между интенсивностью свечения сравниваемых групп

наблюдали в условиях оценки люминолзависимой БХЛ (табл. 1). Анализ полученных данных свидетельствует, что субтоксическое воздействие изучаемых полиоксипропиленполиолов марок Л-564, Л-294, ПГ-100 во всех дозах, кроме 1/10000 ДЛ₅₀, индуцирует свободнорадикальные процессы и ПОЛ, которые сопровождаются генерацией активных форм кислорода и накоплением в организме гидроперекисей, свободных радикалов, способных привести к ингибированию антиоксидантной системы (АОС) и развитию патологических структурно-метаболических состояний. Повышение уровней люминолзависимой хемилюминесценции, индуцированной H_2O_2 и $FeCl_3$, подтверждает цепной свободнорадикальный характер происходящих изменений в биологических системах, которые впоследствии активируют ПОЛ. Исследования свидетельствуют, что в условиях интоксикации полиоксипропиленполиолами образуется супероксидный анион кислорода (O_2) и гидроксильный радикал (ОН). Первый из них содержит два неспаренных электрона, возникающих, как правило, в результате разрыва валентной связи. В отсутствие освещения концентрация неспаренных электронов в образце незначительна. В условиях химической индукции или при освещении количество их существенно

Таблица 1. Влияние полиоксипропиленполиолов в дозе 1/1000 ДЛ₅₀ в подостром опыте на интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови и гомогенатов органов крыс

Полиокси- пропилен- полиол	Интенсивность ХЛ, ($M \pm m$) имп/с				
	спонтанной	H_2O_2 -индуциро- ванной	$FeCl_3$ -индуциро- ванной	люминолзависимой	
				H_2O_2 -индуциро- ванной	$FeCl_3$ -индуциро- ванной
<i>Сыворотка крови</i>					
Контроль	124,5±7,3	130,4±15,6	655,7±12,4	1785,6±28,2	1620,3±24,5
Л-564	265,8±12,4*	1435,3±20,6*	1210,4±16,7*	3726,5±40,8*	3654,7±53,2*
Л-294	230,8±8,5*	1580,6±32,4*	1452,6±20,8*	4205,3±50,6	3962,8±47,6
ПГ-100	254,3±17,6*	1625,7±28,2*	1580,3±31,4*	4365,4±49,6*	4150,3±48,4*
<i>Гомогенат печени</i>					
Контроль	140,6±8,2	810,4±12,3	795,6±15,4	1825,3±17,8	1750,8±21,6
Л-564	265,4±12,8*	1562,3±17,4*	1497,3±15,6*	3920,5±23,8*	3805,4±70,7*
Л-294	380,4±13,3*	1498,3±22,6*	1480,2±19,8*	3865,7±18,9*	3825,2±30,3*
ПГ-100	295,7±11,4*	1503,2±16,5*	1510,4±23,7*	3910,4±23,2*	3850,4±27,3*
<i>Гомогенат почек</i>					
Контроль	150,3±7,2	860,7±11,5	810,6±10,3	4870,8±22,3	1760,5±30,2
Л-564	288,9±12,5*	1570,3±21,6*	1470,2±17,3*	4905,3±60,8*	3986,7±53,4*
Л-294	310,5±17,8*	1580,2±26,3*	1495,1±13,8*	4545,7±56,2*	4050,2±478,3*
ПГ-100	305,2±20,4*	1575,4±18,3*	1506,3±20,7	4236,8±65,4*	4140,3±57,6

* $p < 0,05$.

возрастает. Повышение продукции супероксидного аниона кислорода под влиянием испытуемых соединений свидетельствует о наличии высоких уровней, триплетного в частности, возбужденных электронных состояний. Система энергетических уровней триплетного состояния в белках подтверждалась нами результатами изучения фосфоресценции сыворотки крови опытных и контрольных животных, а многими авторами — методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР) [6, 7]. Эти результаты свидетельствуют, что исчезновение сигнала ЭПР соответствует исчезновению триплетного состояния, в чем можно убедиться, сравнив кривую затухания ЭПР-поглощения с кривой фосфоресценции триплетного состояния. Ход обеих кривых после выключения света (источника возбуждения) одинаков [6, 7]. Наличие высоких уровней триплетных возбужденных состояний, обусловленных неспаренными электронами, может свидетельствовать об изменении конформации белковых молекул, присутствующих в сыворотке крови. Это связано, по-видимому, с окислительной модификацией белков, свободнорадикальными процессами и активацией ПОЛ, возникающими под влиянием воздействия ксенобиотиков.

При изучении фосфоресценции сыворотки крови животных, подвергавшихся воздействию полиоксипропиленполиолов в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ₅₀, обнаружены существенные различия в интенсивности свечения при длинах волны возбуждения анализируемых объектов 297, 313, 334, 365, 404 и 434 нм. Особенно значимым было повышение уровня фосфоресценции в длинноволновой ($\lambda=297$ и 313 нм) области возбуждения (табл. 2). Результаты эксперимента показывают, что при

истечении сравнительно большого отрезка времени (10^{-4} – 10^{-2} с) излучают свет и переходят на низкий, невозбужденный синглетный уровень [6, 7]. Появление в длинноволновой области возбуждения повышенного количества молекул в триплетном состоянии может, по всей видимости, свидетельствовать о разобщении окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, которое сопровождается увеличением рассеивания тепла в организме экспериментальных животных под воздействием полиоксипропиленполиолов. Вещества в дозе 1/10000 ДЛ₅₀ не влияли на показатели фосфоресценции сыворотки крови опытных животных под воздействием 1/1000 ДЛ₅₀ полиоксипропиленполиолов.

Результаты исследований свидетельствуют об интенсификации под влиянием полиоксипропиленполиолов окислительных процессов, приводящих к развитию дистрофических и деструктивных нарушений клеточных и внутриклеточных структурно-функциональных единиц.

Исследование структурно-функционального состояния мембран клеток крови показало значительное снижение текучести (коэффициента эксимеризации пирена $\lambda_{исп}-470$ нм/ $\lambda_{исп}-393$ нм) плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов крови в зонах белок-липидных контактов и липидном бислое по сравнению с таковой у контрольных животных (табл. 3). Интенсивность флуоресценции 1,8-АНС, отражающая изменения поверхностного заряда плазматических мембран, также была снижена, что может свидетельствовать об их гиперполяризации. Нарушений структурно-функциональных и физико-химических свойств мембран при воздействии на организм 1/10000 ДЛ₅₀ не наблюдали.

Таблица 2. Активность фосфоресценции сыворотки крови крыс под воздействием 1/1000 ДЛ₅₀ полиоксипропиленполиолов

Спектр возбуждения, нм	Γ^0 , ($M \pm m$) имп/мин			
	контроль	Л-564	Л-294	ПГ-100
297	4250,3±69,8	4448,2±50,6*	4490,3±61,3*	4387,4±70,8*
313	3254,3±28,5	3582,6±30,7*	3860,4±41,6*	3657,2±50,7*
334	620,6±21,4	780,3±16,5*	810,3±22,4*	830,5±26,2*
365	1895,4±40,3	2105,8±30,4*	2010,7±33,1*	2260,8±27,4*
404	460,3±18,2	595,3±14,5*	623,8±17,6*	690,4±19,6*
434	610,4±15,6	780,5±17,3*	825,6±22,4*	840,5±16,3*

* $p < 0,05$.

субхроническом воздействии на организм ксенобиотиков происходит увеличение накопления в биосистемах числа молекул, находящихся в триплетном возбужденном состоянии, то есть имеющих два неспаренных электрона. Эти молекулы более живучи и лишь по

Выводы

1. Ксенобиотики (в частности полиоксипропиленполиолы) при пероральном пути поступления в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ₅₀ стимулируют свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов, приводя-

Таблица 3. Текучесть плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов крыс под воздействием 1/100 ДЛ₅₀ полиоксипропиленполиолов в подостром опыте

Плазматическая мембрана	Текучесть мембран ($M \pm m$)			
	Контроль	Л-564	Л-294	ПГ-100
Лимфоциты				
белок-липидные контакты	3,820±0,073	1,42±0,06*	1,390±0,076*	1,480±0,054*
липидный бислой	3,700±0,064	1,73±0,03*	1,82±0,04*	1,860±0,025*
Эритроциты				
белок-липидные контакты	2,830±0,035	1,48±0,28*	1,520±0,033*	1,560±0,018*
липидный бислой	2,940±0,042	1,56±0,04*	1,63±0,07*	1,60±0,05*

* $p < 0,05$.

щие в условиях подострого опыта к глубоким изменениям физико-химических свойств мембран и структурно-метаболических процессов, лежащих в основе нарушения ядерно-цитоплазматических взаимодействий и формирования основных симптомов мембранной патологии.

2. Методы люминесцентного и флуоресцентного анализа высокочувствительны и информативны при оценке структурно-функционального состояния мембран и определении пороговых и максимально недействующих доз в санитарно-токсикологических экспериментах.

Список литературы

1. Жуков В.И., Мясоедов В.В., Козин Ю.И. и др. Детергенты — модуляторы радиомиметических эффектов. Белгород: Полимерсинтез, 2000. 375 с.
2. Владимиров Ю.А., Добрецов Е.Г. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
3. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Григорова И.А. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза. Белгород: Полимерсинтез, 2001. 601 с.
4. Жуков В.И., Зайцева О.В., Абашин В.М. и др. Использование биохимиллюминесценции и фосфоресценции при изучении влияния химических факторов производственной среды на организм: Тез. докл. 1-й Республ. конф. «Новые методы в медицине». Ворошиловград, 1990: 51–53.
5. Пат. 2031400 РФ. Устройство для регистрации при комнатной температуре люминесценции биологических мембран. Абашин В.М., Сергиенко Н.Г., Жуков В.И. 1995. Бюл. № 8.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.
7. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. К., 1997. Ч. I. 200 с.; Ч. II. 220 с.
8. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем. Харьков, 2001. 414 с.

МЕТОДИ ЛЮМІНЕСЦЕНТНОГО АНАЛІЗУ В ОЦІНЦІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН ПРИ ВПЛИВІ КСЕНОБІОТИКІВ

В.А. Прокопов, В.І. Жуков, В.В. Мясоедов, Н.Г. Щербань, М.А. Ващук

Обґрунтовано застосування методів люмінесцентного аналізу для оцінки структурно-функціонального стану біологічних мембран і визначення порогових і максимально недіючих доз у санітарно-токсикологічних експериментах.

Ключові слова: люмінесцентний аналіз, біологічні мембрани, санітарно-токсикологічні дослідження.

LUMINESCENT ANALYSIS METHODS IN INVESTIGATION OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE BIOLOGICAL MEMBRANES OF UNDER XENOBIOTICS INFLUENCE

V.A. Prokopov, V.I. Zhukov, V.V. Myasoedov, N.G. Scherban, N.A. Vaschuk

The effectiveness of luminescent analysis methods in estimation of biological membranes state in toxicological experiments for grounding of xenobiotics safe levels has been proved.

Key words: luminescent analysis, biological membrane, toxicological investigation.

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування») (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи).

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовков и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation (Вставка–объект–Equation 2.0), графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения желательно представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop PSD или Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (0572) 40-26-00.