

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА (ПРИРОДА, МЕХАНИЗМЫ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ)

*Т.М. Воробьева, С.П. Колядко*

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

На основе анализа фундаментальных работ по электрофизиологии ЦНС, классических исследований электрической активности мозга человека, а также собственных результатов освещены природа и механизмы электрогенеза, пейсмекерная роль отдельных структур лимбико-ретикулярной системы мозга, olfactorius и неокортекса в частотно-амплитудном спектре ЭЭГ, изложены представления об информационном значении электрических процессов мозга в оценке его функционального состояния.

**Ключевые слова:** электрогенез мозга, природа, механизмы, функциональное значение, ЭЭГ.

В последние три десятилетия произошел видимый прогресс в области фундаментальной электрофизиологии мозга и клинической энцефалографии, чему способствовало огромное техническое достижение – изобретение компьютеров. Благодаря им стали возможны быстрые и сложные вычисления, необходимые в нейронауках. Вместе с тем при осмысленном анализе результатов математической обработки электрофизиологических данных зачастую графические и компьютерные «комиксы» описания частотно-амплитудного спектра ЭЭГ теряют всякую целесообразность. Хотелось бы, чтобы исследователь был знаком в равной мере и с трудами основоположников этой науки – электрофизиологии. Следует помнить предостережение Сантаяны: «Кто не помнит прошлого, тот обречен его повторить». В связи с этим на основе классических работ по электрофизиологии мозга следует изложить представления о природе, механизмах и функциональном значении биопотенциалов мозга. Наиболее глубокие исследования по этой проблеме были проведены во второй половине прошлого столетия. Их результаты позволили вскрыть механизмы аритмических и ритмических колебаний, составляющих спектр частот электрической активности мозга. Были выявлены также особенности последовательных потенциалов, возникающих на афферентные раздражения различной частоты (arousal), и их усиление по ам-

плитуде (admenting) [1]. Биопотенциалы мозга возникают не только на афферентные раздражения, но и «спонтанно» отражают непрерывную деятельность мозга вследствие постоянно поступающих импульсов в него из внутренней и внешней среды.

Н. Berger выделил два типа волновых процессов и обозначил их буквами греческого алфавита – альфа и бета: альфа регистрировал отчетливо в задних отделах мозга (особенно в состоянии покоя) и отметил его ритмичность; бета-ритм был характерен для состояния настороженности и встречался в передних отделах коры головного мозга [2]. После наблюдений Н. Berger ЭЭГ стала предметом многих исследований [3–7]. Опубликовано более тысячи статей по разным вопросам ЭЭГ, в которых уделяется внимание значению ее частотных показателей в оценке функционального состояния мозга и в диагностике при различных его заболеваниях. Установлено, что при непрерывно происходящей поляризации и деполяризации различных нервных элементов головного мозга генерируемые электрические токи взаимодействуют между собой и дают сложную интерференционную кривую суммарной электрической активности. Она есть сложная совокупность тормозных и возбудимых потенциалов. При этом в суммарной ЭЭГ находят отражение только низкочастотные электрические процессы длительностью от 10 мс до 10 с. Отсутствие быстрых потенциалов на

ЭЭГ объясняется шунтированием на поверхности слоев коры больших полушарий. Наиболее распространенные теории медленных колебаний – синаптическая [8] и дендритическая [5, 9, 10].

Одной из характерных особенностей медленных колебаний электрической активности мозга является способность ритмически повторяться, что обуславливает наличие на ЭЭГ различных ритмов, которые в зависимости от частоты их волновых процессов называют дельта-, тета-, альфа- и бетаритмами [11]. Ритмичность медленных колебаний на ЭЭГ обусловлена синхронизацией импульсной активности корковых нейронов, пейсмейкерами которой являются лимбико-ретикулярные структуры мозга [12]. Однако существуют и другие точки зрения на происхождение ритмической активности. Бесспорным остается тот факт, что регуляция ритмов осуществляется преимущественно подкорковыми образованиями (гипоталамус, ретикулярная формация среднего мозга, таламус, септум), палеокортексом (гиппокамп), архипалеокортексом (миндалевидный комплекс, передняя медиальная область *olfactorius*) [12–16]. Причиной ритмики биопотенциалов головного мозга, согласно представлениям большинства современных исследователей, является не ритмическая активность нейронов, а длительная циркуляция импульсов в замкнутых цепях нейронов между корой и структурами лимбической системы и в самой новой коре, что доказано наличием множественных двусторонних анатомических связей. Согласно теории *J. Eccles*, многочисленные замкнутые нейронные связи коры обеспечивают непрерывную бомбардировку нейронов новой коры больших полушарий мозга импульсами даже в состоянии покоя [8]. На каждый нейрон приходится несколько импульсов, однако наличие рефрактерного периода нейрона служит причиной того, что он возбуждается не от каждого импульса, а от суммации синаптических потенциалов. Нарастание суммарного синаптического потенциала приводит к возбуждению нейрона в состоянии его относительной рефрактерности и, следовательно, к учащению ритма колебаний, генерируемых корковым нейроном. Снижение величины синаптического потенциала – замедление частоты ритмических колебаний. Таким образом, эти процессы объясняют возникновение ритмов неокортекса как результат взаимодействия двух основных факторов, таких как интенсивность внешнего раздражения и природное свойство нервной клетки (скорость восстановления ее возбудимости). Возбуждение от нейрона к нейрону, согласно тео-

рии *J. Eccles*, передается бегущей волной либо спайковым потенциалом. Однако *В.С. Русинов* считает, что возбуждение от нейрона к нейрону может передаваться не только бегущей волной, но и благодаря распространению местного возбуждения [4]. Исходя из этого, изменение частоты доминирующего ритма электрической активности мозга рассматривают как показатель изменения функциональной подвижности нейронов: его замедление – снижение лабильности корковых нейронов, учащение – повышение их функциональной подвижности. Одновременные изменения функциональной подвижности большой группы нейронов (например, в одном из анализаторов) могут осуществляться электротоническими влияниями [17], то есть огромное количество нервных клеток представляет собой очаг стационарного возбуждения, что определяет процесс синхронизации ритмической активности. По мнению *Н.А. Аладжаловой*, возможно существование и гуморальных механизмов синхронизации электрической активности мозга в связи с активными веществами эндогенной природы, действующими на синапсы [10].

Основными компонентами ЭЭГ являются частоты в диапазоне 1–4, 4–7, 8–12, 15–35 кол/с. В зависимости от частоты, волтажа и форм различают несколько типов волн и комплексов на ЭЭГ: дельта-волны – частота 0,5–4,0 кол/с, длительность более 260 мс, амплитуда не менее 20 мкВ; тета-волны – частота 4–7 кол/с, длительность 250–130 мс, амплитуда не менее 70 мкВ; альфа-волны – частота 8–12 кол/с, длительность 25–75 мс, амплитуда 10–150 мкВ (в среднем 50 мкВ); бета-волны – частота 15–35 кол/с, длительность 75–40 мс, амплитуда до 30 мкВ. По форме различают аркообразный ритм частотой 7–11 кол/с, регистрируется в центральных областях головного мозга (роландический ритм). Гамма-колебания – частота 35–50 кол/с; острые волны – частота 3–50 кол/с, одно- и двухфазные, встречаются в задних отделах коры головного мозга; пики – острые волны частотой 50 кол/с; спайки – колебания, подобные токам действия длительностью до 10 мс; быстрые асинхронные колебания – множественные пики длительностью до 20 мс, амплитудой 10–150 мкВ; сверхмедленные колебания – ритмические изменения потенциалов, период колебания от 3 до 30 с и более. Любые колебания чрезмерно высокой амплитуды относят к гиперсинхронным потенциалам. Дельта правильнее называть активностью, так как она практически не имеет ритмичности. Замещение ритмической медленной активности менее регулярными колеба-

ниями или бета-ритмом называют десинхронизацией, подавление амплитуды доминирующего ритма – явление депрессии.

Альфа-ритм, описанный Н. Berger («бергеровский ритм»), является доминирующим, но может вообще отсутствовать у отдельных лиц, может провоцироваться пробой «открыть – закрыть глаза». Частота альфа-ритма является постоянной на протяжении всей жизни у одного и того же человека. Это ритм покоя, хорошо регистрируемый в темноте, – прерывистые световые раздражения вызывают следование затылочного альфа-ритма соответственно частоте раздражения. При внешних воздействиях альфа-ритм подавляется, происходит разбитие его синхронии, и если этого нет, следует думать о патологическом процессе в мозгу. Функциональная асимметрия альфа-ритма – предвестник патологии [18, 19]. Пейсмекером альфа-ритма являются неспецифические ядра таламуса, образующие с нейронами коры головного мозга замкнутую циклическую систему циркуляции возбуждения. По вопросу функционального значения альфа-ритма существуют разные точки зрения. Установлена его корреляция со зрительной афферентацией, актами ходьбы, уровнем интеллектуального и эмоционального напряжения. По словам D.V. Lindsley, альфа-ритм как пульсирующая и кодирующая системы необходим мозгу, чтобы восприятие внешнего мира и реакции на раздражение не искажались и не смазывались постоянным притоком информации [14]. Наличие альфа-ритма на ЭЭГ означает уравновешивание – состояние покоя, «психофизиологическое здоровье» [18, 20]. Его отсутствие – фактор эмоционального напряжения. Поэтому можно считать, что альфа-ритм – показатель гомеостатического регулирования и выполняет барьерную функцию в отношении поступающих сигналов и их эмоциональной оценки. Но некоторые авторы считают, что альфа-ритм – показатель непрерывного потока импульсов, переходящих из разных рецепторов. Нам представляется более правомочной барьерная функция альфа-ритма [21, 22].

Бета-ритм (13–30 кол/с) встречается преимущественно во фронтальной и центральной областях неокортекса (больше у женщин) [2]. Бета-индекс весьма постоянен, его увеличение – однозначное повышение функционального тонуса головного мозга. Бета-ритм блокируется тактильными и проприоцептивными раздражениями и не реагирует на зрительную информацию, является выражением гипервозбудимости (нормальной активации) мозга, его отсутствие –

функциональное истощение деятельности головного мозга и, в первую очередь, активирующих стволово-диэнцефальных структур [23, 24]. Пейсмекером бета-ритма являются ретикулярная формация среднего мозга и задние отделы гипоталамуса, которые в совокупности обеспечивают его генез [13].

W.G. Walter обозначил греческой буквой тета полосу частот от 4 до 7 кол/с. Тета-ритм преобладает у детей до 10 лет, преимущественно регистрируется в центральных областях коры головного мозга и является нормальным свойством ЭЭГ у маленьких детей [1, 4, 25, 26]. Есть мнение, что тета-ритм лучше всего регистрируется в височных областях коры [15]. Вместе с тем есть сведения, что в височных областях этот ритм возникает только у невротиков; это подтверждено и нашими исследованиями [27]. Тета-ритм регистрируется билатерально, синхронно, симметрично [28–30]; унилатеральный тета-ритм – показатель патологии мозга [6, 31–33]. Генерализация тета-активности в коре головного мозга – снижение ее функциональных возможностей, пароксизмальная тета-активность – признак измененного функционального состояния межточного мозга [24, 34–36]. Как показали исследования [15, 37, 38], его пейсмекером являются медиальные ядра септум, генератором – гиппокамп.

Дельта-активность (0,5–4,0 кол/с) в состоянии бодрствования не регистрируется, но в норме может присутствовать на ЭЭГ задних отделов коры головного мозга (затылочного, затылочно-теменного, затылочно-височного), ее представленность зависит от возраста [11, 30, 39, 40]. Дельта-активность у маленьких детей и взрослых, как принято считать, – нормальный показатель (если амплитуда не более 50 мкВ), означает снижение функциональной активности мозга. Локальное появление дельта-волн – это обязательно ограничивающий объемный процесс (опухоль) или абсцесс, инсульт; при кистозном арахноидите дельта-ритм составляет 3 кол/с. Пароксизмальная мономорфная дельта-активность – признак поражения подкорковых структур [34, 35]. Как показали исследования [41], пейсмекером мономорфной дельта-активности является гипоталамус, полиморфной – гипоталамус с участием коры мозга. Можно было бы упомянуть и другие ритмические колебания электрической активности, но они не несут существенной нагрузки в оценке ее функционального состояния.

В заключение следует отметить, что альфа-ритм – ритм спокойного бодрствования (пассивного); бета-ритм – ритм высокого

бодрствования; тета-ритм – многолик: ритм удовольствия, ЭЭГ-коррелят напряжения на грани физиологической нормы, показатель перехода деятельности мозга с одного уровня на другой; дельта-активность – снижение функционального потенциала мозга.

Взаимодействие ритмов и их представленность на ЭЭГ определяют ее типы в норме. По данным F.A. Gibbs and E.L. Gibbs, для нормальной ЭЭГ характерно преобладание альфа-ритма в задних отделах и бета-ритма в передних отделах головного мозга [42]. H. Davis and W. Waltace выделяют четыре варианта нормальной ЭЭГ [43]. Наряду с этим, существует обилие и других классификаций нормальных ЭЭГ, что говорит об отсутствии точных границ представленности и информативности ее отдельных ритмов [44]. Но это не исключает важного значения ЭЭГ в оценке активности мозга на основе анализа ее частотно-амплитудного спектра. Прежде чем оценить ритмы в качестве критериев функционального состояния мозга, необходимо сделать некоторое отступление и остановиться на понятии активности.

Еще И.М. Сеченов (1863) указывал на активный процесс восприятия, рецепции, принятия решения, внимания, мышления. Большой вклад в теоретическую разработку проблемы активности внес Н.А. Бернштейн [45], который указывал на то, что взаимодействие организма со средой – процесс не пассивного уравнивания, а активного преодоления противодействия среды при реализации определенных планов и установок. Современная нейрофизиология располагает данными о физиологических механизмах избирательной рецепции, показано наличие центрального контроля приема и переработки словесной информации, что реализуется в лобно-фронтальной сенсорной системе. При этом важное значение приобретает критерий значимости раздражителя, так как если бы активация (ориентировочная реакция) возникала на любое раздражение, то поведение организма было бы крайне неэкономным. Но признание избирательности рецепции – признание «фильтрации», основанной на потребностях организма и их удовлетворении. Поэтому активация, возникающая при действии индифферентного раздражителя (или словесно-смыслового) и служащая целям познания нового объекта, должна рассматриваться как отражение процессов организации сенсорного действия, а снижение активности (например, угасание ориентировочной реакции) – как формирование следа (памяти), «нервной модели стимула» [46]. Если выделить из этих позиций значение активации мозга, то это отражение процесса

становления, организации любого нового действия, возникающего при изменении условий среды либо потребности организма. Таким образом, в качестве фундаментальных показателей функционального состояния мозга может быть использована ориентировочная реакция, так как она отражает особые проявления работы мозга, закономерно объединяет определенные мозговые системы, участвует в становлении новой деятельности. За ней стоит работа сложного мозгового аппарата, включающего неокортикальные, палеокортикальные, диэнцефально-стволовые структуры мозга, имеющие отношение к механизмам бодрствования (эмоции, память, мышление, сознание) с соответствующим электрографическим выражением – бета- и тета-ритмией.

В электрофизиологической литературе выявилось четкое стремление к поискам электрофизиологических коррелятов оценки значимости мозгом любых первостепенных и второстепенных раздражений. Так, возникновение тета-ритма в гиппокампе характеризует появление ориентировочной реакции [47]. Если тета-ритм характеризуется низкой частотой (4–5 кол/с), нерегулярностью и быстрым угасанием – это ориентировочная реакция, а если тета-ритм 6–7 кол/с – это корреляты организованной целенаправленной деятельности [16]. Л.П. Латаш считает, что трудноугасаемый альфа-ритм (8–11 кол/с) отражает мотивационный компонент в интегративной деятельности мозга [24]. W.G. Walter связывает с оценками значимости раздражения особые сдвиги постоянного потенциала (волна ожидания, E-волна), регистрируемого в передних отделах коры головного мозга [39]. Н.П. Бехтерева описывает сдвиги постоянного потенциала в некоторых глубинных структурах мозга при эмоциогенно-значимых факторах [48]. J. Calvet et al. описали возникновение особых медленных волн, которые появляются на фоне десинхронизации, учащение разрядов нейронов при принятии решения (активный пуск действия) [49].

В работах [31, 50, 51] показано, что ретикулярная формация ствола головного мозга является мощным динамогенным аппаратом активации мозга при оценке значимости раздражений. Сейчас совершенно очевидно, что реакция активации ЭЭГ, выражающаяся преимущественно бета-ритмом, характеризует уровень готовности мозга отвечать успешно на воздействия, формируя селективные ответные реакции в виде поведенческого акта. При этом важно, какой модальности раздражение, затрагивает или нет эмоциональные и мотивационные механизмы.

В ситуации незавершенной мотивации возникают высокоамплитудные бета-веретена (30–35 кол/с), которые являются ЭЭГ-коррелятом «оборванных» мотиваций, как биологических, так и социальных [52–54].

Известно, что пейсмекерные механизмы бета-ритма находятся в ретикулярной формации ствола и заднем гипоталамусе, но важно подчеркнуть тот факт, что эффект десинхронизации при раздражении заднего гипоталамуса больше выражен в передних отделах коры больших полушарий – зонах третичного синтеза по А.Н. Шогаму (1966). При раздражении гипоталамуса активация возникает в лобно-фронтальной коре и лимбических структурах (миндалевидный комплекс и гиппокамп), при этом подавляются альфа-веретена через неспецифический таламус. Необходимо отметить, что механизмы десинхронизации представлены на всех уровнях мозга и работают не только по вертикальному принципу, генерализация возбуждения осуществляется также и по горизонтальному принципу (внутрикортикальным путям) [24]. В отличие от ретикулярной формации ствола гипоталамус разбивает пространственную синхронизацию биопотенциалов коры головного мозга, является благоприятным признаком селекции восходящих раздражений. Как показал D. Ingvar, реакция десинхронизации сопровождается увеличением поглощения кислорода и выделения углекислого газа, увеличением корково-подкоркового кровотока, то есть повышением метаболизма [55]. Аналогичные изменения метаболизма отмечаются при пароксизмальной активности мозга: усиление коркового кровотока, увеличение поглощения кислорода и выделения углекислого газа. При раздражении гипоталамуса усиливается и сверхмедленная активность, которая является показателем метаболических изменений [10]. Таким образом, в механизмах активации мозга гипоталамусу принадлежит важная функция метаболического обеспечения.

Большинство авторов считают, что электрическая активность мозга может быть только показателем его физиологического состояния и не отражает состояния высших психических функций. Но имеются сведения, что длительность депрессии альфа-ритма – четкий показатель уравновешенного типа высшей нервной деятельности (к параметру уравновешенности имеет отношение и частота альфа-волн). Быстрый альфа-ритм (11–12 кол/с), проявляющийся пароксизмально, характерен для возбудимых, чрезмерно эмоциональных, нервных личностей; бета-ритм чаще встречается у людей очень актив-

ных, с агрессивными реакциями, ипохондрическими состояниями, тревогой [27, 56]. Преобладание альфа-ритма в диапазоне 8–9 кол/с характерно для спокойных людей, не отличающихся большими интеллектуальными способностями. Дельта-активность, регистрируемая в задних отделах, – признак склонности к агрессии и готовности поддаваться воздействиям других людей [11]. Преобладание тета-ритма на ЭЭГ – показатель активации, эмоционального напряжения, перевода деятельности мозга с одного уровня работы на другой, то есть тета-ритм характеризует собой высокий уровень напряженной деятельности мозга в норме, даже если он и не формируется в пароксизмы [57].

Плоская ЭЭГ – признак заторможенности основных нервных процессов.

Один из показателей функционального состояния мозга (по данным ЭЭГ) – реакция следования или усвоения ритма. У здоровых людей ритмическая стимуляция (особенно световая) сопровождается появлением в электрической активности мозга ритмов, соответствующих частоте раздражения. Впервые ритмическая стимуляция была применена E.D. Adrian (1934) и названа им реакцией усвоения ритма. Далее было показано, что изменения частоты ритма на ЭЭГ под влиянием ритмических световых раздражений происходят не плавно, а скачками и, что интересно, кратно [3, 58]. При фотостимуляции, по J. Sokoloff (1961), происходит накопление сукциндегидрогеназы преимущественно в ядрах зрительного пути. Вспышки света повышают кислородное насыщение и кровотоков в первичных анализаторных зонах, а предъявление семантических раздражителей вызывает изменения указанных метаболических показателей во вторичных и третичных зонах [59]. Эти данные свидетельствуют о генерализованном характере метаболических изменений в коре больших полушарий и других отделах мозга при вовлечении в реакцию гипоталамо-ретикулярных аппаратов.

Реакция усвоения ритма – надежный показатель оценки функционального состояния мозга, что демонстративно было подтверждено фундаментальными исследованиями [3]. Успешно эту стимуляцию можно осуществлять с помощью триггерных приставок, которые дают возможность посылать фотостимуляцию в ритме биосигналов мозга. Это хороший критерий оценки интегративной деятельности мозга. В числе функциональных нагрузок, служащих для оценки состояния мозга по данным ЭЭГ, используется и гипервентиляция, которая вызывает симметрично высокоамплитудные медлен-

ные волны либо острые единичные или спайки, характеризующие уровень возбудимости мозга.

В последние годы в оценке функционального состояния мозга используется запись ЭЭГ с предъявлением функциональных нагрузок на шкале цикла сон–бодрствование, что позволяет выявить уровень возбудимости, латентные формы патологических состояний, особенности переходных процессов в мозгу. При этом уделяется большое внимание изучению быстрого «парадоксального» сна, «глубокого», «ромбэнцефалического», «активного» [60, 61]. В связи с этим следует отметить, что сам характер ЭЭГ-изменений в цикле сон – бодрствование определяется состоянием синхронизирующей и десинхронизирующей систем мозга. Синхронизирующую (сомногенную) систему составляют *nucleus solitarius* (сомногенный аппарат *Moruzzi*), передний гипоталамус (сомногенная зона *Clemente-Sterman*), неспецифическая таламокортикальная система, *nucleus caudatus*. Десинхронизирующую (активирующую) систему, обеспечивающую бодрствование и фазу быстрого сна, составляют переднее ядро Варолиева моста (аппарат *Жуве*), ретикулярная формация среднего мозга, задний гипоталамус, *nucleus caudate*, лобно-фронтальные отделы коры, гиппокамп, *amygdala*. ЭЭГ-коррелятами функционирования этих двух систем являются спе-

цифические изменения частотного спектра биопотенциалов: в первом случае синхронизация альфа-веретен и в глубоком сне дельта-колебания; во втором случае бета- и тета-ритмы [62, 63]. Для понимания особенностей функционального состояния мозга имеют важное значение электрофизиологические корреляты следовых процессов – памяти. ЭЭГ располагает определенным паттерном ритмических колебаний, определяющих модель предвосхищения событий, зависимых от модальных характеристик памяти (например, эмоциональной) и ее видов (кратковременной и долговременной) с разделением раннего и позднего этапов консолидации следа по *К. Прибраму* (1961) [15, 24].

Таким образом, электрическая активность мозга и использование во время ее записи функциональных нагрузок, реакции усвоения, формирования следовых процессов, эмоционально-значимых нагрузок являются информативными в оценке функционального состояния мозга, его общих фундаментальных проявлений деятельности, и в то же время является очевидным значение частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ и в оценке состояния корковых и лимбико-ретикулярных структур мозга (гиппокамп, септума, миндалевидного комплекса, гипоталамуса, ретикулярной формации ствола), обеспечивающих интегративную деятельность мозга.

### Литература

1. Гусельников В.И., Супин А.Н. Ритмическая активность головного мозга. М.: Изд-во МГУ, 1968. 250 с.
2. Berger H. Uber das Elektroenzephalogramm des Menschen. Arch. Psychiatry, 1929; 87: 527–570.
3. Ливанов М.Н. Некоторые вопросы современной электроэнцефалографии. Вопросы электрофизиологии и электроэнцефалографии. Уч. записки Ленингр. ун-та. Т. 11. Л., 1960: 117.
4. Русинов В.С. Некоторые вопросы теории электроэнцефалограммы. Уч. записки Ленингр. ун-та. Сер. биол. наук. Т. 18. Л., 1964: 176.
5. Беритов И.С. О происхождении медленных потенциалов мозга. Гагрские беседы. Т. 1. М.: Наука, 1969: 209.
6. Коган А.Б. О физиологическом значении ритмов непрерывной электрической активности головного мозга. М., 1962. 126 с.
7. Bremer F. Cerebral potentials. Physiology 1959; 38: 357–388.
8. Eccles J.C. The physiology of synapses. Berlin, 1964.
9. Ройтбак А.И. Вызванные потенциалы коры больших полушарий. Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., 1964. 165 с.
10. Аладжалова Н.А. Медленные электрические процессы в головном мозге. М., 1962. 345 с.
11. Егорова И.С. Электроэнцефалография. М.: Медицина, 1973. 263 с.
12. Adrian E.D. Rhythmic discharges from the thalamus. J. Physiology. London, 1956: 113–116.
13. Magoun H.W. The central alpha rhythm. Electroencephalography Clinical Neurophysiology 1949; 6: 349.
14. Lindsley D.B. Attention, consignees, sleep and wakefulness. Handbook of physiology. Washington, 1960; 1, 3: 1553–94.
15. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975. 322 с.
16. Adey W., Radutovski H. The hippocampus and orienting reflex. Experimental Neurology 1965; 12, 1: 68–83.
17. Chang H.T. Cortical response to activity of colossal neurons. J. Neurophysiology 1953; 16: 117.
18. Шмелькин Д.Г. Диагностическое значение альфа-ритма на электроэнцефалограмме при расстройствах зрения. О значении альфа-ритма. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1955; 55: 171.

19. Колядко С.П. Прогностическое значение функциональной асимметрии спектра электрической активности мозга в безмедикаментозном лечении больных неврозами. История Сабуровой Дачи. Успехи психиатрии, неврологии и наркологии. Харьков, 1996: 228–230.
20. Шмелькин Д.Г. О нарушениях электроэнцефалографической реактивности при очаговых поражениях головного мозга. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1964; 64, 4: 527–531.
21. Мегун Г. Бодрствующий мозг. М., 1965. 301 с.
22. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 135 с.
23. Moruzzi G., Magoun H.W. Brain stem reticular formation and activation of EEG. Electroencephalography Clinical Neurophysiology 1949; 1: 455.
24. Латаш Л.П. Гипоталамус, приспособительная активность и электроэнцефалограмма. М.: Наука, 1968. 292 с.
25. Пармеджиани П.Л. О функциональном значении тета-ритма гиппокампа. Л.: Лимбика, 1967: 105.
26. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. Донецк: Донецчина, 2005. 860 с.
27. Колядко С.П., Воробьева Т.М., Шляхова А.В., Веселовская Е.В. Электрофизиологические корреляты пароксизмальных состояний больных с неврастениями. Эксперим. и клин. медицина 2004; 4: 150–153.
28. Green J.D., Petsche H. Hippocampal electrical activity. Virtual generators. EEG and clinical neurophysiology 1961; 13: 847.
29. Green J.D. The hippocampus. Physiology Rev. 1964; 44, 4: 561–592.
30. Бреже М. Электрическая активность нервной системы. Под ред. Е.Н. Соколова. М.: Мир, 1979. 264 с.
31. Morrell Z., Morrell F. Non-random oscillation in the response-duration serve of electrographic activation. EEG and clinical neurophysiology 1962; 14: 724–730.
32. Воробьева Т.М. Электрофизиологическое исследование действия резерпина на ЦНС в зависимости от ее функционального состояния. Матер. Всесоюз. конф. по электрофизиологии. М., 1966: 71–72.
33. Воробьева Т.М. Электроэнцефалографический анализ формирования алкогольной абстиненции. Матер. VII Всесоюз. конф. по электрофизиологии ЦНС. Каунас, 1976: 18–19.
34. Шмелькин Д.Г. Изменение мозговых потенциалов при опухолях III желудочка. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1959; 56, 11: 1359–64.
35. Волошин П.В. О нейрогенных структурно-функциональных системных механизмах патогенеза ожоговой болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харьков, 1972. 28 с.
36. Воробьева Т.М., Каталевская Л.Г., Киржнер В.М. Биоэлектрические и вегетативные реакции у крыс при стимуляции вентромедиального гипоталамуса. Журн. ВНД 1984; 34, 2: 290–298.
37. France J.F., de Kitai S.T., Shimono T. Electrophysiological analyses of the hippocampus-septal projection. Functional characteristics. Exp. Brain. Res. 1973; 17: 463.
38. Gogolak G., Stumpf C., Petsche H., Sterc J. The firing pattern of septal neurons and the form of the hippocampal theta-wave. Brain Res. 1968; 7: 201.
39. Walter W.G. An automatic low frequency analyzer. Electronic Eng. 1943; 14: 236.
40. Walter W.G. The living brain. London, 1953. 298 p.
41. Гуревич Б.Х. Запись электроэнцефалограммы в хронических опытах на собаке. Физиол. журн. СССР 1954; 40: 484.
42. Gibbs F.A., Gibbs E.L. Atlas of electroencephalography. Cambridge, 1952. 283 p.
43. Davis H., Waltace W. Electroencephalography and subjective changes produced by standardized hyperventilation. Tr. Am. Neurology 1941; 67: 139.
44. Жирмунская Е.А. Электрическая активность в норме, при гипертонической болезни и мозговом инсульте. М., 1963. 174 с.
45. Бернштейн Н.А. Новые линии в развитии физиологии и их соотношение с кибернетикой. Вопр. философии 1962; 8: 78.
46. Соколов Е.Н. Нервная модель стимула и ориентировочный рефлекс. Вопр. психологии 1960; 4: 61–73.
47. Lissak K., Granstyan E. The signification of activating systems and the hippocampus in the conditional reflex. IV Int. Congress «EEG in Neurophysiology». Brussels, 1957: 445–449.
48. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л., 1988. 264 с.
49. Calvet J., Calvet M.C., Moore V. Diffuse cortical activation waves during so-called desynchronized EEG patterns. J. Neurophysiology 1965; 28, 5: 893–907.
50. Гасто Д. Роль ретикулярной формации в выработке условно-рефлекторных реакций. Ретикулярная формация ствола мозга. М., 1962: 495–510.
51. Джаспер. Современные представления о восходящем активирующем действии ретикулярной системы. Ретикулярная формация ствола мозга. М., 1962: 286–297.
52. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968. 546 с.
53. Судаков К.В. Биологические мотивации. М., 1971. 304 с.
54. Воробьева Т.М. Влияние длительной алкоголизации на электрическую активность мозга и эмоциональное поведение крыс. Журн. ВНД 1977; 27, 2: 252–261.
55. Ингвар Д. Состояние корковой возбудимости и кровообращения мозга. Ретикулярная формация ствола мозга. М., 1962: 338–362.
56. Arnold H. The psychology of aggression. By John Wiley and Sons Inc. New-York–London, 1961. 261 p.

57. Колядко С.П., Марута Н.А., Воробьева Т.М. Биоуправление в лечении неврозов. Использование оперантного обусловливания на фоне слабых поляризующих мозг токов. Биоуправление. Теория и практика. Новосибирск, 1998: 194–206.

58. Голиков Н.В. Проблема реактивности организма в свете физиологических исследований. Вестник ЛГУ 1952; 10: 23.

59. Уолтер Г. Биоэлектрические и метаболические внутримозговые признаки умственной деятельности. Глубокие структуры головного мозга в норме и патологии. М.: Наука, 1966: 164–168.

60. Воробьева Т.М., Берченко О.Г. Цикл сон – бодрствование и суточная периодика эмоциональных реакций. Матер. симпозиума «Сон как фактор регуляции физиологического состояния организма». Паланга, 1982: 43–46.

61. Волошин П.В., Мерцалов В.С., Игнатова Н.А. Ночной сон и церебральная гемодинамика в различных его стадиях и циклах у больных с ранними проявлениями недостаточности мозгового кровообращения. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1984; 9: 1316–26.

62. Rossi G. Sleep in during mechanisms in the brain stem. EEG and Clinical Neurophysiology 1965; 14, 3: 428.

63. Moruzzi G. Reticular influences on the EEG. EEG and clinical neurophysiology 1964; 11, 12: 2–17.

#### ЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ МОЗКУ (ПРИРОДА, МЕХАНІЗМИ, ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ)

*Т.М. Воробйова, С.П. Колядко*

На основі аналізу фундаментальних робіт з електрофізіології ЦНС, класичних досліджень з електричної активності мозку людини, а також власних результатів висвітлені природа і механізми електрогенезу, пейсмеркерна роль окремих структур лімбіко-ретикулярної системи мозку, olfactorius і неокортексу в частотно-амплітудному спектрі ЕЕГ, викладені уявлення щодо інформаційного значення електричних процесів мозку в оцінці його функціонального стану.

**Ключові слова:** електрогенез мозку, природа, механізми, функціональне значення, ЕЕГ.

#### ELECTRIC ACTIVITY OF BRAIN (NATURE, MACHINERIES, FUNCTIONAL VALUE)

*Т.М. Vorobjova, S.P. Kolyadko*

On the basis of analysis of fundamental works on the central nervous system (CNS) electrophysiology, classic researches of electric activity of brain of man, and also own results nature and machineries of electrogenes are described, peysmekernaya role of different structures of the limbico-reticularis system of brain, olfactorius and neocortex in the frequency-peak spectrum electroencephalography (EEG). The presentations of informative value of electric processes of brain in estimation of his functional state are described.

**Key words:** electrogenes brain, nature, machineries, functional value, electroencephalography.

Поступила 19.01.07

## ОСОБЕННОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИППОКАМПАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

*Д.А. Бевзюк*

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков  
Харьковский государственный медицинский университет*

Исследованы гипоталамо-гиппокампальные взаимоотношения в процессе формирования агрессивного поведения. Выявлено, что гиппокамп оказывает модулирующее влияние на гипоталамические механизмы инициации агрессивного поведения. Коррелятом гиппокампальных влияний на гипоталамические механизмы агрессивного поведения являлась пароксизмальная эпилептиформная активность.

**Ключевые слова:** агрессивное поведение, гиппокамп, гипоталамус.

Кризисные процессы, происходящие в современном обществе, негативно влияют на психологию людей, порождая тревожность и напряжение, жестокость и насилие. Все эти проявления лежат в основе агрессивной формы поведения [1, 2]. Поэтому изучение механизмов формирования агрессии является в настоящее время одним из актуальных направлений медико-биологических и социальных исследований.

Согласно литературным данным и предыдущим нашим исследованиям, агрессия – сложное мотивационное состояние, которое базируется на агрессивности – адаптивной защитной реакции организма. Известно, что любое целенаправленное поведение имеет свое эмоциональное обеспечение. Исходя из этого, можно предположить, что в процессе формирования агрессии существенную роль играет эмоциогенный мозг. Многочисленные литературные данные свидетельствуют в пользу этого предположения, но глубокого, детального освещения данного вопроса в них нет [1–4]. Выяснение роли эмоциогенных структур мозга, их анатомо-функциональные взаимоотношения в процессе формирования агрессивного поведения, а также изучение факторов, провоцирующих данные формы поведения, явилось целью нашего эксперимента. В предыдущих исследованиях нами была отработана адекватная модель агрессии (зоосоциальный конфликт) и рассмотрены функциональные взаимоотношения гипоталамуса и центрального серого вещества. Поэтому, на основе предыдущих исследований и знаний о том, что вентромедиальный гипоталамус является отрицательной эмоциогенной зоной (предположительно это и есть начальное звено в процессе формирования агрессивного поведения), нами

изучалась роль гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений в процессе формирования агрессии.

**Материал и методы.** Исследования были проведены на 14 беспородных крысах-самцах массой 220–280 г. Для оценки степени возбудимости крыс использовали тест открытого поля, после чего вживляли нихромовые электроды в стеклянкой изоляции (диам. электрода 0,1 мм) в эмоциогенные структуры мозга под калипсоловым наркозом. Стереотаксические координаты исследуемых структур определяли по атласу карт мозга крысы Я. Буреша с соавт. [5]. Стресс вызывали по методике зоосоциального конфликта [4]. Для оценки реакции самостимуляции применяли метод самораздражения по Олдсу и Милнеру [6]. Для принудительной стимуляции заднего гипоталамуса и гиппокампа использовали лабораторный электростимулятор ЕСЛ-2. В течение 20 мин на протяжении 1 мин раздражали исследуемые структуры током силой от 40 до 50 мкА, частотой 50 Гц, напряжением 1 В, чередуя с короткими периодами отдыха. Разрушение гиппокампа осуществляли методом электролитической коагуляции с анода, током 1–4 мА в течение 15–20 с. Пороги возбудимости определяли, помещая животное в клетку с металлическим полом, где плавно увеличивали силу тока. Когда напряжение тока доходило до пороговых значений (17–30 В), крыса демонстрировала первые признаки восприятия раздражителя в виде попискивания и поднятия лапок. Систолическое давление измеряли на хвостовой артерии плетизмографическим методом по Пинелису [7]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

**Результаты.** При оценке степени возбудимости исследуемых животных по методике открытого поля по истечении 30-минутного пребывания крыс в затемненной клетке открывали завесу, и направленный свет, являющийся раздражителем, вызывал у них разнонаправленную ответную реакцию. По степени двигательной активности определяли, к какому типу ближе опытные животные – тормозному или возбудимому. Для животных тормозного типа, в отличие от возбудимого, было характерно небольшое число побегов по квадратам поля и реакций избегания, то есть относительная пассивность в поведении. Несколько крыс тормозного типа в момент открытия затемненной клетки, где они находились (резкое появление света), забивались в угол и пищали, стремясь таким образом уйти от возбуждающего светового потока. Для животных возбудимого типа, в отличие от тормозного, было характерно повышение двигательной активности, выражающееся в многочисленных реакциях избегания (поднятие на задние лапы на различные уровни) и большом количестве побегов по квадратам камеры. В исследуемой группе крыс выделили 20 % особей тормозного и 80 % – возбудимого типа. Давление в среднем у крыс, относящихся к тормозному типу, было  $(85,5 \pm 1,8)$  мм рт. ст., к возбудимому –  $(58,0 \pm 1,3)$  мм рт. ст. Исходные пороги возбудимости у крыс с тормозным типом были  $(29,5 \pm 4,5)$  В, с возбудимым –  $(17,5 \pm 2,4)$  В.

Стимуляция вентромедиального гипоталамуса у крыс тормозного типа выражалась в появлении судорожных реакций, реакций избегания и увеличении актов дефекации. Характерных для агрессивного поведения реакций ярости, угрозы, атак, вокализации и т. д. при этом не было выявлено. У крыс возбудимого типа стимуляция вентромедиального гипоталамуса вызывала различные проявления. У подавляющего большинства крыс отмечалась амбивалентность в поведении, проявляющаяся в сочетании реакций самостимуляции с реакциями избегания. Такой эффект, очевидно, был связан или с тем, что локализация вживленного электрода была близка к положительной эмоциогенной зоне и возбуждение области вентромедиального гипоталамуса вследствие его электрической стимуляции приводило к иррадиации возбуждения на близлежащую положительную эмоциогенную зону, или с тем, что раздражающий электрод находился в амбивалентной зоне: положительной и отрицательной. У большинства крыс такая стимуляция сопровождалась судорожным компонентом. В редких случаях при стимуляции вентро-

медиального гипоталамуса регистрировались классические реакции избегания, не сопровождающиеся какими-либо судорожными проявлениями. Такие явления наблюдались у крыс с точным попаданием электрода в отрицательную эмоциогенную зону вентромедиального гипоталамуса.

Стимуляция латерального гипоталамуса приводила к проявлениям судорожного компонента у крыс обеих групп, кроме того, у большинства крыс регистрировалась реакция самостимуляции. Это связано с тем, что латеральный гипоталамус является триггерным звеном системных механизмов положительных эмоций, и при пороговых величинах силы тока большинство крыс начинали стимулировать себя. Разброс частоты нажатий на педаль для самостимуляции доходил в среднем по группе от  $(87,0 \pm 2,5)$  до  $(277,0 \pm 11,2)$  нажатий за 5-минутный интервал в течение 30 мин. В среднем к концу 30-минутного интервала одни животные увеличивали частоту нажатий на педаль, другие уменьшали. Такие данные свидетельствовали о различном исходном эмоциональном фоне. У одних крыс, очевидно, не хватало положительных эмоций, и они с течением времени увеличивали количество замыканий педали, у других к концу 30-минутного периода наступало «насыщение» положительными эмоциями, и они снижали количество посылок самостимуляций. В отдельных случаях по мере увеличения времени стимуляции латерального гипоталамуса наблюдались реакции избегания, или негативные проявления поведенческих реакций, что было связано с иррадиацией возбуждения на близлежащие отрицательно эмоциогенные зоны гипоталамуса. Для получения истинных агрессивных реакций после стимуляции вентромедиального гипоталамуса животных дополнительно подвергали тесту по стресс-методике. Для этого крыс помещали в двухкамерную клетку с электрическим полом и стимулировали экстерорецепторы лапок только со значениями, чуть ниже пороговых (15–17 В). Такой величины было достаточно для того, чтобы спровоцировать уже на фоне возбужденной отрицательной эмоциональной зоны вентромедиального гипоталамуса проявление агрессивных реакций. Во время подачи тока у крыс отмечались вертикальные стойки в противостоянии, с угрозой противнику, скрежет зубами, вокализация, нападение друг на друга, преследование и атаки в противостоянии. Таким образом, можно заключить, что стимуляция вентромедиального гипоталамуса может служить моделью агрессивного поведения, если после проведения данной манипуляции дополнительно

подключить стресс-фактор. Такие поведенческие реакции коррелировали с данными, где приступы агрессивности сочетались со взрывами генерализованной, пароксизмальной, с элементами эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Стимуляция гиппокампа (левого и правого) у крыс обеих групп приводила к ярко выраженным судорожным реакциям, поскольку гиппокамп обладает низкими порогами ее возникновения. Пороговая величина тока данной реакции в среднем по группе была около 70–80 мкА. После приступов судорожных реакций, сопровождавшихся различными позами и отряхиванием, наблюдались эпизодические реакции груминга и реакции проб. Пять процентов крыс после стимуляции гиппокампа входили в эпилептический приступ, характеризующийся всеми элементами grand-mall и длящийся несколько минут. На ЭЭГ этих крыс обнаружено вовлечение всех исследуемых структур мозга в эпилептиформную активность. После стимуляции гиппокампа с последующим применением стресс-теста в одних случаях она усиливалась, а в других ослабляла поведенческие корреляты агрессивности. Это, очевидно, связано с различной локализацией электродов в гиппокампе и, соответственно, с различным эффектом, реализуемым гиппокампом через разные эфферентные входы, приходящие к гипоталамусу. Следовательно, тормозной или возбуждающий эффект, в частности к отрицательным эмоциональным звеньям агрессивного поведения, – это тот эмоциональный фон, на котором формировались агрессивные реакции и направленная агрессия.

Следующим этапом наших экспериментов было выяснение того, как изменятся гипоталамо-гиппокампальные взаимоотношения после электрокоагуляции гиппокампа. После электролитического повреждения данной структуры были отмечены существенные изменения в ее электрогенезе с соответствующими электрографическими коррелятами. Следует сказать, что на фоне поврежденного гиппокампа при стимуляции вентромедиального гипоталамуса наблюдались судорожные реакции и выраженные отрицательно эмоциональные реакции избегания. Последующий стресс-тест выявил два разнонаправленных эффекта.

У одних крыс, находящихся в стрессорной клетке, при предъявлении подпороговых и даже пороговых значений тока не наблюдалось никаких агрессивных проявлений (пароксизмов страха, всплесков ярости, атакующих выпадов и т. д.), тогда как до разрушения гиппокампа уже при 25 В (подпороговые

значения тока) наблюдались агрессивные реакции. В то же время на фоне поврежденного гиппокампа при постепенном нарастании тока у этих животных отмечались едва заметные признаки реакций избегания, следовательно, пороги возбудимости возрастали. У других крыс наблюдалось усиление агрессивности после электрической коагуляции гиппокампа, а пороги возбудимости понижались, уже при значениях тока 20 В возникали судорожные реакции – гиперкинезы головы, спастический скрежет зубами. Такой разнонаправленный эффект, очевидно, связан с локализацией электродов в функционально различных зонах гипоталамуса.

Электрофизиологический анализ показал следующее. В фоновой активности новой коры крыс тормозного типа в 80 % случаев наблюдалась десинхронизированная активность, а в 20 % – дезорганизованная, на фоне которой регулярно встречались низкоамплитудные тета-дельта-волны.

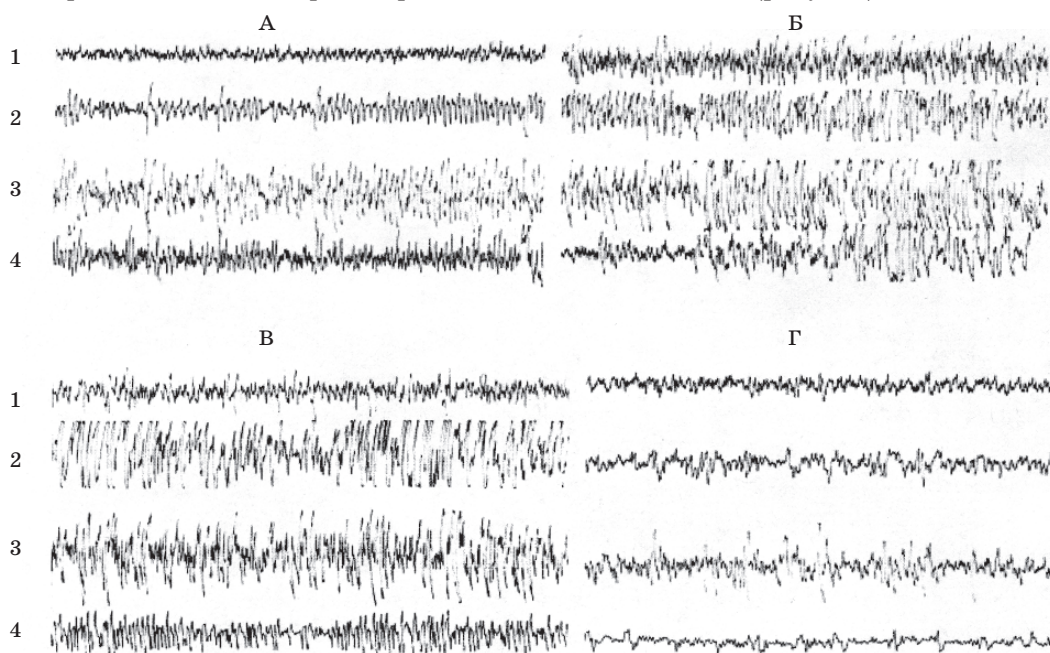
В миндалевидном комплексе в отдельных случаях синхронизированные участки тета-активности регулярно сменялись участками смешанной активности с эпизодическими вспышками эпилептиформной активности (пик-тета, пик-дельта). В подавляющем большинстве случаев преобладала смешанная активность, перемежающаяся участками синхронизированной активности в диапазоне альфа- и тета-активности. В единичных случаях встречались нередко пароксизмальные проявления эпилептиформных элементов (пик-тета, пик-дельта). В гиппокампе в 90 % случаев регистрировалась высокоамплитудная пароксизмальная судорожная активность, в 10 % наблюдений – смешанная активность с постоянно встречающимися пароксизмами судорожной активности, синхронизированными участками альфа-активности, острыми разрядами.

В гипоталамусе в подавляющем большинстве регистрировалась низкоамплитудная смешанная активность с доминированием комплексов полиморфных дельта-волн. В отдельных случаях (10–15 %) наблюдалась высокоамплитудная активность с преобладанием медленноволновых компонентов и острых разрядов. На фоновой ЭЭГ крыс возбудимого типа в новой коре в 60 % случаев регистрировалась десинхронизированная активность, в 20 % случаев на фоне смешанной активности отмечались пароксизмы комплексов в диапазоне альфа- и тета-ритма средней амплитуды. В единичных случаях отмечалась дезорганизованная низкоамплитудная активность. В миндалевидном комплексе на фоне смешанной активности отмечались эпилептиформные волны (пик-

тета, пик-дельта), комплексы полиморфных дельта-волн. Изредка наблюдалась высокоамплитудная тета- и дельта-активность, чередующаяся с низкоамплитудной тета- и дельта-активностью, эпизодически встречались диффузные пароксизмы синхронизированной активности в диапазоне альфа-активности с участками дельта- и тета-комплексов. В отдельных случаях эта высокоамплитудная судорожная генерализованная активность с выделенными эпизодами пик-дельта, пик-тета достигала 300 мкВ. В гиппокампе в 80 % случаев преобладала эпилептиформная активность с наличием острых разрядов, в отдельных случаях смешанная активность с регулярно встречающимися комплексами альфа- и тета-волн. В отдельных случаях прослеживались участки десинхронизированной активности. В гипоталамусе в 30 % случаев наблюдалась смешанная активность с эпизодическими пароксизмами сложной структуры или генерализованными пароксизмами. В остальных 70 % случаев преобладала дезорганизованная активность. Следует отметить, что после стимуляции вентромедиального гипоталамуса у крыс тормозного типа в подавляющем большинстве случаев во всех отделах мозга регистрировалась пароксизмальная генерализованная активность. В отдельных случаях в новой коре отмечалась синхронизированная

активность в диапазоне альфа-волн, имели место частые генерализованные пароксизмы. Медленноволновая активность доминировала преимущественно в гиппокампе и гипоталамусе. У крыс возбудимого типа, так же как и у крыс тормозного, после электрической стимуляции вентромедиального гипоталамуса на общем фоне медленноволновой активности регулярно встречались пароксизмы высокоамплитудной эпилептиформной активности – пик-тета, пик-дельта, участки синхронизированной тета-активности, преимущественно в гиппокампе (рисунок).

Иного характера изменения ЭЭГ наблюдались после стимуляции гиппокампа. У крыс обеих групп в 60 % случаев в новой коре регистрировалась смешанная активность. В 40 % случаев это была высокоамплитудная дезорганизованная активность со вспышками диффузных пароксизмов амплитудой до 300 мкВ. В миндалевидном комплексе в 20 % случаев регистрировалась смешанная активность в диапазоне тета- и дельта-волн средней амплитуды, в подавляющем большинстве (70 % случаев) – дезорганизованная активность с преобладанием высокоамплитудных медленноволновых комплексов. В гиппокампе и гипоталамусе в 80 % случаев регистрировалась высокоамплитудная эпилептиформная активность с инициацией в гиппокампе (рисунок).



Изменение электрической активности у крыс возбудимого типа на примере крысы № 3 после различных воздействий:

А – фоновая активность; Б – после стимуляции вентромедиального гипоталамуса и стресс-теста; В – после стимуляции гиппокампа и стресс-теста; Г – после стимуляции вентромедиального гипоталамуса на фоне разрушенного путем электрокоагуляции гиппокампа и стресс-теста. 1 – неокортекс, 2 – миндалевидный комплекс, 3 – гипоталамус, 4 – гиппокамп

После электрической стимуляции гиппокампа и дополнительного стресс-теста все описанные проявления электрографических компонентов усиливались, увеличивалось количество острых разрядов и амплитуда пикета и пик-дельта во всех отведениях, особенно в гиппокампе. В редких случаях наблюдалась смешанная низкоамплитудная активность в гипоталамусе, что корригировало с усилением реакций агрессивной направленности. После электролитического разрушения гиппокампа на его же ЭЭГ реже встречалась эпилептиформная активность, снизилась ее амплитуда, она чередовалась с участками низкоамплитудных медленных биопотенциалов, нередко трансформировалась в синхронизованную активность в диапазоне альфа-волн.

Электрическая стимуляция вентромедиального гипоталамуса на фоне повреждения гиппокампа существенно влияла на электрогенез. Так, в новой коре преобладала медленноволновая активность в диапазоне тета- и дельта-волн. На фоне низкоамплитудной смешанной активности, где регулярно низкоамплитудные колебания перемежались с бета-активностью, иногда регистрировались и комплексы высокоамплитудных тета- и дельта-волн. Смешанная активность перемежалась эпизодически с альфа-активностью и пик-тета, пик-дельта. В миндалевидном комплексе регистрировалась смешанная активность в 80 % случаев. В гипоталамусе также преобладала смешанная активность, на ее фоне имели место высокоамплитудные пароксизмы тета- и альфа-волн с эпизодически встречающимися участками бета-активности. Функциональная активность «агрессивных» зон вентромедиального гипоталамуса снижалась: повышались пороги агрессии, в поведении отмечалась фрагментированность агрессивного реагирования, то есть нарушалась системная организация механизмов агрессивного поведения. Последующая стимуляция вентромедиального гипоталамуса с одновременным тест-стрессом на фоне разрушенного гиппокампа не привнесла качественных изменений в агрессивные реакции и существенных изменений в электрогенезе. В основном во всех отведениях преобладала смешанная активность с эпизодическим вкраплением высокоамплитудных пароксизмов.

### Литература

1. Воробьева Т.М., Бевзюк Д.А., Пайкова Л.Н., Плотников А.Г. Клинико-психопатологические особенности агрессивного поведения у лиц молодого возраста при аддикциях. Укр. мед. альманах Донецьк, 2005; 8, 4 (додаток): 30–31.
2. Ho H.P., Olsson M., Westberg L. et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid – related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability? *Neuropsychopharmacology* 2001; 24 (5): 502–511.

### Выводы

Иницирующим звеном в формировании агрессивного поведения является вентромедиальный гипоталамус, при этом выраженные агрессивные реакции в поведении имеют место при наличии стресс-провоцирующих факторов.

Электростимуляция гиппокампа оказывает модулирующие влияния: либо усиливает, либо угнетает, в зависимости от специфики афферентных входов в гиппокамп. Разрушение гиппокампа вызывает разные эффекты в отношении агрессивного поведения: в одних случаях угнетает агрессивное поведение с повышением порогов чувствительности, как при воздействии на экстерорецепторы кожи лапок, так и при стимуляции самого вентромедиального гипоталамуса, в других случаях усиливает агрессивное поведение с понижением порогов чувствительности при тех же видах воздействий. То есть гиппокамп оказывает как тормозной, так и возбуждающий эффект на агрессивное поведение, инициируемое триггерными механизмами вентромедиального гипоталамуса. Вероятно, это связано с повреждениями различных полей гиппокампа либо преимущественным включением в повреждение дорзального, медиального или вентрального гиппокампа.

В электрической активности гиппокампа наблюдались выраженные изменения частотно-амплитудных характеристик биопотенциалов мозга при различных видах воздействий. Так, при стимуляции гипоталамуса и гиппокампа возникла судорожная эпилептиформная активность с изменением частотно-амплитудных характеристик в сторону увеличения амплитуды и понижения частоты, что сочеталось с элементами агрессивности. Электрокоагуляция гиппокампа приводила к перестройке электрической активности не только в поврежденной структуре, но и во всех исследуемых эмоциогенных структурах мозга. Электрографическими коррелятами гиппокампальных влияний на гипоталамические механизмы агрессивного поведения являлись пароксизмальная и судорожная активность на ЭЭГ, которые свидетельствовали об участии гиппокампа в морфофункциональной системе защитного агрессивного поведения.

3. Бевзюк Д.А. ЭЭГ – пароксизмальные проявления агрессивного поведения у крыс после направленного воздействия на гипоталамус и центральное серое вещество. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 2006; 1 (9): 203–204.

4. Бевзюк Д.А. Нейробиологические особенности поведения у крыс-агрессоров в условиях влияния на эмоциогенные структуры гипоталамуса и центрального серого вещества. Эксперим. і клін. медицина 2006; 3: 42–45.

5. Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. 466 с.

6. Olds J.A., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. Com. a Physiology and Psychology 1954; 47: 419–427.

7. Пунелис В.Г., Вакулин Т.П., Козлова А.В., Марков Х.М. Состояние резистивных сосудов конечностей крыс с наследственно обусловленной гипертензией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1982; 94, 10: 31–36.

#### ОСОБЛИВОСТІ ГІПОТАЛАМО-ГІПОКАМПАЛЬНИХ ВЗАЄМВІДНОШЕНЬ У ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ АГРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ У ЩУРІВ

*Д.О. Бевзюк*

Досліджено гіпоталамо-гіпокампальні взаємовідношення в механізмах формування агресивної поведінки. Виявлено, що гіпокамп має модулюючий вплив на гіпоталамічні механізми ініціації агресивної поведінки. Корелятом гіпокампальних впливів на гіпоталамічні механізми агресивної поведінки є пароксизмальна епілептиформна активність.

*Ключові слова:* агресивна поведінка, гіпокамп, гіпоталамус.

#### PECULIARITIES OF HYPOTHALAMO-HIPPOCAMPUS INTERRELATIONS IN THE PROCESS OF AGGRESSIVE BEHAVIOUR FORMATION

*D.A. Bevzyuk*

It was studied hypothalamo-hippocampal relation in mechanism of form aggressive behaviour. Was showed that hippocampus have modulating influence on hypothalamicus mechanism of aggressive behavioral. Paroxysmal activity on EEG in structures in brain is correlation hippocampal influence on hypothalamic mechanism aggression. This is witness about roul hippocampus in morfo-functional system of aggressive behavioral.

*Key words:* aggressive behavioral, hypothalamus, hippocampus.

*Поступила 25.01.07*

## РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

*Н.А. Клименко, Н.А. Шутова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

На модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс показано, что при воспалении на фоне удаления тучных клеток наблюдается снижение эмиграции эозинофилов из крови в очаг, выхода их из костного мозга в кровь, тенденция к уменьшению эозинофилии и снижение функциональной активности (дегрануляции) эозинофилов очага и крови (по активности маркерного фермента эозинофилов – эозинофильной пероксидазы), то есть происходит уменьшение эозинофильной реакции. Результаты свидетельствуют, что в естественных условиях воспаления тучные клетки усиливают эозинофильную реакцию.

**Ключевые слова:** воспаление, эозинофильная реакция, тучные клетки.

Воспаление представляет собой цепь множественных последовательных межклеточных взаимодействий, которые регулируются медиаторами-модуляторами воспаления. Лейкоциты, эндотелиоциты, тканевые макрофаги, фибробласты, тучные клетки (ТК) являются основными клеточными факторами воспаления.

На сегодняшний день важная роль ТК в патогенезе воспаления не вызывает сомнения, однако вопрос об их взаимодействии с другими клетками-эффекторами еще далек от окончательного разрешения. Так, изучены взаимодействия ТК с нейтрофилами и моноцитами в патогенезе острого воспаления и его механизмы, зависящие от эффектов основных продуктов ТК и лейкоцитов – гистамина, серотонина, гепарина, лизосомальных ферментов, активных форм кислорода, эйкозаноидов, показано влияние ТК на фибробласты, определена роль ТК, нейтрофилов и их взаимодействие в регуляции сосудистой проницаемости очага воспаления и др. [1–10]. В то же время вопрос о взаимодействии ТК и эозинофилов в патогенезе воспаления остается недостаточно изученным. Известно, что ТК и эозинофилы связаны функционально. Имеется врожденный комбинированный дефект базофилов и эозинофилов. Исследования в культуре клеток показали сосуществование ТК и базофилов в эозинофильных колониях и смешанные эозинофильно-базофильные колонии [11]. Эозинофилы в основном вовлекаются в патогенез иммунных реакций, особенно опосредованных IgE, где основными клетками-мишенями являются базофилы и ТК [12]. Объясняют это тем, что эозинофилы являются источником гистаминазы, необходимой для нейтрализации избытка гистамина, высвобож-

даемого ТК и базофилами. Вместе с тем прямыми данными о взаимодействии ТК и эозинофилов при воспалении мало.

Целью данного исследования было изучение роли ТК в эозинофильной реакции при воспалении. Для решения этой задачи исследовали эозинофильную реакцию при остром воспалении на фоне предварительного удаления ТК из очага.

**Материал и методы.** Работа выполнена в зимний период в утренние часы на 138 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, воспроизводимый внутрибрюшинным введением 5 мг λ-карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [3]. Все болезненные и стрессовые процедуры проводили под легкой эфирной анестезией. В разные сроки воспаления животных декапитировали под эфирным наркозом. В костном мозге бедра определяли общее количество миелокариоцитов и миелограмму, в экссудате и периферической крови – общее количество лейкоцитов (ОКЛ) и состав их популяций стандартными методами [13]. Экссудат получали промыванием брюшной полости 5 мл охлажденного раствора Тироде, содержащего гепарин (5 ЕД/мл) [3]. О функциональной активности эозинофилов очага и периферической крови судили на основании активности эозинофильной пероксидазы (ЭПО), которую определяли цитохимически [14]. ТК удаляли дистиллированной водой (10 мл/100 г массы тела), вводя ее внутрибрюшинно за 10 суток до моделирования воспаления [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При естественном течении воспаления количество эозинофилов в экссудате, по сравнению с таковым в брюшной полости интактных крыс, имело выраженную тенденцию к увеличению к 6-му часу, снижалось до минимума к 1-м суткам, а в последующем возрастало относительно первых суток и до 10-х суток колебалось в близких пределах с незначительными пиками на 3-и и 7-е сутки (рис. 1).

При воспалении на фоне удаления ТК количество эозинофилов в экссудате, по сравнению с таковым в контроле (то есть до вызывания воспаления), возрастало к 3-му и особенно к 6-му и 12-му часу. К 1-м суткам оно заметно снижалось, так что достоверно не отличалось от контроля. На 2-е сутки имело место максимальное увеличение количества эозинофилов в экссудате, однако недостоверное. К 3-м суткам количество эозинофилов в брюшной полости снижалось и приближалось к контрольному. На 7-е и 10-е сутки число эозинофилов в экссудате вновь было достоверно увеличено с заметным пиком на 7-е сутки (рис. 1).

Количество эозинофилов в экссудате, по сравнению с таковым при естественном течении воспаления, имело тенденцию к отставанию уже в контроле, на 3, 6 и 12-й час, 3-и

и 5-е сутки и к преобладанию на 1-е и особенно на 2-е сутки. Наблюдался сдвиг их максимума с 6-го часа на 2-е сутки, то есть в целом аккумуляция эозинофилов в очаге запаздывала. Это в известной степени согласуется с данными [15] о снижении выхода эозинофилов в брюшную полость на фоне удаления ТК веществом 48/80.

Количество эозинофилов в костном мозге при естественном течении воспаления увеличивалось к 6-му часу и с первых по 10-е сутки с пиками на 2-е и 7-е. При воспалении на фоне удаления ТК число эозинофилов в костном мозге увеличивалось на 3-й час и с 12-го часа по 10-е сутки с пиками на 1-е и 10-е сутки (рис. 2). Количество эозинофилов в костном мозге, по сравнению с таковым при естественном течении воспаления, было достоверно больше на 3-й, 12-й час, 1-е и 3-и сутки и меньше на 7-е. Максимум их содержания приходился на 1-е сутки вместо седьмых, то есть эозинофильная реакция костного мозга была выражена больше.

Количество эозинофилов в периферической крови при обычном течении воспаления имело тенденцию к увеличению к 3-му часу, 1, 3 и 5-м суткам, к снижению на 6-й и 12-й час и было достоверно больше на 7-е сутки. Содержание эозинофилов в периферической крови

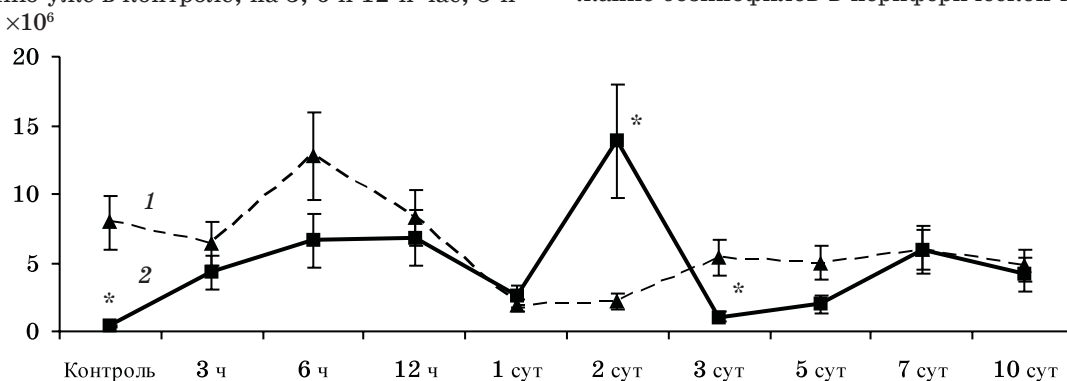


Рис. 1. Количество эозинофилов в брюшной полости крыс в динамике острого асептического перитонита при обычном течении воспаления (1) и на фоне удаления тучных клеток (2)

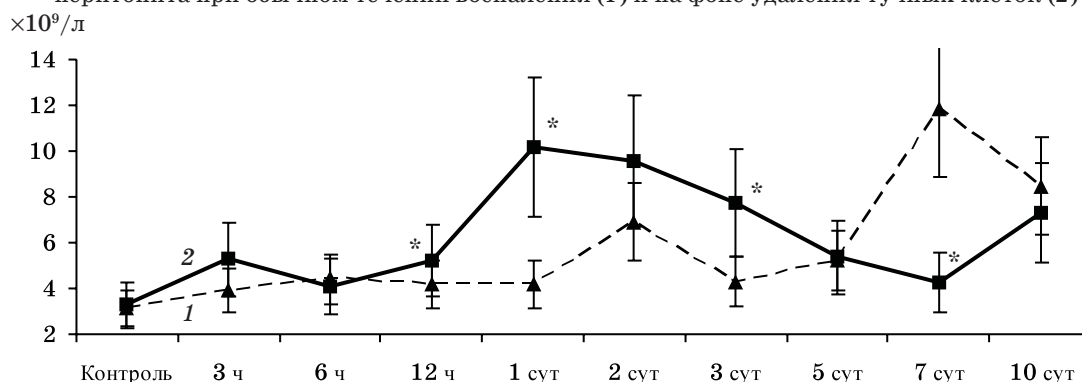


Рис. 2. Количество эозинофилов в костном мозге бедра крыс в динамике острого асептического перитонита при обычном течении воспаления (1) и на фоне удаления тучных клеток (2)

при воспалении на фоне удаления ТК достоверно возрастало к 3-му часу, 5-м и 10-м суткам с пиком на 5-е сутки и имело тенденцию к увеличению на 1, 2, 3 и 7-е сутки (рис. 3).

Сравнивая количество эозинофилов в периферической крови при обычном течении воспаления и на фоне удаления ТК, можно отметить, что в последнем случае в целом наблюдается тенденция к уменьшению числа клеток, выраженная на 3-й час, 1, 3 и 7-е сутки.

Активность ЭПО в эозинофилах экссудата при обычном течении воспаления к 3-му часу несколько снижалась, к 12-му часу достоверно увеличивалась относительно таковой у интактных крыс. Затем, ко 2-м суткам, она снижалась до минимума, однако недостоверно по отношению к контролю, а в последующем постепенно возрастала до десятых суток и на 10-е сутки была достоверно увеличенной. Активность ЭПО в эозинофилах экссудата при воспалении на фоне удаления ТК возрастала по сравнению с контролем во все сроки исследования с пиками с 12-го часа по 3-и сутки, а затем на 10-е сутки (рис. 4).

Активность ЭПО в эозинофилах экссудата на фоне удаления ТК была достоверно ниже, чем при обычном течении воспаления,  $\times 10^9/\text{л}$

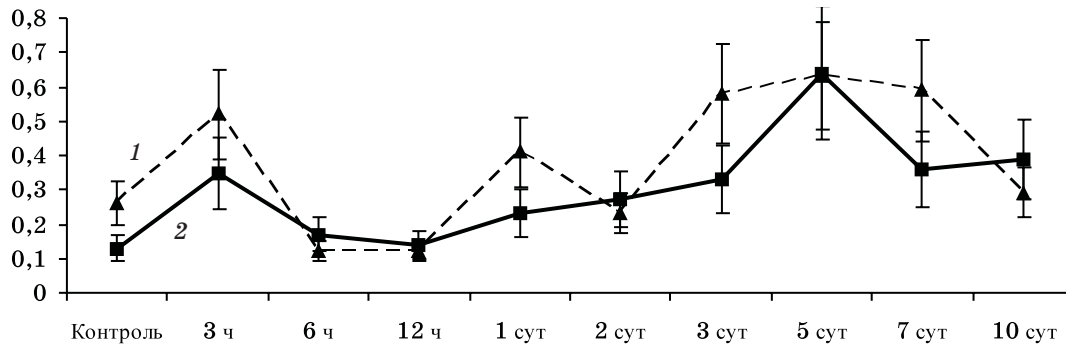


Рис. 3. Количество эозинофилов в периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при обычном течении воспаления (1) и на фоне удаления тучных клеток (2)

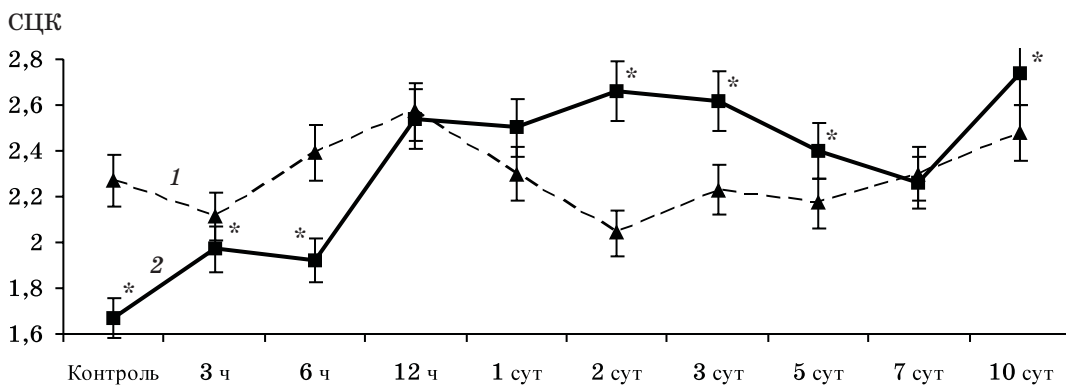


Рис. 4. Активность эозинофильной пероксидазы в эозинофилах экссудата в динамике острого асептического перитонита у крыс при обычном течении воспаления (1) и на фоне удаления тучных клеток (2)

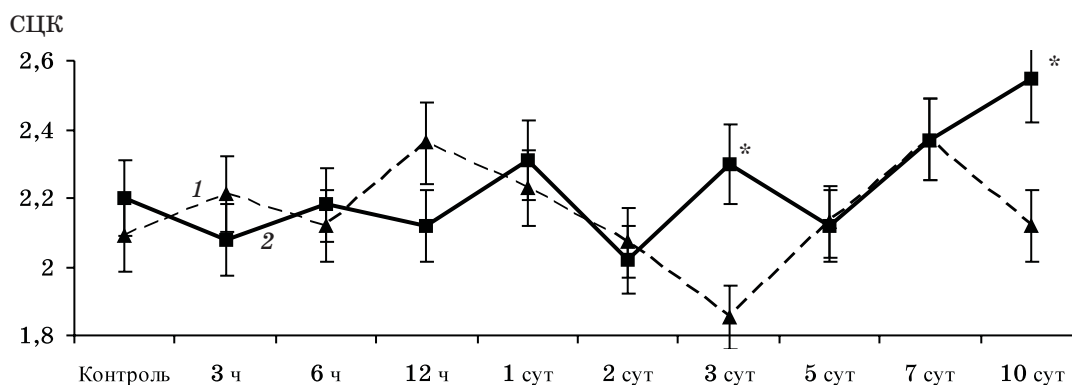


Рис. 5. Активность эозинофильной пероксидазы в эозинофилах периферической крови в динамике острого асептического перитонита у крыс при обычном течении воспаления (1) и на фоне удаления тучных клеток (2)

пик остро воспаления (2-е сутки). Воспаление на фоне удаления ТК почти до 12-го часа, включая контроль и 3-и сутки, характеризуется меньшим содержанием эозинофилов в очаге, чем при обычном течении процесса, что свидетельствует о снижении эмиграции эозинофилов в целом. Противоположные изменения со стороны эозинофилов происходят и в костном мозге. В естественных условиях воспаления количество эозинофилов в костном мозге вначале возрастает умеренно, так как, наряду с усиленным гемопоэзом, одновременно происходит выход клеток из костного мозга в кровь и далее в очаг. Заметное увеличение числа эозинофилов в костном мозге наблюдается на 2-е сутки воспаления, так как к этому времени гранулоцитарная реакция очага сменяется моноцитарной и выход гранулоцитов из костного мозга снижается. Максимальное увеличение количества эозинофилов в очаге наблюдается на 7-е сутки, ибо к этому времени при воспалении развивается гиперплазия костного мозга [16], но в кровь и очаг выходят в основном моноциты в соответствии с типичной клеточной динамикой воспаления. При воспалении на фоне удаления ТК, по-видимому, в связи с запаздыванием эмиграции эозинофилов в очаг воспаления первое достоверное увеличение содержания эозинофилов в костном мозге наблюдается не на 6-й, а уже на 3-й час, а их максимум приходится не на 7-е, а на 1-е сутки. В целом содержание эозинофилов в костном мозге также увеличивается.

Как известно, по количеству лейкоцитов в периферической крови при воспалении можно судить о происходящем в системе крови в целом, а именно о соотношении между эмиграцией лейкоцитов из крови в очаг и поступлением их из костного мозга в кровь. Для обычного течения воспаления характерна незначительная эозинофилия на 3-й час и 1-е сутки, соответствующая пикам нейтрофи-

лии, увеличивающаяся к 3–7-м суткам, что совпадает со снижением эмиграции гранулоцитов в очаг и развитием гиперплазии костного мозга. При воспалении на фоне удаления ТК изменение количества эозинофилов в крови в целом имеет динамику, сходную с таковой при обычном течении воспаления. Наблюдается лишь незначительная тенденция к уменьшению количества эозинофилов в крови по сравнению с их количеством в естественных условиях воспаления, что связано как со снижением эмиграции клеток в очаг, так и с поступлением их из костного мозга.

Обращает также на себя внимание изменение функционального состояния эозинофилов. Как известно, активность ферментов в лейкоцитах зависит от притока новых клеток (вновь образованных в костном мозге), интенсивности их дегрануляции (секреции) и синтетической активности (в случае способности данного вида лейкоцитов к синтезу). Активность ЭПО в эозинофилах очага коррелирует с динамикой количества эозинофилов как при естественном течении воспаления, так и на фоне удаления ТК. При воспалении на фоне удаления ТК в очаге она ниже в ранние (гранулоцитарные) сроки воспаления, что совпадает с уменьшенным количеством эозинофилов, и выше в последующие сроки, по-видимому, в связи со сдвигом максимума числа эозинофилов с 6-го часа на 2-е сутки, а также со снижением дегрануляции или с усилением синтетической активности эозинофилов, которые, как известно, в отличие от нейтрофилов, обладают способностью к дальнейшему синтезу [17].

Активность ЭПО в эозинофилах периферической крови также меньше в ранние сроки воспаления (на 12-й час) и больше в дальнейшем, что совпадает с уменьшением притока эозинофилов из костного мозга в кровь в ранние сроки, затем с некоторым восстановлением их притока, хотя он меньше, что

также свидетельствует о возможном снижении дегрануляции или усилении синтеза.

В целом при воспалении на фоне удаления ТК, по сравнению с естественным течением воспаления, наблюдаются запаздывание и снижение эмиграции эозинофилов, выхода эозинофилов из костного мозга в кровь, тенденция к уменьшению эозинофилии, снижение функциональной активности эозинофилов очага и крови (дегрануляции), то есть происходит уменьшение эозинофильной реакции. Результаты показывают, что в естественных условиях воспаления ТК стимулируют эозинофильную реакцию. Следует заметить, что при воспалении ТК дегранулируют и их количество уменьшается [18], поэтому внешне в динамике воспаления складываются обратные отношения между количеством ТК и эозинофилов, хотя, на самом деле, чем больше исходное количество ТК и их дегрануляция при воспалении, тем больше должна быть эозинофильная реакция.

Смысл этого, по-видимому, состоит в том, что эозинофилы являются источником гистаминазы, необходимой для нейтрализации избытка гистамина, высвобождаемого ТК. Эозинофилы имеют на своей поверхности  $H_2$ -рецепторы к гистамину. Гистамин в зависимости от его концентрации в среде, экспрессии и чувствительности рецепторов регулирует дегрануляцию эозинофилов, а следовательно, и высвобождение гистамина-

зы [19]. В свою очередь, эозинофилы, изменяя концентрацию гистамина в среде, регулируют дегрануляцию ТК, поскольку последние также имеют на поверхности рецепторы к гистамину как механизм ауторегуляции.

Другой компонент вторичных гранул эозинофилов – ЭПО может стимулировать дегрануляцию ТК, связываясь с их поверхностью, и при уровне, нетоксичном для ТК, быть более эффективным в дегрануляции ТК и высвобождении гистамина, угнетающего, в свою очередь, дегрануляцию эозинофилов [20].

Привлечение эозинофилов из крови в очаг и, таким образом, вовлечение всей эозинофильной реакции со стороны ТК, по-видимому, осуществляется с помощью семейства эозинофильных хемотаксических факторов, вырабатываемых ТК [21]. Гистамин и другие биологически активные продукты ТК (гепарин, простагландины, лейкотриены и т. д.) также могут регулировать не только дегрануляцию, но и хемотаксис эозинофилов [22].

Таким образом, ТК и эозинофилы могут быть важными факторами регуляции друг друга, а их взаимодействие – одним из факторов регуляции патогенеза воспаления в целом. Иными словами, ТК стимулируют эозинофильную реакцию при воспалении: эмиграцию эозинофилов из крови в очаг, выход их из костного мозга в кровь, эозинофилию, функциональную активность эозинофилов очага и крови.

### Литература

1. Клименко М.О., Пишинов Г.Ю. Роль тучных клітин в інфільтративних явищах при запаленні. *Фізіол. журн.* 1997; 43, 3–4: 33–39.
2. Клименко Н.А., Пишинов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1993; 115, 1: 29–30.
3. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1993; 116, 9: 249–253.
4. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. I. Роль лизосомальных протеиназ. *Эксперим. і клін. мед.* 2001; 1: 21–24.
5. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. II. Роль активных форм кислорода. *Эксперим. і клін. мед.* 2001; 4: 11–14.
6. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на ТК при воспалении. III. Роль эйкозаноидов. *Эксперим. і клін. мед.* 2002; 2: 11–18.
7. Клименко Н.А., Татарко С.В. Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1995; 119, 3: 262–265.
8. Клименко Н.А., Татарко С.В. Механизмы стимулирующего влияния тканевых базофилов на репаративные процессы при воспалении. *Морфология* 1997; 111, 2: 69–72.
9. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагієнового гострого асептичного запалення. *Фізіол. журн.* 1997; 43, 1–2: 83–88.
10. Клименко Н.А., Павлова Е.А. О значении лейкоцитов в повышенной сосудистой проницаемости при воспалении. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1999; 128, 8: 165–167.
11. Costa J.J., Weller P.F., Galli S.J. The cells of the allergic response: mast cells, basophils and eosinophils. *JAMA* 1997; 278: 1815–22.
12. Galli S.J., Dvorak A.M., Dvorak H.F. Morphology, biochemistry and function of basophils and mast cells. *Hematology*. 4th ed. N. Y.: McGraw-Hill, 1990: 840–845.
13. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
14. Zabucchi G., Menegazzi R., Cramer R. et al. Mutual influence between eosinophil peroxidase (EPO) and neutrophils: neutrophils reversibly inhibit EPO enzymatic activity and EPO increases neutrophil adhesiveness. *Immunology* 1990; 69, 4: 580–587.

15. *Oliveira S.H.P., Costa C.H.S., Ferreira S.H., Cunha F.Q.* Sephadex induces eosinophil migration to the rat and mouse peritoneal cavity: involvement of mast cells, LTB<sub>4</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-8 and PAF. *Inflamm. Res.* 2002; 51: 144–153.
16. *Дыгай А.М., Клименко Н.А.* Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
17. *Gleich G.J., Adolphson C.R.* The eosinophil leukocyte: structure and function. *Adv. Immunol.* 1986; 39: 177–210.
18. *Клименко Н.А., Татарко С.В.* Репопуляция и регрануляция тканевых базофилов на месте острого воспаления. *Морфология* 1997; 109, 1: 100–103.
19. *Ezeamuzie C.J., Philips E.* Histamine H<sub>2</sub> receptors mediate the inhibitory effect of histamine on human eosinophils degranulation. *Brit. J. Pharmacol.* 2000; 131: 482–483.
20. *Raible D.G., Schulman E.S., DiMuzio J. et al.* Mast cell mediators prostaglandin-D<sub>2</sub> and histamine activate human eosinophils. *J. Immunol.* 1992; 148: 3536–42.
21. *Login G.R., Galli S.J., Dvorak A.M.* Immunocytochemical localization of histamine in secretory granules of rat peritoneal mast cells with conventional or rapid microwave fixation and an ultrastructural post-embedding immunogold technique. *J. Histochem. Cytochem.* 1992; 40: 1247–56.
22. *Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A.* Mast cells. *Physiol. Rev.* 1997; 77: 1033–78.

#### РОЛЬ ТУЧНИХ КЛІТИН В ЕОЗИНОФІЛЬНІЙ РЕАКЦІЇ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

*М.О. Клименко, Н.А. Шутова*

На моделі карагієнового гострого асептичного перитоніту у щурів показано, що при запаленні на фоні видалення тучних клітин спостерігається зниження еміграції еозинофілів із крові до вогнища, виходу їх із кісткового мозку до крові, тенденція до зменшення еозинофілії і зниження функціональної активності (дегрануляції) еозинофілів вогнища і крові (за активністю маркерного ферменту еозинофілів – еозинофільної пероксидази), тобто відбувається зменшення еозинофільної реакції. Результати свідчать, що в природних умовах запалення тучні клітини посилюють еозинофільну реакцію.

**Ключові слова:** запалення, еозинофільна реакція, тучні клітини.

#### ROLE OF MAST CELLS IN EOSINOFILOUS REACTION AT INFLAMMATION

*N.A. Klimenko, N.A. Shutova*

On the model of caragenan-induced acute aseptic peritonitis in rats it is shown, that at inflammation on the back o round of mast cell deleting there is a decrease of emigration of eosinophils from the blood into the inflammatory focus, their efflux from the bone marrow in to the blood, tendency to reduction of eosinophilia and decrease of functional activity (degranulation) of eosinophils in the inflammatory focus and blood (after activity of their marker enzyme – eosinophilous peroxidase), i. e. there is a reduction of eosinophilous reaction. The results testify, that in the natural conditions of inflammation mast cells strengthen the eosinophilous reaction.

**Key words:** inflammation, eosinophilous reaction, mast cells.

*Поступила 06.02.07*

## ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИ ХРОНИЗИРУЮЩЕГОСЯ (ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОГО) ВОСПАЛЕНИЯ

*Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко, Г.И. Губина-Вакулик*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обоснована модель хронизирующегося (вторично хронического) воспаления у крыс путем подкожного введения  $\lambda$ -карагинена. С помощью морфологических, гистохимических и иммуногистохимических методов охарактеризованы клеточно-тканевые реакции и экспрессия поверхностных антигенов клеток очага, начиная с 6-го часа до 28-х суток воспаления, показан переход острого воспаления в хроническое.

**Ключевые слова:** хроническое воспаление, клеточно-тканевая динамика, иммуноморфологические особенности.

Основным условием прогресса в исследовании патогенеза любого патологического процесса является наличие адекватных его моделей. Это, прежде всего, относится к главному, лежащему в основе большинства существующих болезней, типическому патологическому процессу – воспалению. Вместе с тем на сегодняшний день отсутствуют адекватные модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления. Такое воспаление является отрицательным исходом острого и чрезвычайно характерно для клинки как результат острого инфекционного процесса. Принципиально оно может быть воспроизведено вызыванием острого воспаления в условиях экспериментально измененной общей и иммунологической реактивности животного. Однако последнее сказывается на «чистоте» модели. Мы предположили, что такое воспаление вполне может быть вызвано неиндифферентными инородными телами, то есть обладающими достаточным раздражающим действием, чтобы вызвать выраженное острое воспаление, и, вместе с тем, не поддающимися или с трудом поддающимися элиминации, то есть способными к персистенции в тканях. Многолетний опыт работы с флогогенами показал, что таким веществом может быть карагинен – высокосульфатированный гликозаминогликан, выделенный из ирландского морского мха *Chondrus*. В настоящее время карагинен наиболее часто используется в общей патологии для моделирования острого воспаления. В экспериментальной фармакологии это классический агент для воспроизведения острого экссудативного воспаления (воспалительного отека) с целью тестирования лекарственных средств на противовоспалительную активность. Вместе с тем, будучи веществом гранулярным, карагинен элиминируется с трудом. В экспериментальной гема-

тологии  $\lambda$ -карагинен используется для блокады макрофагов [1].

Целью данного исследования явилось изучение клеточно-тканевой динамики очага, являющейся основной характеристикой воспалительного процесса, при карагиненовом воспалении на предмет возможности использования его как модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали подкожным введением в область бедра 5 мг  $\lambda$ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [2]. Клеточно-тканевую динамику очага воспаления исследовали начиная с 6-го часа и по 28-е сутки на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм с помощью обзорной окраски гематоксилином-эозином, по ван Гизон (выявление коллагенизации), ШИК + альциановым синим (дифференцирование основных и кислых гликозаминогликанов), галоцианином по Эйнарсону (выявление общих нуклеиновых кислот) [3]. Иммуногистохимически, с помощью наборов моноклональных антител против поверхностных антигенов клеток крыс определяли экспрессию антигенов: лейкоцитов (CD54), отдельно нейтрофильных гранулоцитов (CD44), клеток миелоидного ряда (CD11c), моноцитов, гранулоцитов, В-лимфоцитов, эндотелиальных клеток (CD31), макрофагов (CD61) [4].

Полученные результаты статистически обработали [5].

**Результаты и их обсуждение.** Через 6 часов после инъекции карагинена в гистологических препаратах мягких тканей области бедра обнаруживается очаг инфильтрации с доминированием нейтрофилов и эозинофилов среди лейкоцитов. Прилежащие отдельные мышечные волокна фрагментированы

ны, некротизированы, подвергаются фагоцитозу. Интерстиций окружающей поперечно-полосатой мышечной ткани отечен и инфильтрирован нейтрофилами ближе к очагу, макрофагами с единичными лимфоцитами – дальше от очага. В периферических участках очага воспаления, в том числе и в нижних слоях дермы, отмечаются многочисленные тканевые базофилы округло-овальной формы с едва различимым мелким круглым ядром. При этом строма мышцы окрашивается альциановым синим, что свидетельствует о кислой среде в интерстиции, накоплении кислых гликозаминогликанов. Артериолы расширены и полнокровны, с существенным количеством лейкоцитов в просвете. Поперечная и продольная исчерченность мышечных волокон местами исчезает. Резко уменьшено количество гликогена и РНК в саркоплазме. Ядра миоцитов уменьшены в размерах, гетерохромны. В двух случаях в срез попал лимфатический узел, который выглядел гиперплазированным, с большим количеством лимфоцитов, светлыми центрами в лимфоидных фолликулах.

Через одни сутки очаг воспаления стал более объемным и более «рыхло» инфильтрированным лейкоцитами: в центральных частях – нейтрофилами (с фокусами их массивной гибели), в направлении к периферии – макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. В периферических отделах очага воспаления наблюдаются крупные, неправильной формы фибробласты с отростками и немногочисленные тонкостенные сосуды. На границе с окружающей тканью в большом количестве обнаруживаются эозинофилы и тканевые базофилы, последние имеют мелкое темное ядро и не очень темную цитоплазму без зернистости. Интерстиций поперечно-полосатой мышечной ткани, прилежащей к очагу воспаления, отечен, инфильтрирован, в основном макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами, окрашивается альциановым синим. Мышечные волокна в значительной степени дистрофизированы, без гликогена, местами теряют сродство к ШИК и не имеют РНК, то есть в мышце идет процесс очагового миоцитолита. При наличии воспалительного очага в гиподерме обнаруживается обилие тканевых базофилов. Но потовые, сальные железы, волосяные луковицы, эпидермис сохраняют сродство к фуксину. Межмышечный лимфатический узелок гиперплазирован, со светлыми центрами в лимфоидных фолликулах.

К концу вторых суток отмечается выразительная индивидуализация течения воспалительного процесса. У одних животных очаг гнойного воспаления остается с явле-

ниями гистолиза и даже с формированием язвы на коже, имеющей гнойно-фиброзное дно. При этом на противоположном глубоком полюсе очага воспаления обнаруживаются небольшие участки молодой грануляционной ткани с фибробластами, макрофагами, единичными капиллярами. Состояние окружающей мышечной ткани практически не меняется (рис. 1). У других животных существенно уменьшается объем гнойного экссудата в очаге воспаления, зона макрофагально-лимфоцитарного инфильтрата содержит

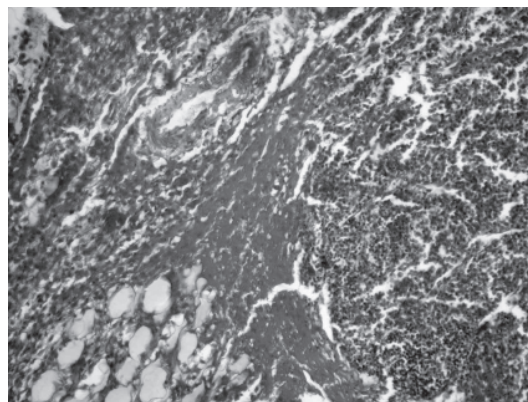


Рис. 1. Начало формирования ШИК-положительной молодой грануляционной ткани вокруг очага карагиненового воспаления на 3-и сутки. Прилежащая гиподерма – ШИК+альциановый синий – положительна. Окраска ШИК+альциановый синий, x200

много плазматических клеток, эозинофилов. Инфильтрат по всему периметру обогащен активными фибробластами с высоким содержанием РНК в цитоплазме и светлыми эухромными ядрами с вращением в эту зону капилляров с широким просветом. При окрашивании по ван Гизон обнаруживаются немногочисленные тонкие коллагеновые волокна и мелкие аморфные комочки коллагена, то есть у животных имеются признаки стихания экссудации и нарастания пролиферации. Общий стимулирующий регенерацию фон сказывается и на морфофункциональном состоянии эпидермиса над очагом воспаления: эпителиоциты базального слоя – с частыми митозами, шиповатого слоя – более многочисленны, со светлым ядром. Интерстициальные макрофагально-лимфоцитарные инфильтраты в мышце также менее объемны, хотя альцианблау-позитивность интерстиция сохраняется.

На 5-е и 7-е сутки продолжается ограничение очага воспаления от окружающей ткани, причем у разных животных степень развития «границы» из грануляционной ткани варьирует: от полного отсутствия коллагенопродукции, многоклеточной грануляционной ткани с обилием фибробластов, макрофагов,

тканевых базофилов до заметного наличия в ней коллагена, появления зрелых фиброцитов, уменьшения количества макрофагов, увеличения числа лимфоцитов. В очаге воспаления уменьшается общее количество лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, нарастает относительное содержание макрофагов, особенно в слоях, прилегающих к грануляционной ткани, снижается плотность клеточного инфильтрата, происходит запустевание в центре очага. Интерстициальное воспаление мышцы также стихает, уменьшается количество эозинофилов, тканевых базофилов, плазматических клеток и макрофагов, увеличивается число фибробластов. В дерме также увеличивается активность фибробластов и нарастает степень коллагенизации.

На 10-е сутки у части животных обнаруживается хорошо очерченный подкожный или межмышечный абсцесс, стенка которого имеет два слоя: наружный – созревающая грануляционная ткань с заметным коллагенообразованием и внутренний – молодая грануляционная ткань, в сосудах которой среди лейкоцитов отмечались нейтрофилы, очевидно, мигрирующие в полость очага. В центральной части полости видны скопления гноя с погибшими нейтрофилами. Особенностью межмышечного очага является его причудливая неокруглая форма. У других животных степень созревания грануляционной ткани существенно выше. Наружный слой представлен молодой соединительной тканью, внутренний – созревающей грануляционной, центральная часть очага воспаления – с рассасыванием гнойных масс, запустеванием и продвижением сюда макрофагов, фибробластов, прорастанием капилляров, появлением внеклеточных рыхлых положительных при окрашивании по ван Гизон масс. В поперечно-полосатой мышце снаружи абсцесса происходит регенерация ядер миоцитов, частичное восстановление поперечной исчерченности, содержания гликогена и РНК. В строме развивается интерстициальный и перивазальный склероз.

На 14-е сутки продолжается формирование разной картины заживления в зависимости от индивидуальных особенностей: в направлении полного замещения очага воспаления грануляционной тканью с постепенным превращением ее в соединительную и в направлении формирования хронического абсцесса с небольшими фокусами гнойного распада в центре среди макрофагально-лимфоцитарного инфильтрата (рис. 2).

На 21-е сутки в наиболее благоприятных случаях в мышечной ткани обнаруживается очаг молодой соединительной ткани, по периферии которой уже произошло созревание



Рис. 2. Широкая полоса молодой соединительной ткани с макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией на месте ранее существовавшего гнойного затека на 14-е сутки карагиненового воспаления. Окраска пикрофуксином по ван Гизон, х200

(коллаген и фиброциты). В менее благоприятных случаях в центре очага сохраняются небольшие фокусы гнойного распада, представленные макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией, грануляционную ткань вокруг них с созреванием ее в соединительную ткань на периферии. Гнойное воспаление с присутствием большого количества эозинофилов может сохраняться не обязательно в центре очага, а в отдельном межмышечном затеке, основной же очаг при этом полностью восполнен грануляционной тканью.

На 28-е сутки обнаруживается внутримышечный очаг макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации с наличием небольшого количества нейтрофилов и эозинофилов. Он окружен соединительнотканной капсулой. В случаях распространения острого воспаления по мышечному интерстицию образуются аналогичного состава плоские инкапсулированные инфильтраты. В инфильтрате и капсуле отмечаются только нейтральные гликозаминогликаны.

Таким образом, карагиненовое асептическое воспаление, начинаясь как острое, характеризуется последующей персистенцией – повторной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией, что, по-видимому, обусловлено трудностью элиминации гранул карагинена, блокадой ими макрофагов.

При иммуногистохимическом исследовании очага воспаления установлено, что экспрессия CD54+ клеток выражена с 6-го часа по 3-и сутки, резко снижается к 5-м и 7-м суткам и постепенно – в последующие сроки, что совпадает с соответствующими изменениями общего количества лейкоцитов в очаге воспаления, главным образом, зрелых нейтрофилов, на что указывает сходная динамика экспрессии CD44-антигенов (таблица).

*Экспрессия CD<sup>+</sup>-клеток очага подкожного карагиненового асептического воспаления у крыс (n=6) в динамике, (M±m) %*

Срок исследования	CD54	CD44	CD11c	CD31	CD61
6 ч	69,30±3,18	52,50±1,31	11,00±1,18	13,00±1,97	26,50±3,00
1-е сут	75,30±2,44	38,70±4,22	38,80±6,94	12,20±1,45	17,20±3,71
2-е сут	81,50±3,70	54,70±9,84	66,50±5,24	11,70±3,15	11,50±2,86
3-и сут	78,80±4,48	51,00±11,80	65,80±8,50	29,50±3,36	4,670±0,919
5-е сут	50,20±4,16	31,80±6,45	32,30±6,41	13,00±3,48	37,70±7,17
7-е сут	33,30±4,06	18,50±3,07	55,50±31,70	18,30±5,80	48,30±8,75
10-е сут	24,70±2,16	14,70±2,38	16,00±1,93	8,33±2,84	67,20±3,82
14-е сут	24,00±2,74	16,50±4,58	21,20±2,94	4,83±1,99	21,30±4,79
21-е сут	17,70±4,58	8,00±2,00	3,83±1,70	29,30±4,32	53,00±3,44
28-е сут	15,80±2,14	8,83±1,60	0±0	38,70±1,36	47,20±2,43

Экспрессия CD11c<sup>+</sup>-клеток возрастает постепенно и фазно с максимумами на 2, 3 и 7-е сутки и в меньшей мере на 14-е и, видимо, отражает активацию кроветворения и повторные поступления клеток миелоидного ряда в очаг [6–8].

Экспрессия CD31<sup>+</sup>-клеток достаточно выражена на 6-й час – 2-е сутки, заметно увеличивается на 3, 7, 21 и 28-е сутки, что соответствует таким ключевым событиям карагиненового воспаления, как адгезия лейкоцитов к эндотелию и эмиграция (1–2-е сутки), максимальная гранулоцитарная инфильтрация, интенсивная фибробластическая реакция с образованием грануляционной ткани и ангиогенезом (3-и сутки), выраженная макрофагальная, лимфоцитарная и фибробластическая реакция и развитие грануляционной ткани (7-е сутки), повторная макрофагальная, лимфоцитарная и фибробластическая реакция, образование молодой соединительной ткани (21-е и 28-е сутки).

Экспрессия CD61<sup>+</sup>-клеток снижается до третьих суток, резко возрастает на 5-е и удерживается по 28-е сутки, что соответствует

описанной макрофагальной реакции очага карагиненового воспаления.

В целом экспрессия CD54-, CD44-, CD11c-, CD31- и CD61-антигенов в очаге соответствует особенностям клеточно-тканевой динамики карагиненового воспаления и отражает, видимо, преимущественно количественные изменения соответствующих клеток. Вместе с тем нет полного параллелизма с динамикой количества соответствующих клеток, что свидетельствует об изменениях также их функциональной активности.

Таким образом, карагиненовое асептическое воспаление, начинаясь как интенсивное острое, характеризуется последующей хронизацией и может быть использовано как модель вторично хронического воспаления.

Как видно, возможна индивидуализация течения и исхода карагиненового воспаления в сторону или полного заживления как острого процесса, или перехода в хроническое воспаление. Единообразие течения и исхода может быть легко достигнуто соответственно уменьшением или увеличением дозы карагинена.

### Литература

1. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. Архив патол. 1997; 2: 3–8.
2. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 116, 9: 249–253.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
4. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovanie formalinovego materialu. Čs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.
5. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.
6. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология 2001; 4: 4–6.

**ОБҐРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ ЗАПАЛЕННЯ, ЯКЕ ХРОНІЗУЄТЬСЯ (ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО)***М.О. Клименко, С.В. Татарко, О.М. Шевченко, Г.І. Губіна-Вакулік*

Обґрунтовано модель запалення, яке хронізується (вторинно хронічного), у щурів шляхом підшкірного введення  $\lambda$ -карагінену. За допомогою морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів охарактеризовані клітинно-тканинні реакції і експресія поверхневих антигенів клітин вогнища, починаючи з 6-ї год до 28-ї доби запалення, показаний перехід гострого запалення у хронічне.

**Ключові слова:** *хронічне запалення, клітинно-тканинна динаміка, імуноморфологічні особливості.*

**SUBSTANTIATION OF A MODEL OF CHRONIZING (SECONDARY CHRONIC) INFLAMMATION***N.A. Klimenko, S.V. Tatarko, A.N. Shevchenko, G.I. Gubina-Vakulik*

There was grounded a model of chronizing (secondary chronic) inflammation in rats by subcutaneous injection of  $\lambda$ -carrageenan. With morphological, histochemical and immunohistochemical methods cellular and tissue reactions and expression of focus cell surface antigens were described from 6<sup>th</sup> hour to 28<sup>th</sup> day of inflammation. Transformation of acute inflammation into chronic one was shown.

**Key words:** *chronic inflammation, cellular and tissue dynamics, immunomorphologic peculiarities.*

*Поступила 08.02.07*

## ВСАСЫВАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ТОНКОЙ КИШКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ЛИЦ С ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*А.А. Хижняк, Е.Ю. Гай*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Исследована абсорбционная активность тонкой кишки в различных ее отделах d-ксилозным методом с целью выявления нарушений, возникающих в раннем послеоперационном периоде при некоторых остро возникших патологических состояниях со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Установлено значительное угнетение всасывания в наиболее функционально значимых отделах, а также непосредственная зависимость изучаемых показателей от времени, прошедшего с момента оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** *d-ксилоза, всасывание, тонкая кишка, ранний послеоперационный период.*

Кишечник человека – орган, не просто отвечающий за окончательный гидролиз питательных субстратов и всасывание нутриентов, но и выполняющий ряд других функций (эндокринную, иммунную, механическую, метаболическую, гомеостазирующую, барьерную), обеспечивающих жизнедеятельность всего организма [1]. Нарушениям функционального состояния желудочно-кишечного тракта придается первостепенное значение в формировании метаболических расстройств при острой хирургической патологии органов брюшной полости и в послеоперационном периоде [2–7].

Роли тонкой кишки в обмене веществ придается большое значение. Именно здесь наиболее интенсивно протекают этапы полостного гидролиза полимеров до олиго- и мономеров, пристеночного расщепления и всасывания белковых, углеводных и жировых компонентов пищи, микро- и макроэлементов, электролитов, витаминов. Процессы секреции и всасывания в гастродуоденальном комплексе и проксимальных отделах тонкой кишки обеспечивают феномен стабилизации химуса, корректируя состав пищевых компонентов, поступающих экзогенным путем, и адаптируя его для максимально эффективного усвоения организмом [3, 4, 8].

Сохранность ультраструктуры кишечного эпителия определяет скорость полостного и пристеночного пищеварения, всасывание компонентов химуса. Согласно ряду исследований, всасывание воды и электролитов в верхнем отделе тонкой кишки восстанавливается значительно раньше, чем другие ее функции. Даже у самых тяжелых пациентов всасывание в кишке воды и электролитов оказывается неожиданно сохранным

и составляет около 40 % вводимых извне [4, 9]. Следует заметить, что лишь полисубстратные смеси могут обеспечить адекватную энергетическую поддержку организма и предотвратить осложнения, возникающие при длительном голодании.

Гастродуоденальная зона и проксимальные отделы тонкой кишки подвержены высочайшей функциональной нагрузке. Наиболее функционально активным отделом тонкой кишки в физиологии и патофизиологии считается отрезок протяженностью 80–100 см от двенадцатиперстного изгиба. Эта зона максимально уязвима и подвержена гипоксическому и реперфузионному повреждению в патологических ситуациях, сопровождающихся расстройствами микроциркуляции [10–13].

Очевидно, что кишечная недостаточность у пациентов с абдоминальной хирургической патологией ограничивает возможность своевременного и адекватного по энергетической ценности начала энтерального питания, а длительное отсутствие поступления пищи в просвет кишки замедляет восстановление моторики и нормального пищеварения. Последствиями стрессового голодания являются не только нарушение обмена веществ, но и выраженные расстройства гомеостаза, которые сохраняются длительное время после операции и коррекции основного заболевания.

Целью данного исследования явилось изучение всасывательной способности тонкой кишки в ранние сроки после операции при некоторых видах острой абдоминальной патологии.

**Материал и методы.** Обследовано 69 пациентов с острой хирургической патологией

органов брюшной полости, поступивших в клинику ИОНХ АМНУ (г. Харьков) в течение 2006–2007 гг. Из них 43 (1-я группа) доставлены с симптомами перитонита, 26 (2-я группа) – с клиникой острого желудочно-кишечного кровотечения (ОЖКК) III ст. У 23 пациентов 1-й группы причиной перитонита явилась перфорация полого органа, у 4 – механическая обструкция просвета кишки опухолью, у 5 – спаечная тонкокишечная непроходимость, у 8 – абсцессы брюшной полости, у 3 – деструктивные формы панкреатита. Из общего числа больных в 1-й группе было 30 мужчин и 13 женщин, во 2-й – 8 женщин и 18 мужчин. Возраст пациентов 21–79 лет. Все поступившие были оперированы в ургентном порядке после проведения предоперационной подготовки в необходимом объеме. Интраоперационно трансназально устанавливали зонд за зону операции или анастомоза при операциях по поводу ОЖКК, у пациентов с перитонитом интубировали тонкую кишку на всем протяжении. Определяли абсорбционную активность тонкой кишки на 1-е–3-и сутки послеоперационного периода. Контрольная группа представлена 18 практически здоровыми добровольцами: 5 женщин и 13 мужчин в возрасте 29–55 лет.

Для изучения всасывательной функции тонкой кишки применен d-ксилозный тест, позволяющий диагностировать возникшие нарушения с учетом наличия в исследуемом отделе зон с высоким и низким темпом абсорбции. Методика основана на определении концентрации d-ксилозы в крови или моче после ее перорального приема и находит широкое применение как в терапевтической, так и хирургической практике [3, 14–16].

Максимальная концентрация d-ксилозы в крови в норме определяется через 1 ч, максимальная экскреция в моче тоже через 1 ч. Экскреция вещества с мочой прямо пропорциональна концентрации ее в крови в данный момент, а содержание d-ксилозы в крови определяется состоянием всасывательной способности кишечника, если не нарушена выделительная способность почек. Высокая концентрация d-ксилозы в крови определяется при ускоренном, интенсивном процессе всасывания, низкая – при угнетении или замедлении процесса всасывания в различных участках кишечника либо при ускоренном пассаже пищи. Содержание d-ксилозы в крови через 15 мин после нагрузки отражает всасывание в двенадцатиперстной кишке, через 30 мин – в верхнем отделе тощей кишки, через 60 мин – в среднем и через 2 ч – в нижнем. Экскреция в 1-й и 2-й 1-часовых порциях мочи дает возможность контролировать

данные, полученные при определении концентрации d-ксилозы в крови, и судить о всасывательной способности всей тощей кишки, а экскреция в 3-й (2-часовой) порции мочи – о всасывательной способности всей подвздошной кишки [13, 14].

В данном исследовании состояние всасывательной активности в разных отделах тонкой кишки оценивали по показателям концентрации d-ксилозы только в крови, учитывая возникающее после операции снижение темпа диуреза и затруднение забора проб мочи у некоторых пациентов. После промывания трансназально установленного интестинального зонда в просвет тонкой кишки медленно, в течение нескольких минут, вводили 150 мл изотонического раствора натрия хлорида с растворенными в нем 5 г d-ксилозы. Предварительно производился забор крови в качестве контроля, согласно методике [14]. В течение двух часов с интервалом 15, 30, 60 и 120 мин повторяли забор крови. Орциноловым методом Биоля в лабораторных условиях определяли содержание вещества в крови [14].

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты приведены в таблице.

В контрольной группе при проведении 2-часового теста содержание d-ксилозы в крови через 15 мин составило  $(0,17 \pm 0,03)$  г/л, через 30 мин –  $(0,56 \pm 0,20)$  г/л, через 60 мин –

*Показатели концентрации d-ксилозы в крови у пациентов в раннем послеоперационном периоде, ( $M \pm m$ ) г/л*

Период, сут и мин	Перитонит (1-я группа)	ОЖКК III ст. (2-я группа)
1-е		
15'	$0,21 \pm 0,15$	$0,16 \pm 0,05$
30'	$0,68 \pm 0,30$	$0,39 \pm 0,10^*$
60'	$0,54 \pm 0,30^{\#}$	$0,54 \pm 0,20^{\#}$
120'	$0,12 \pm 0,08^*$	$0,26 \pm 0,20$
2-е		
15'	$0,13 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,10$
30'	$0,66 \pm 0,50$	$0,41 \pm 0,16$
60'	$0,57 \pm 0,40^{\#}$	$0,60 \pm 0,18^{\#}$
120'	$0,17 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,10$
3-и		
15'	$0,26 \pm 0,20$	$0,21 \pm 0,07$
30'	$0,98 \pm 0,40$	$0,46 \pm 0,14$
60'	$0,59 \pm 0,20^{\#}$	$0,70 \pm 0,20^{\#}$
120'	$0,16 \pm 0,06$	$0,19 \pm 0,08$

\* $p \leq 0,05$ ; #  $p > 0,05$ .

(1,86±0,34) г/л, через 120 мин – (0,25±0,10) г/л. У здоровых лиц полученные результаты подтверждают литературные сведения о наличии проксимодистального градиента всасывания: пик концентрации d-ксилозы в крови соответствует концу 1-го часа проводимого теста, отражая интенсивность процессов абсорбции на уровне проксимальных отделов тощей кишки.

Выявлены следующие особенности всасывания в тонкой кишке у пациентов 1-й группы, оперированных по поводу перитонита. Показатели всасывания через 15 мин отличаются от контрольных значений незначительно, максимально выражено отклонение на 3-и сутки в сторону увеличения всосавшейся d-ксилозы. Очевидна тенденция к увеличению содержания исследуемого вещества в крови в течение 1–3 суток после операции к 30-й минуте теста в сравнении с контрольными данными, а к концу 1-го часа показатели значительно снижены во всех пробах. Показатели проб на 120-й минуте у пациентов исследуемой группы значительно ниже контрольных. Обращает внимание смещение пика концентрации d-ксилозы в крови к 30-й минуте исследования на протяжении всего периода изучения всасывательной активности тонкой кишки. По мере увеличения времени с момента операции отмечается некоторая положительная динамика в отношении количества абсорбированной d-ксилозы, однако к концу третьих суток после операции всасывательная активность функционально наиболее значимых отделов остается существенно сниженной.

Полученные во 2-й группе результаты также указывают на выраженное ухудшение всасывания на уровне тощей кишки. У лиц, оперированных по поводу ОЖКК, всасывание резко снижено на уровне проксимальных и средних отделов тощей кишки, что проявляется низким содержанием d-ксилозы в крови на 30-й и 60-й минуте теста. Концентрация d-ксилозы в крови обследуемых на 15-й минуте практически соответствует контрольным данным, а на 120-й минуте незначительно снижена на 2-е–3-и сутки исследования. Проксимодистальный градиент концентрации у пациентов с ОЖКК сохранен, несмотря на ухудшение абсорбционной активности в данном отделе. Положительная динамика в виде увеличения количественного показателя всасывания d-ксилозы находится в прямой зависимости от времени, прошедшего с момента операции. Причиной таких нарушений может служить совокупность патологических факторов: интоксикация, водно-электролитные нарушения и ге-

модинамические расстройства на микроциркуляторном уровне, фактор реперфузии, тканевая гипоксия и энергетический дефицит, усугубляющийся отсутствием адекватного питания и нарушенным усвоением питательных веществ, вводимых экзогенным путем. Интраоперационно происходит существенная механическая травматизация кишечника в момент ревизии и в процессе интубации тонкой кишки. Это усугубляет тяжесть состояния пациента из-за выброса ряда медиаторов воспаления и последующего каскада гемодинамических расстройств.

У пациентов с массивной кровопотерей причиной угнетения всасывания в тонкой кишке также, по-видимому, являются водно-электролитные расстройства, анемия, централизация гемодинамики с ухудшением перфузии кишечной стенки, фактор реперфузии, интраоперационная травма. Однако следует заметить, что системный воспалительный ответ не имеет такой интенсивности, как при перитоните.

#### Выводы

1. Остро возникшие патологические процессы со стороны органов брюшной полости провоцируют угнетение всасывания в тонкой кишке. Максимальное угнетение абсорбции отмечено в начальном и среднем отделах тощей кишки, в норме обеспечивающих наиболее высокие темпы всасывания питательных веществ.

2. При перитоните возникшие нарушения сопровождаются смещением проксимодистального градиента в сторону расположенных выше отделов тонкой кишки, а всасывание в средних отделах тощей кишки существенно снижено по сравнению с контрольными данными на всем протяжении изучаемого периода.

3. У пациентов, перенесших массивную острую кровопотерю, угнетение всасывания максимально выражено также на уровне средних отделов тощей кишки, однако градиент концентрации остается неизменным на фоне низких показателей всасывания d-ксилозы.

4. Улучшение показателей абсорбции d-ксилозы в тонкой кишке находится в прямой зависимости от времени, прошедшего с момента операции.

5. Для более детального изучения особенностей абсорбции в тонкой кишке соответственно зонам наиболее активного всасывания при разных видах острой абдоминальной патологии целесообразно расширить сроки проведения исследования в послеоперационном периоде.

**Литература**

1. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Луфт А.В. Роль энтерального питания в нутриционной поддержке больных в хирургической практике. Вестн. хирургии им. И.И. Грекова 2002; 160, 6: 87–91.
2. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. Л.: Наука, 1989. 207 с.
3. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич Ц.Г. и др. Исследование пищеварительного аппарата у человека: Обзор современных методов. Л.: Наука, 1969. 216 с.
4. Попова Т.С., Тамазишвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М.: Медицина, 1991. 240 с.
5. Коняева Т.П., Долгих В.Т., Еломенко С.Н. Функционально-морфологические изменения тонкой кишки в раннем постреанимационном периоде. Бюл. сибирск. медицины 2004; 2: 5–12.
6. Тамм Т.И., Бардюк А.Я., Репин Р.В., Говоруха Т.П. Характер изменения исчерченной каемки энтероцитов при экспериментальном перитоните и кишечной непроходимости. Эксперим. і клін. медицина 2000; 4: 28–30.
7. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб.: Спец. лит-ра, 1996. 330 с.
8. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.М. Энзиматический барьер тонкой кишки. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова 1992; 78, 8: 1–20.
9. Курапов Е.П., Ворхлик М.И. Современные проблемы энтерального питания. Когда? Чем? Сколько? Medicus Amicus 2004; 4: 4.
10. Hiltbrand L., Krejc V., Sigurdsson G. Effects of dophamine, dobutamine, and dopexamine on micro-circulatory blood flow in the gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. Anesthesiology 2004; 100, 5: 1188–97.
11. Nelson D.P., Samsel R.W., Wood L.D., Schumacker P. Pathological supply dependence of systemic and intestinal oxygen uptake during endotoxemia. J. Appl. Physiol. 1988; 64, 8: 2410–19.
12. Poli de Figueiredo L.F., Silva E., Cruz J.R., Rocha e Silva M. Gas tonometry for evaluation of gastrointestinal mucosal perfusion: experimental models of trauma, shock and complex surgical maneuvers. Acta Cir. Bras. 2002; 17, 4: 211–219.
13. Голубев А.М., Кожура В.Л., Басараб Д.А., Мороз В.В. Оценка интенсивности морфологических изменений тонкой кишки, вызванных нарушением кровотока в мезентериальных артериях при внутривенном введении перфторана. Рос. биомед. журн. 2004; 5: 253–255.
14. Гасанова П.О., Шапов И.А. Способ определения всасывательной функции (градиента всасывания) тонкой кишки. Лаб. дело 1984; 4: 349–352.
15. Лившиц Е.Г., Медие Т.А., Рыбальченко С.В. Проба с d-ксилозой у здоровых детей различного возраста. Вопр. охраны материнства и детства 1975; 20, 2: 84–85.
16. Заец Т.Л., Борисов В.Г., Тарасов А.В. Всасывательная функция кишечника у тяжелобольных. Клин. медицина 1984; 1: 112–115.

**ВСМОКТУВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ТОНКОЇ КИШКИ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ****А.А. Хижняк, О.Ю. Гай**

Досліджено абсорбційну активність тонкої кишки в різних її відділах d-ксилозним методом з метою виявлення порушень, що виникають у ранньому післяопераційному періоді внаслідок деяких невідкладних патологічних станів органів шлунково-кишкового тракту. Встановлено значне пригнічення всмоктування в найбільш функціонально відповідальних відділах, а також безпосередня залежність досліджуваних показників від часу, що минув з моменту хірургічного втручання.

**Ключові слова:** d-ксилоза, всмоктування, тонка кишка, ранній післяопераційний період.

**SMALL INTESTINE ABSORPTIVE CAPACITY IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH THE ACUTE ABDOMINAL PATHOLOGY****A.A. Khizhniak, Ye.Yu. Gai**

The aim of the present investigation was to reveal the disturbance of the absorbing activity that's occurs in case of the gastrointestinal tract urgent pathology. Small intestine's absorptive capacity in its various departments has been examined with the d-xylosis method. The significant depression of the absorptive capacity discovered in the most functionally active regions of the small intestine. It was established that the d-xylosis test results directly depend on the time that have passed after the surgical operation.

**Key words:** d-xylose, absorption, small intestine, early postoperative period.

Поступила 02.02.07

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ПОЧЕК

*Б.А. Насибуллин, А.И. Гоженко, В.Р. Василишина*

*Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса*

Течение воспалительных процессов в корковом веществе почки имеет ряд особенностей. Морфологические изменения носят смазанный, неполный характер: альтерация протекает в рамках каждого из структурных образований и не приобретает диффузного характера; отграничение очага альтерации от окружающих тканей осуществляется базальной мембраной соответствующего структурного образования, а не макрофагальным валом или лимфомакрофагальным инфильтратом. Экссудативные изменения ограничиваются набуханием-отечком интерстиция и белковыми включениями. Пролiferативные изменения осуществляются за счет элементов интерстиция и малого числа гистиоцитов, массивной миграции фибробластов не отмечается.

**Ключевые слова:** почки, корковое вещество, воспаление.

Воспаление принято рассматривать как типовой патологический процесс, поскольку он возникает при действии различных патогенных агентов, повреждающих ткани, развивается в соответствии с наследственно закрепленной программой, стандартными явлениями, не имеет нозологической специфики. Воспаление – это реакция, направленная на ликвидацию повреждающего агента и вызванных им изменений в тканях [1–3]. Как отмечается в работе [4], процесс воспаления складывается из биохимических и морфологических реакций, в ходе которых формируется специфическая кооперация клеток, которые, выделяя медиаторы воспаления, в конечном итоге формируют морфологические особенности воспаления. Такого же мнения придерживаются и авторы [2, 5, 6]. Все исследователи, изучавшие воспаление со времен И.И. Мечникова, определяют его как стадийный процесс. Традиционно существующее деление воспалительного процесса на стадии альтерации, экссудации и пролиферации в последние десятилетия трансформировалось в выделение следующих фаз: подготовки, инфильтрации, санации, репарации. Разница в количестве выделяемых стадий и фаз связана с расширением наших знаний о процессах, происходящих в тканях в динамике воспалительного процесса. Однако, независимо от взгляда на стадийность процесса, авторы, изучающие воспаление [3, 7–9], указывают на роль изменений лимфо- и кровообращения в тканях как ведущего механизма воспаления. Основной структурно-функциональной основой этих изменений они считают «микрциркуляторную единицу». Изменения лимфо- и кровообращения сводятся к изме-

нению диаметра сосудов и перфузии их кровью или лимфой, изменению проницаемости стенок сосудов и механизмов экссудации, эмиграции форменных элементов. Изменение диаметра просвета сосудов в виде первоначальной вазоконстрикции и последующего расширения сосудов приводит к изменению гидратации очага поражения. Изменению гидратации, как в целом и обмену жидкости, между сосудами и межклеточным пространством способствует изменение формы эндотелиоцитов, их округление и ослабление межклеточных контактов.

Морфологические корреляты названных общепатологических процессов сформулированы в работах [3, 10–14].

Альтеративные воспаления, присутствующие в очаге, выражаются в тех или иных картинах некробиоза ядра и цитоплазмы, клеток, их обособлении, отторжении во внешнюю среду, образовании очагов детрита. Экссудативные изменения проявляются расширением просвета сосудов микроциркуляторного русла: разрыхлением, а местами и утратой непрерывности базальной мембраны сосудов, округлением тела эндотелиоцитов, увеличением размеров периваскулярных пространств, снижением плотности упаковки клеточных элементов в тканях, эмиграцией клеточных элементов крови в ткани, формированием нейтрофильно-лимфоцитарно-гистиоцитарных инфильтратов. Пролiferация, или гиперплазия, клеточных элементов в очаге воспаления охватывает по преимуществу клетки мезенхимы, то есть фиброциты, гистиоциты, а также эндотелиоциты. Клетки пролиферата дополняют клеточную популяцию экссудата и фор-

мируют вместе с ними воспалительный инфильтрат. Развитие воспаления предусматривает обязательное присутствие всех морфологических проявлений. Вместе с тем в зависимости от преобладания в очаге воспаления тех или иных морфологических элементов воспаления различают разные формы этого процесса (альтеративное, экссудативно-инфильтративное, репаративное). Изучение воспалительных процессов в разных органах и тканях выявило стереотипность морфологических проявлений в них при действии различных бактериальных и небактериальных факторов.

Несколько особняком стоят воспалительные процессы в корковом веществе почки. Выделяют в основном два воспалительных процесса, независимо от этиофактора, их вызвавшего, – гломерулонефрит (поражение почечных клубочков) и пиелонефрит (поражение канальцев).

Согласно многочисленным работам, основными морфологическими проявлениями гломерулонефритов являются расширение и полнокровие капилляров почечных клубочков, инфильтрация мезангиальной ткани нейтрофилами, отложение белковых комплексов между петлями капилляров [7, 12, 14–16]. Вне клубочков в корковом веществе определяются гиалиновая дистрофия проксимальных канальцев, артериолосклероз, огрубение интерстициальных волокон; гнездные инфильтраты в интерстициальной ткани из лимфоцитов и плазматических клеток. Классические некробиотические изменения клубочков или пролиферативные изменения фиброцитов интерстициальной ткани не описываются авторами работ [7, 12, 14–16].

При пиелонефрите [12, 15] основные морфологические изменения описываются прежде всего в интерстиции мозгового вещества, собирательных канальцах, а в фазе развернутого патологического процесса поражения – в проксимальных и отчасти дистальных канальцах. В канальцах отмечают дистрофические изменения эпителиоцитов или их гибель. В интерстиции мозгового вещества определяют наличие экссудата, содержащего лимфоциты и плазматические клетки, иногда эозинофилы. В просвете канальцев имеют место белковые включения разных размеров. Кроме того, наблюдаются грубые фиброзные разрастания в интерстиции. В отдельных случаях отмечают наличие макрофагов на границе коркового вещества почки. Артериолосклероз также является распространенным феноменом. Распространенные альтеративные изменения при формировании тубулоинтерстициального синдрома описывают как явления полнокровия и

склероза сосудов интерстиция, как дистрофические изменения эпителия канальцев (проксимальных), как огрубление и увеличение количества фиброзной ткани в интерстиции.

Нами на протяжении ряда лет проводились исследования морфологических изменений в почках при сулемовой нефропатии [7–19]. Основные изменения, выявленные при этом в корковом веществе, в целом сводились к дистрофическим и некротическим поражениям эндотелия клубочков и его мембраны, дистрофическим изменениям эпителия проксимальных канальцев, появлению гистиолимфоцитарных инфильтратов в интерстиции. Выраженных экссудативных или пролиферативных изменений не выявлено.

Анализ данных собственных исследований и литературы свидетельствует, что в корковом веществе почки морфологические признаки воспаления носят смазанный, неполный характер. В частности, альтеративные изменения не выходят за рамки структурных образований почки, то есть локализованы в клубочках, канальцах. Эти изменения не становятся диффузными, отграничивает их от окружающей ткани базальная мембрана соответствующего образования, а не макрофагальный вал или пограничный лимфомакрофагальный инфильтрат.

Экссудативные изменения обычно ограничиваются набуханием или отеком интерстиция и накоплением белковых включений. Особенностью изменений коркового вещества почки является фиброз сосудов (тканевых) в стадии экссудации. Наконец, пролиферативные изменения развиваются в основном за счет интерстициальной ткани и небольшого количества гистиоцитов, появляющихся вокруг канальцев в стадии экссудации. Массивной эмиграции фибробластов и их бурного разрастания обычно не наблюдается.

Еще одной особенностью воспаления коркового вещества почки является возможность наблюдать в нем проявление разных стадий воспалительного процесса одновременно и с одинаковой выраженностью. Иными словами, стадийность воспалительного процесса в корковом веществе почки смазана.

Воспалительную реакцию рассматривают как очаговую, когда фокус поражения отграничивается от остальной ткани поврежденного органа. В корковом веществе наблюдается иная картина. Проявления альтерации, экссудации или репарации могут наблюдаться в структурных единицах почки, соседствующих с неизменными структурно-функциональными единицами либо с такими же образованиями, но в которых разворачиваются другие стадии воспаления.

**Литература**

1. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М., 1998. 255 с.
2. Воспалительные заболевания в челюстно-лицевой области у детей. Под ред. проф. В.В. Рогинского. М., 1998. 255 с.
3. Дизрегуляторная патология. Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. 256 с.
4. Воспаление. (Руководство для врачей). Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
5. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М., 1991. 272 с.
6. Чернух А.М. Воспаление (очерки по клинической патологии): Руководство для врачей. Новосибирск, 1997. 249 с.
7. Серов В.В. Морфологические основы иммунопатологии почек. М.: Медицина, 1968. 305 с.
8. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1993. 256 с.
9. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии, руководство для врачей. Новосибирск, 1997. 249 с.
10. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 374 с.
11. Амелихина О.Е., Бабаханян Р.В., Сафрай А.Е. Морфологическая оценка острых отравлений бледной поганкой. Нефрология 2004; 8, 3: 67–70.
12. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек. Нефрология 2004; 8, 1: 89–98.
13. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита. Нефрология 2005; 9, 1: 58–63.
14. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Грушина М.В. Влияние различных терапевтических режимов на морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений при хроническом гломерулонефрите. Нефрология 2005; 9, 2: 75–81.
15. Шулуток Б.И. Воспалительные заболевания почек. СПб.: Ренкор, 2002. 256 с.
16. Мухин К.В., Николенко В.Ю. Морфологические изменения почек при подагрическом гломерулонефрите. Нефрология 2004; 8, 2: 73–78.
17. Гоженко А.И., Гончарова Л.В., Насибуллин Б.А. и др. Структурные последствия действия соединений ртути элиминированно и в сочетании с С14 на организм крыс. Вісник морфології 2005; 11, 1: 18–21.
18. Гоженко А.И., Слученко А.Н., Насибуллин Б.А. Морфологические корреляты состояния почек при сочетании физиологических воздействий на нее. Вісник морфології 2005; 11, 2: 195–198.
19. Шпак В.С., Гоженко А.И., Насибуллин Б.А. Особенности изменения почек крыс при сулемовой заправке на фоне гипернатриевой диеты. Вісник морфології 2005; 11, 2: 274–278.

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ПРОЦЕСУ ЗАПАЛЕННЯ У КОРКОВІЙ РЕЧОВИНІ НИРКИ  
Б.А. Насібуллін, А.І. Гоженко, В.Р. Василішина**

Розвиток запалення у корковій речовині нирки має деякі особливості. Морфологічні прояви мають стертий, невиразний характер: альтерація відбувається в рамках структурних утворень і не набуває дифузного характеру; відмежування осередку альтерації від оточуючих тканин здійснюється базальною мембраною, а не макрофагальним валом або лімфомакрофагальним інфільтратом. Екссудативні зміни обмежуються лише набряком інтерстицію і білковими включеннями. Проліферативні зміни здійснюються завдяки елементам інтерстицію та невеликої кількості гістіоцитів, масивної міграції фібробластів не відбувається.

*Ключові слова:* нирки, коркова речовина, запалення.

**PECULIARITIES OF STRUCTURAL CHANGES OF INFLAMMATORY CHARACTER IN KIDNEY'S CORTICAL SUBSTANCE**

**B.A. Nasibullin, A.I. Gozhenko, V.R. Vasilishina**

The development of inflammation in kidney's cortical substance has some peculiarities. The structural changes show worn out, inexpressive character: alternative changes take part only within marging of structural blocks, which are separated from other tissues by basic membrane, not by the macrophagal torus; alternative changes, that are observed within margins of structural blocks do not carry diffusive character. Exudative changes do not go beyond hypostasis of interstitial tissue and presence of albuminous inclusions. Proliferative changes are put into effect due to intersticium elements and small amount of histiocytes, mass-migration of fibroblasts doesn't take part.

*Key words:* kidneys, cortical substance, inflammation.

Поступила 18.01.07

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ У ЖИВОТНЫХ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

*А.Ю. Крюк*

*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького*

Представлены данные о структуре бактериемии и сепсиса у животных с тремя прогностически разными типами течения тяжелой посттравматической реакции. Показано, что изменение количественных показателей микробной и грибковой флоры крови, а также состава микроорганизмов у животных с названными типами посттравматической реакции свидетельствует о том, что микробный рост и сам пейзаж микрофлоры находится в причинно-следственных связях с механизмами посттравматической реакции. Они наравне с другими лабораторными показателями могут быть использованы в качестве дополнительных критериев тяжести течения этой реакции.

**Ключевые слова:** *тяжелая механическая травма, посттравматическая реакция, бактериемия, сепсис.*

В настоящее время исследователи рассматривают любое критическое состояние в травматологии и хирургии как вариант развития тяжелой системной воспалительной реакции, вызванной воздействием повреждающего фактора – механического, инфекционного (перитонит) или неинфекционного (кишечная непроходимость, некротизирующий панкреатит, мезентериальный тромбоз) генеза [1–4]. Системные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют генерализованную воспалительную реакцию [3, 5, 6]. В основе бактериемии и микробного сепсиса при тяжелой механической травме и шоке лежит транслокация бактерий и эндотоксинов из кишечника в результате его ишемии [1, 7, 8]. Считают, что чаще всего транслоцируется из кишечника аутофлора – кишечная палочка, протей, энтеробактерии [9, 10], из транзиторных штаммов – сенная палочка, реже – грамположительные аэробные микробы [1, 4]. Уровень транслокации облигатных анаэробов очень низкий [9, 10].

Характер микрофлоры и ее роль при нешоковом, шоковом несмертельном и шоковом смертельном типах посттравматической реакции изучены недостаточно. Неясна этиология сепсиса у животных с разными прогностическими типами течения этой реакции.

Целью исследования явилось установление субпопуляционного состава транслоцированных микроорганизмов и их роли в патогенезе сепсиса у животных с тремя прогностически разными типами течения тяжелой посттравматической реакции.

**Материал и методы.** Опыты выполнены на 40 нелинейных крысах-самцах массой 220–240 г. Все животные содержались на

стандартом рационе в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. Выполнено 4 серии опытов по 10 крыс в каждой. У крыс 1–3-й серий моделировали тяжелую механическую травму, крыс 4-й серии использовали в качестве контроля. Тяжелую механическую травму моделировали путем дозированного воздействия на оба бедра крысы электромагнитным ударником силой 250 Н/см<sup>2</sup> в количестве 50 ударов [2, 11].

Индивидуальную реактивность организма в динамике посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного С.Е. Золотухиным метода измерения кожно-гальванического рефлекса [11] и вычисления показателя кожного сопротивления  $K$  по формуле

$$K = \frac{(P_{\max} - P_{\min})_{\text{тр.}}}{(P_{\max} - P_{\min})_{\text{кон.}}},$$

где  $P_{\max}$  – величина электрического сопротивления кожи, измеряемого при напряжении 0,6 В;  $P_{\min}$  – при напряжении 0,2 В.

Электрическое сопротивление регистрировали с помощью электродов-прищепок на передних лапах крыс и определяли по закону Ома. Числитель уравнения отражал изменения электрического сопротивления кожи, полученные в динамике посттравматической реакции, знаменатель – в контроле (до нанесения травмы у каждого животного).

В динамике четырех часов посттравматической реакции на основании значений показателя  $K$  дифференцировали три ее основных типа.

*Первый тип* – шоковый смертельный. У крыс с этим типом реакции развивался травматический шок, подтверждаемый данными величины АД, ЧСС и частоты дыхания. Продолжительность жизни животных не превы-

пала суток –  $(18,2 \pm 3,1)$  ч. Шоковый смертельный тип обычно регистрировали с частотой 40 %.

*Второй тип* посттравматической реакции – шоковый несмертельный. Травматический шок у крыс с таким типом реакции развивался, но его тяжесть была меньше, чем в группе животных с первым типом реакции. Продолжительность жизни животных с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции была в пределах 2–3 суток –  $(60,0 \pm 5,4)$  ч. Крысы погибали от развития «шокового легкого» и пневмонии. Частота регистрации животных с указанным типом реагирования составляла 30 %.

*Третий тип* реагирования животных на тяжелый механический фактор – нешоковый, так как шок у животных этой группы не развивался. Продолжительность жизни у травмированных крыс находилась в пределах 4–5 суток –  $(106,0 \pm 10,2)$  ч. Их гибель была связана с развитием гнойно-септических осложнений вследствие инфицирования травмированных тканей. Частота развития нешокового типа реакции у животных составляла 30 % [11].

Посев, выделение и идентификацию микроорганизмов из крови проводили у всех 40 крыс.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации. В соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), каждое животное перед декапитацией наркотизировали эфиром. Кровь на исследование брали перед декапитацией стерильными одноразовыми шприцами из сердца. Декапитацию выполняли с помощью стандартного гильотинного устройства.

Выделение и идентификацию микроорганизмов из крови осуществляли согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемым в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (Приказ № 535 МЗ СССР). Каждую пробу на специальные среды высевали трижды: на 3, 5 и 7-е сутки после первичного посева. Микрофлору, которая давала колонии, помещали на мясопептонный агар. Через сутки микроорганизмы окрашивали по Грамму и ставили биохимические тесты для идентификации возбудителей.

Количественную оценку состава микробов и отдельных структур грибов (отрывки мицелия, макро- и микроконидии, споры, конидиеносцы и т. п.), обнаруживаемых в мазках крови, проводили путем прямого подсчета упомянутых объектов микроско-

пии на протяжении 4 см поверхности мазка. Сама поверхность подсчета была ограничена двумя метками-прорезями, выполненными на стекле заранее. На расстоянии 4 см помещалось до 50 микроскопических полей зрения  $(48,3 \pm 1,7)$ . Мазок при просмотре проходил поверхность подсчета дважды (сверху и снизу), благодаря чему мы получали возможность выражать число обнаруживаемых микроскопических объектов в процентах по отношению к стандартному числу полей зрения (100). Мазки окрашивали по Романовскому.

При количественной оценке объектов микроскопии обращали внимание на количество не только микробов, но и микробных ассоциаций (за ассоциацию принимали количество микробов, расположенных в непосредственной близости друг от друга, больше четырех). В случае обнаружения разных по морфологии микробов их количественная оценка отдельно не проводилась (например, отдельно кокков, отдельно палочек); спилл не было.

**Результаты и их обсуждение.** В норме количество микробных тел (МТ) не превышало четырех на 100 полей зрения (4 МТ %), структур грибов (СГ) – не более двух на 100 полей зрения (2 СГ %), микробных ассоциаций (МА) не было.

У животных в процессе развития посттравматической реакции в крови наблюдались изменения как в составе, так и в количестве микроорганизмов.

У крыс контрольной группы высевались только в единичных случаях (до 6 %) грампозитивные кокки и микродиплококки. У животных с травмой увеличивалась частота высевания не только грампозитивных кокков, но и грамотрицательных палочек (табл. 1).

В большом количестве высевались *E. coli*, *E. faecalis*. Плотность посева этих микроорганизмов также была большой и составляла 107–108 КОЕ. С увеличением тяжести течения посттравматической реакции увеличивалась и частота высевания указанных микроорганизмов. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции в крови появлялись *S. epidermidis* и *Candida spp.*, а при шоковом смертельном – *S. aureus* и *N. flavescens*.

Показатели высеваемости микроорганизмов из крови у животных свидетельствовали об эндогенной миграции энтеробактерий и грибов *Candida spp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). Явление миграции микроорганизмов из кишечника в лимфатические узлы брюшной полости и далее в другие органы лимфатической системы и в кровотоки называют транслокацией

Таблица 1. Частота выявления микроорганизмов в крови при трехкратном посеве в контроле и при разных типах течения посттравматической реакции (n=10), %

Микроорганизмы	Тип посттравматической реакции				Достоверность между группами (p<0,05)
	конт-роль	нешоковый	шоковый не-смертельный	шоковый смертельный	
Грамнегативные палочки	–	72,5	88,4	100	2–3; 2–4
Грамположительные диплококки	6,0	–	54,2	89,1	1–3; 1–4; 3–4
Грамположительные палочки	6,0	24,8	44,3	50,0	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4
<i>E. coli</i>	–	64,1	100	100	2–3; 2–4
<i>E. faecalis</i>	–	22,2	77,9	100	2–3; 2–4
<i>S. epidermidis</i>	–	–	22,3	42,5	3–4
<i>S. aureus</i>	–	–	–	33,3	–
<i>N. flavescens</i>	–	–	–	22,7	–
<i>Candida sp.</i>	–	–	30,8	60,3	3–4

[7, 10]. В определенной степени транслокация играет важную положительную роль в защите организма от инфекции, поскольку кишечные микробы передают иммунокомпетентным клеткам, находящимся в лимфатических узлах, антигены или информацию об антигенах возбудителей инфекционных заболеваний, а те синтезируют специфические антитела, участвующие в механизмах иммунитета [5, 6, 9]. Избыток микроорганизмов кишечного происхождения в органах и тканях организма указывает на их патогенное значение. Данные литературы подтверждают возможность высевания из крови всех выделенных нами микроорганизмов, а также их этиологическую роль в сепсисе [1, 6, 9]. *S. epidermidis* и *S. aureus* могут также вызывать эндокардит, инфекции ран и мочевыводящих путей [8, 9]. В целом у животных с разными прогностическими типами посттравматической реакции, особенно при шоковых типах, высеянные и идентифицированные нами микроорганизмы являлись причиной микробного и кандидозного сепсиса.

Микробиологические показатели крови животных в контроле и при разных типах течения посттравматической реакции представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, количество микробных тел в 100 полях зрения микроскопа (МТ, %) у животных после травмы возросло: при нешоковом типе посттравматической реакции в 2,9 раза, при шоковом несмертельном – в 3,9 раза, при шоковом смертельном – в 5,8 раза по сравнению с этим показателем у интактных крыс. Увеличивалось также количество микробных ассоциаций (МА, %): при нешоковом типе посттравматической реакции в 4,5 раза, при шоковых типах – в 5,9 и 8,4 раза соответственно по сравнению с аналогичным показателем у интактных крыс. Численность отрывков грибковых тел (ГТ, %) при нешоковом типе посттравматической реакции увеличивалась в 1,7 раза по сравнению с контролем при шоковом несмертельном – в 3,4 раза, при шоковом смертельном – в 4,4 раза. Численность грибковых ассоциаций (ГА, %) также воз-

Таблица 2. Количественные характеристики микробной (МТ и МА) и грибковой (ГТ и ГА) флоры крови у животных контрольной группы и с тремя прогностически разными типами течения посттравматической реакции, (M±m) %

Показатель	Тип посттравматической реакции			
	контроль	нешоковый	шоковый несмертельный	шоковый смертельный
МТ	3,13±0,39	9,10±1,72 <sup>1</sup>	12,30±0,92 <sup>1,2</sup>	18,30±1,10 <sup>1,2,3</sup>
МА	1,06±0,11	4,81±0,33 <sup>1</sup>	6,25±0,42 <sup>2</sup>	8,91±0,74 <sup>1,2,3</sup>
ГТ	2,82±0,31	4,93±0,58 <sup>1</sup>	9,62±0,81 <sup>1,2</sup>	12,41±0,97 <sup>1,2</sup>
ГА	0,93±0,09	3,85±0,41 <sup>1</sup>	6,12±0,41 <sup>1,2</sup>	8,82±0,73 <sup>1,2</sup>

Примечание: p<0,05; <sup>1</sup> достоверность различия по сравнению с группой контроля; <sup>2</sup> по сравнению с группой нешокового типа реакции; <sup>3</sup> по сравнению с группой шокового несмертельного типа реакции.

растала відповідно типу посттравматическої реакції в 4,1; 6,6 і 9,5 рази.

Рост числа мікроорганізмів в мазках крові при важкій механічній травмі указував на зміну проникності фізіологічних бар'єрів і угнетення імунологіческої реактивності [6]. В результаті цього в крові циркулювали умовно-патогенні грамнегативні (кишечні) палички, грамотрицательні кокки (*S. epidermidis*), а також патогенні грамнегативні диплококи (*N. flavescens*). Об посиленні розмноження патогенних мікроорганізмів свідечував ріст асоціативних показателів – мікробних асоціацій і грибкових асоціацій. В найбільшій степені про-

исходив ріст асоціацій при шоківій смертній типі посттравматическої реакції.

#### Выводи

Изменение количественных показателей микробной и грибковой флоры крови, а также состава микроорганизмов у животных с тремя прогностически разными типами посттравматической реакции свидетельствует о том, что пейзаж микрофлоры и рост микробов и грибов, выделенных из крови, находятся в причинно-следственных связях с механизмами посттравматической реакции. Они наравне с другими лабораторными показателями могут быть использованы в качестве дополнительных критериев тяжести течения этой реакции.

#### Литература

1. Гаврилов В.А., Казимирко Н.К., Шанько В.М. Бактериальный спектр при неосложненных переломах нижней челюсти в раннем посттравматическом периоде. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії 2006; 6, 1–2: 231–232.
2. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк: ООО «Лебедь», 2002. 360 с.
3. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление. Хирургия 2000; 2: 54–59.
4. Тарасенко В.С., Никитенко В.И., Кубышкин В.А. Острый панкреатит и транслокация бактерий. Вестник хирургии им. И.М. Грекова 2000; 159, 6: 86–89.
5. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства. К.: Наук. думка, 1998. 317 с.
6. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2004. 312 с.
7. Абаев Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции. Вестн. хирургии 2005; 3: 107–111.
8. Stulberg D.I., Penrod M.A., Blatny R.A. Common bacterial skin infections. Am. Fam. Physician. 2002; 66, 1: 119–124.
9. Бердичевский Б.А., Цветчих В.Е., Лернер Г.Я. Значение аутогенного инфицирования в развитии послеоперационных осложнений. Хирургия 1993: 63–66.
10. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. Хирургия 2001; 2: 63–65.
11. Золотухин С.Е. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу та обґрунтування ефективної терапії): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Одеса, 2000. 36 с.

#### ОСОБЛИВОСТІ МІКРОФЛОРИ У ТВАРИН ПРИ ТЯЖКІЙ ПОСТТРАВМАТИЧНІЙ РЕАКЦІЇ

*О.Ю. Крюк*

Наведено дані про структуру бактеріемії й сепсису у тварин із трьома прогностично різними типами перебігу важкої посттравматическої реакції. Показано, що зміна кількісних показників мікробної й грибкової флори крові, а також складу мікроорганізмів у тварин із вказаними типами посттравматическої реакції свідчить про те, що мікробний ріст і сам пейзаж мікрофлори перебувають у причинно-наслідкових зв'язках з механізмами посттравматическої реакції. Вони нарівні з іншими лабораторними показниками можуть бути використані як додаткові критерії тяжкості перебігу цієї реакції.

**Ключові слова:** тяжка механічна травма, посттравматична реакція, бактеріемія, сепсис.

#### PECULARITIES OF MICROFLORA IN ANIMALS WITH SEVERE POSTTRAUMATIC REACTION

*A.Yu. Kryuk*

The work is presenting data about a bacteremia structure and sepsis in animals with three different forecast types depending on the weight of posttraumatic reaction. It is shown that quantitative changes in indexes of microbial and fungous semination of the blood, as well as microorganism composition are in tight cause-effect relations with the mechanisms of the posttraumatic reaction. Along with other laboratory indexes they can be used as additional criteria of the weight of posttraumatic reactions.

**Key words:** severe mechanical trauma, posttraumatic reaction, bacteriemia, sepsis.

Поступила 09.02.07

## ВИВЧЕННЯ РОЛІ АСОЦІАЦІЙ МІКРООРГАНІЗМІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ТА ЇХНЬОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ

*К.В. Конь, А.Я. Циганенко*

*Харківський державний медичний університет*

Вивчені результати ідентифікації й визначення чутливості до 48 антибіотиків мікроорганізмів, виділених зі статевих шляхів у 183 пацієнток із запальними захворюваннями внутрішніх жіночих статевих органів. Методом кореляційного аналізу досліджено взаємозв'язки між компонентами асоціацій мікроорганізмів. Використання ієрархічного кластерного аналізу дозволило точно й об'єктивно виділити найбільш активні антибіотики стосовно всіх досліджуваних штамів.

**Ключові слова:** *запальні захворювання внутрішніх жіночих статевих органів, асоціації мікроорганізмів, чутливість до антибіотиків.*

Актуальність вивчення запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів (ЗЗВЖСО) зумовлена тим, що вони є головною причиною порушення репродуктивної функції, а також захворювань плода й немовляти [1–4]. Останнім часом дослідники відзначають збільшення відсотка стертих і первинно хронічних форм ЗЗВЖСО, що вказує на необхідність удосконалення схем антибіотикотерапії захворювання [3, 5]. У зв'язку з тим, що в умовах неможливості швидкої мікробіологічної діагностики лікування призначається емпірично і навіть при наявності мікробіологічного, серологічного або ПЛР-заключення рекомендується ставитися до лікування ЗЗВЖСО як до емпіричної терапії [5], необхідні знання про регіональну структуру збудників ЗЗВЖСО і їхню чутливість до антимікробних препаратів.

Метою роботи було визначення взаємозв'язків між компонентами асоціацій мікроорганізмів у пацієнток із ЗЗВЖСО й вивчення їхньої чутливості до антибіотиків із розробкою рекомендацій для емпіричної антибактеріальної терапії ЗЗВЖСО.

**Матеріал і методи.** Обстежено 183 пацієнтки із ЗЗВЖСО, які госпіталізовані у гінекологічне відділення обласної клінічної лікарні м. Харкова в 2004–2006 рр. Виділення й ідентифікацію бактерій проводили бактеріологічним методом відповідно до існуючих рекомендацій [6]. Для ідентифікації *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* і *Chlamydia trachomatis* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції. Чутливість бактерій до 48 антибіотиків вивчали методом дифузії ан-

тимікробного препарату в агар із використанням індикаторних стандартних дисків [7].

Статистична обробка даних включала використання кореляційного аналізу [8] для вивчення кореляційних зв'язків між компонентами мікробних асоціацій. При цьому наявність мікроорганізму у хворого позначали як «1», відсутність – «0», потім розраховували попарні коефіцієнти  $\gamma$ -кореляції [9]. Подальшому аналізу піддавалися тільки статистично значущі зв'язки. Для математичної оцінки чутливості бактерій до антибіотиків застосовували ієрархічний кластерний аналіз, при побудові дендрограми використали Евклідову відстань і незважене попарне середнє [10]. Статистична обробка проведена з використанням програми Hierarchical Clustering Explorer 3.0 [11].

**Результати та їх обговорення.** З досліджуваних зразків було виділено 253 штами мікроорганізмів, що належать до 11 родів (більш докладний опис – у роботі [12]), з них в асоціаціях – 169 (66,8%), у монокультурі – 84 (33,2%). Методом полімеразної ланцюгової реакції було ідентифіковано *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* і *Chlamydia trachomatis*, при цьому 58,5% даних мікроорганізмів перебували в асоціаціях. Кореляційні зв'язки між компонентами асоціацій із побудовою кореляційних циліндрів показані на рис. 1.

Як видно з рис. 1, у хворих із ЗЗВЖСО спостерігаються прямі кореляційні зв'язки між виділенням *M. hominis* і *G. vaginalis*, *M. hominis* і *Peptostreptococcus* spp., *Candida* і *Enterobacter* spp., *U. urealyticum* і *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. і *M. homi-*

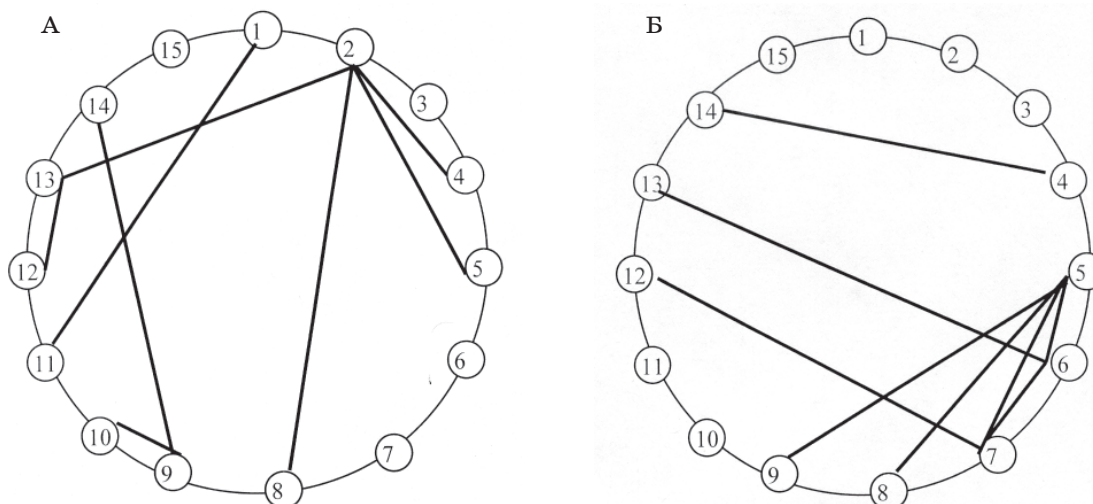


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між компонентами асоціацій мікроорганізмів у хворих із запальними захворюваннями внутрішніх жіночих статевих органів:

А – прямий зв'язок, Б – зворотний зв'язок;

1 – *U. urealyticum*, 2 – *M. hominis*, 3 – *C. trachomatis*, 4 – *G. vaginalis*, 5 – *Streptococcus* spp., 6 – *Staphylococcus* spp., 7 – *Enterococcus* spp., 8 – *E. coli*, 9 – *Candida* spp., 10 – *Klebsiella* spp., 11 – *Corynebacterium* spp., 12 – *Citrobacter* spp., 13 – *Peptostreptococcus* spp., 14 – *Enterobacter* spp., 15 – *Proteus* spp.

nis, *E. coli* і *M. hominis*, *Klebsiella* і *Candida* spp., а також *Citrobacter* і *Peptostreptococcus* spp. Отже, у хворих із ЗЗВЖСО висока ймовірність виділення зі статевих шляхів даних мікроорганізмів не в монокультури, а в перелічених вище асоціаціях.

Цікаві також і отримані зворотні кореляційні зв'язки між *G. vaginalis* і *Enterobacter* spp., *Streptococcus* і *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* і *Peptostreptococcus* spp., *Enterococcus* і *Citrobacter* spp., *Streptococcus* і *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* і *E. coli*, *Streptococcus* і *Candida* spp., а також між *Enterococcus* і *Staphylococcus* spp. Наявність зворотного кореляційного зв'язку свідчить про те, що мікроорганізми одночасно зустрічаються у хворих досить рідко. Наприклад, усього було виділено 60 штамів *Streptococcus* і 44 штами *Enterococcus*, при цьому асоціація, що складається зі *Streptococcus* + *Enterococcus*, була виділена тільки у двох випадках.

Таким чином, внаслідок того, що більшість із виділених мікроорганізмів перебували в різних асоціаціях, при розробці схеми антибактеріальної терапії необхідно враховувати чутливість до антибіотиків усіх можливих компонентів асоціацій. У зв'язку з цим наступним етапом дослідження був аналіз чутливості виділених бактерій до антибіотиків. У таблиці наведена кількість чутливих штамів до антибіотиків у залежності від родової приналежності бактерій і для порівняння загальна кількість чутливих штамів.

Як видно з таблиці, чутливість до антибіотиків бактерій, що належать до різних ро-

дів, істотно різниться, і при складанні схем емпіричної терапії необхідно враховувати дані відмінності. Використаний нами метод кластерного аналізу дозволив серед досить великого набору антибіотиків точно й об'єктивно визначити групи препаратів як із високою активністю, так і найменш активних до різних штамів. На рис. 2 наведені результати ієрархічної кластеризації антибіотикочутливості бактерій, що належать до різних родів. Цифрами позначена умовна середня чутливість бактерій до антибіотиків, що поєднано в кластер (середнє арифметичне від кількості чутливих штамів до кожного антибіотика) для полегшення інтерпретації дендрограми.

Як видно з дендрограми, усі антибіотики за ступенем чутливості до них бактерій можна розділити на дві великі групи (кластери):

I група – середнє значення чутливості до них бактерій (СЗЧ) = 66,79 %;

II група – СЗЧ = 28,29 %.

У свою чергу, першу групу можна розділити на наступні підгрупи:

Ia – найбільш активні антибіотики (СЗЧ = 84,29 %): левофлоксацин, гатифлоксацин, фурагін, іміпенем, меропенем;

Iб (СЗЧ = 63,9 %): гентаміцин, цефтріаксон, цефоперазон, цефотаксим, зоксан, пefлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин;

Iв (СЗЧ = 57,41 %): цефокситин, цефазолін;

Iг (СЗЧ = 43,9 %): ломефлоксацин, норфлоксацин.

Таким чином, найбільш активними антибіотиками відносно бактеріальних збудників

*Кількість чутливих до антибіотиків бактерій, виділених у хворих із запальними захворюваннями внутрішніх жіночих статевих органів*

Антибіотик	Мікроорганізми					Усього
	Enterococcus spp.	E. coli	Staphylococcus spp.	Streptococcus spp.	решта	
Азитроміцин	13,04	27,27	50	39,39	27,03	33,09
Амікацин	5,56	27,27	76,92	40	71,79	51,61
Амоксиклав	13,64	30	33,33	42,31	31,58	30,95
Амоксицилін	13,04	22,22	36,36	55,56	25,64	32,06
Ампіокс	8	0	6,90	19,35	29,73	16,03
Гатифлоксацин	75	90	88,89	83,33	78,57	78,57
Гентаміцин	40	88,88	84,38	67,65	65,85	67,38
Джозаміцин	5	30	56,67	56,25	27,78	38,28
Доксицилін	21,43	8,33	53,33	48,39	55,26	42,45
Ектеріцид	0	0	0	4,76	31,43	12,12
Еритроміцин	7,41	8,33	44,83	43,33	5,13	22,63
Зоксан	22,22	75	75	48,28	73,33	58,72
Імпінем	80	85	100	100	75,76	78,26
Канаміцин	10,53	0	68	17,24	22,22	29,21
Кларитроміцин	14,29	11,11	46,67	35,48	67,57	42,19
Кліндаміцин	15	11,11	67,74	42,86	56,41	46,46
Ко-тримоксазол	0	50	29,17	40	3,33	21,36
Левоміцетин	12,50	28,57	35,48	21,88	42,11	29,50
Левофлоксацин	75	88,89	85	85	77,78	72,41
Лінкоміцин	28,57	11,11	62,50	58,62	28,21	41,61
Ломефлоксацин	0	71,43	82,35	41,18	44,74	46,74
Меропенем	60	100	100	100	72,73	77,08
Метронідазол	0	25	30	20,83	35,48	24,74
Мідекаміцин	0	0	60	48,28	37,84	36,51
Нітроксолін	0	25	65,38	34,48	48,65	39,83
Норфлоксацин	4	55,56	66,67	27,59	46,34	40,14
Оксацилін	15,38	0	38,71	20,69	0	22,45
Офлоксацин	9,09	66,67	73,53	43,33	75	56,30
Палін	10,53	33,33	31,03	11,11	34,29	24,37
Пеніцилін	0	0	13,79	34,48	21,05	17,60
Пефлоксацин	32	76,92	75	54,84	65,85	60,14
Поліміксин	11,11	28,57	20	0	25	16,67
Ріфампіцин	5,88	0	87,50	58,62	81,58	60,34
Рокситроміцин	5,88	11,11	46,67	33,33	44,74	34,68
Спіраміцин	4,35	0	63,33	41,94	54,05	40,46
Стрептоміцин	4,17	11,11	56,67	48,39	25	35,72
Тетрациклін	19,05	44,44	45,16	44,83	5,26	28,9
Фурагін	61,90	100	83,87	80,56	80	79,82
Хлоргексидин	0	12,50	24	14,29	58,62	26,17
Хлорофіліпт	0	0	8	4	33,33	13,27
Цефазолін	21,05	44,44	89,66	78,57	60,53	64,23
Цефокситин	30	50	78,57	63,16	58,06	58,75
Цефоперазон	26,32	83,33	88,89	75,86	46,15	62,70
Цефотаксим	36	75	100	70,97	71,79	71,53
Цефтазидим	24	37,50	57,69	37,50	28,95	36,36
Цефтріаксон	25,93	90	77,14	62,16	65	61,75
Цефуроксим	10	0	79,31	70,37	63,16	55,74
Ципрофлоксацин	37,04	87,50	80,65	51,61	92,11	68,89

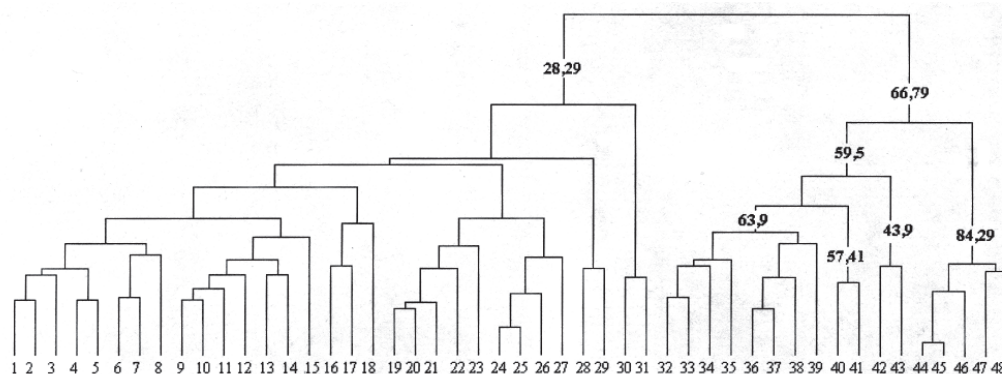


Рис. 2. Дендрограма ієрархічної кластеризації чутливості бактеріальних збудників запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів до антибіотиків:

1 – азитроміцин, 2 – цефтазидим, 3 – джозаміцин, 4 – амоксицилін, 5 – амоксицилін, 6 – мідекамідин, 7 – стрептоміцин, 8 – лінкоміцин, 9 – доксициклін, 10 – кліндаміцин, 11 – спіраміцин, 12 – кларитроміцин, 13 – рокситроміцин, 14 – нітроксолін, 15 – амікацин, 16 – еритроміцин, 17 – оксацилін, 18 – канаміцин, 19 – левоміцетин, 20 – палін, 21 – метронідазол, 22 – поліміксин, 23 – хлоргексидин, 24 – ектирицид, 25 – хлорофіліпт, 26 – ампіокс, 27 – пеніцилін, 28 – тетрациклін, 29 – ко-тримоксазол, 30 – цефуроксим, 31 – рифампіцин, 32 – гентаміцин, 33 – цефтріаксон, 34 – цефоперазон, 35 – цефотаксим, 36 – зоксан, 37 – пefлоксацин, 38 – офлоксацин, 39 – ципрофлоксацин, 40 – цефокситин, 41 – цефазолін, 42 – ломефлоксацин, 43 – норфлоксацин, 44 – левофлоксацин, 45 – гатифлоксацин, 46 – фурагін, 47 – іміпенем, 48 – меропенем

ЗЗВЖСО є левофлоксацин, гатифлоксацин, фурагін, іміпенем, меропенем, а також гентаміцин, цефтріаксон, цефоперазон, цефотаксим, зоксан, пefлоксацин, офлоксацин і ципрофлоксацин. Однак у зв'язку з тим, що у хворих із ЗЗВЖСО виділяються асоціації мікроорганізмів, компонентами яких є й *U. urealyticum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, а також зустрічається й *Chlamydia trachomatis*, спектр дії препаратів, призначених для емпіричної антибіотикотерапії, повинен охоплювати й дані збудники. Такі властивості має гатифлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, зоксан, ципрофлоксацин і пefлоксацин.

### Висновки

1. У хворих із запальними захворюваннями внутрішніх жіночих статевих органів (ЗЗВЖСО) спостерігаються прямі кореляційні зв'язки між виділенням *M. hominis* і *G. vaginalis*, *M. hominis* і *Peptostreptococcus* spp., *Candida* і *Enterobacter* spp., *U. urealyticum* і *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. і *M. hominis*, *E. coli* і *M. hominis*, *Klebsiella* і *Candida* spp., а також *Citrobacter* і *Peptostreptococcus* spp., що вказує на високу ймовірність

виділення даних мікроорганізмів у розглянутих асоціаціях.

2. Застосування методів кластерного аналізу для оцінки антибіотикочутливості бактерій дозволяє серед досить великого набору антибіотиків точно й об'єктивно визначити групи препаратів із високою активністю стосовно всіх досліджуваних штамів.

3. Найбільш активними антибіотиками *in vitro* відносно бактеріальних збудників ЗЗВЖСО є левофлоксацин, гатифлоксацин, фурагін, іміпенем, меропенем, гентаміцин, цефтріаксон, цефоперазон, цефотаксим, зоксан, пefлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин. Гатифлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, зоксан, ципрофлоксацин і пefлоксацин володіють потенційною активністю й проти *U. urealyticum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, *C. trachomatis*, які також є головними збудниками й компонентами асоціацій, що колонізують статеві шляхи у хворих із ЗЗВЖСО.

4. Перспективними напрямками для подальших досліджень є порівняння чутливості до антибіотиків бактерій, виділених у монокультурі й асоціаціях, а також визначення чутливості компонентів в залежності від складу асоціацій.

### Література

1. Подольський В.В., Дронова В.Л. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: Фенікс, 2001: 521–523.
2. Подольський В.В., Дронова В.Л. Хронические воспалительные заболевания половых органов – основная угроза репродуктивному здоровью. Doctor 2001; 5 (9): 18–20.
3. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Черкасов С.В., Кремлева Е.А. Факторы персистенции микрофлоры при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 1998; 3: 62–65.

4. *Сідей Л.В.* Мікробіологічні та імунологічні аспекти хронічного рецидивуючого сальпінгоофриту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1999. 20 с.
5. *Тихомиров А.Л., Сарсания С.И.* Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза. *Sop-silium medicum* 2005; 7 (7): 541–544.
6. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Eight Edition. NCCLS Document M2-A8. 2003; 23 (1).
8. *Терентьев П.В., Ростова Н.С.* Практикум по биометрии. Л.: ЛГУ, 1977. 152 с.
9. *Боровиков В.* СТАТИСТИКА. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. СПб.: Питер, 2003. 688 с.
10. *Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И.* Многомерные статистические методы. М.: Финансы и статистика, 2000. 352 с.
11. *Seo J., Shneiderman B.* Interactively Exploring Hierarchical Clustering Results. *IEEE Computer* 2002; 7 (35): 80–86.
12. *Цыганенко А.Я., Паращук Ю.С., Конь Е.В.* Роль микроорганизмов в развитии эрозий шейки матки при воспалительных заболеваниях органов малого таза. *Експерим. і клін. медицина* 2006; 4: 54–56.

**ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АССОЦИАЦИЙ МИКРООРГАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ**

**Е.В. Конь, А.Я. Цыганенко**

Изучены результаты идентификации и определения чувствительности к 48 антибиотикам микроорганизмов, выделенных из половых путей 183 пациенток с воспалительными заболеваниями внутренних женских половых органов. Методом корреляционного анализа исследованы взаимосвязи между компонентами ассоциаций микроорганизмов. Использование иерархического кластерного анализа позволило точно и объективно выделить наиболее активные антибиотики в отношении всех исследуемых штаммов.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания внутренних женских половых органов, ассоциации микроорганизмов, чувствительность к антибиотикам.

**STUDYING OF ROLE OF THE MICROBIAL ASSOCIATIONS IN THE DEVELOPMENT OF GENITAL INFLAMMATORY DISEASES AND THEIR ANTIBIOTICS SUSCEPTIBILITY**

**K.V. Kon, A.Ya. Tsyganenko**

The study was conducted to evaluate 48 antibiotics susceptibility testing results of pathogens isolated from 183 women with genital inflammatory diseases and to offer schemes of antibacterial treatment. By using correlation analysis we investigated interrelations between components of microbial associations. Applying of hierarchical clustering analysis to assessment of bacterial susceptibility to antibiotics offered more precise and objective definition of the most active antibiotics towards causative agents of genital inflammatory diseases.

**Key words:** genital inflammatory diseases, microbial associations, antibiotics susceptibility.

*Поступила 15.01.07*

## ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОКОККОВОГО СЕПСИСА

*М.М. Мишина*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Исследованы показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном стрептококковом сепсисе. Показано, что при стрептококковом сепсисе развивается Т-клеточный иммунодефицит. Предложена и патогенетически обоснована комбинированная терапия с применением антибактериальных препаратов (гатифлоксацина, цефепима), витаминов (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С) и интерлейкина-2. Использование этой схемы приводит к увеличению количества Т-лимфоцитов и их активной популяции, снижению содержания IgM сыворотки, а также устранению дисбаланса в цитокиновой регуляции иммунного ответа. Полученные результаты позволяют определить роль нормализации параметров иммунной системы в повышении эффективности терапии и обосновать необходимость иммунокоррекции с помощью витаминно- и цитокинотерапии.

**Ключевые слова:** стрептококковый сепсис, антибактериальные препараты, витамины, интерлейкин-2.

Актуальность изучения особенностей иммунного ответа и коррекции дисбаланса иммунной системы при стрептококковых заболеваниях обусловлена широким распространением возбудителя, многообразием клинических форм, в том числе возникновением инфекционного эндокардита и сепсиса [1–3].

Современные исследования позволяют рассматривать сепсис как динамический процесс, инициируемый бактериальными антигенами, при котором нарушается регуляция системной воспалительной реакции, то есть имеют место так называемый «медиаторный хаос», неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, что является причиной развития полиорганной недостаточности. Причем нарушения иммунореактивности носят вторичный характер и могут непосредственно предшествовать или сопутствовать течению септического процесса [4, 5].

В диагностике и лечении септических состояний имеются несомненные достижения [6–8]. На современном этапе изучается роль иммунной системы в патогенезе септического процесса для разработки новых, более эффективных способов лечения. Центральную роль в элиминации возбудителей играет Т-клеточное звено иммунитета, а основными молекулами, координирующими действие иммунных клеток, являются цитокины, которые и определяют эффективность иммунного ответа и течение воспалительного процесса в организме. Значение факторов гуморального и клеточного иммунитета, роль цитокинов в патогенезе стрептококкового сеп-

сиса изучены недостаточно. Известно, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако их системная продукция не означает высокой эффективности противoinфекционного иммунитета. Напротив, избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию бактериально-токсического шока и органных дисфункций, что является причиной летального исхода на ранних этапах септического процесса [9, 10].

Целью настоящей работы было комплексное изучение нарушений клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном стрептококковом сепсисе и возможности иммунокоррекции с помощью витаминно- и цитокинотерапии для повышения эффективности терапии.

**Материал и методы.** Моделирование стрептококкового сепсиса проводили на мышах-самцах инбредной линии С57 Black массой 20–22 г, которые находились в условиях стандартного лабораторного содержания и рациона питания. Использовали септико-токсикологическую модель, адаптированную для *Streptococcus ruogenes* [11]. Животных разделили на восемь групп по 20 в каждой: 1-я (отрицательный контроль) – интактные мыши; 2-я (положительный контроль) – инфицированные; 3-я – инфицированные и леченные комбинацией препаратов: гатифлоксацин, ронколейкин, витамин В<sub>6</sub>; 4-я – инфицированные и леченные гатифлоксацином, ронколейкином, витамином В<sub>12</sub>; 5-я – инфицированные и леченные га-

тифлоксацином, ронколейкином, витамином С; 6-я – инфицированные и леченные комбинацией препаратов: цефепим, ронколейкин, витамин В<sub>6</sub>; 7-я – инфицированные и леченные цефепимом, ронколейкином, витамином В<sub>12</sub>; 8-я – инфицированные и леченные цефепимом, ронколейкином, витамином С. Дозы лекарственных препаратов рассчитывали по формуле Рыболовлева с учетом видового коэффициента [12]. Все болевые процедуры выполняли согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [13].

Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) фирмы «Serotec». Использовали CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, IgM, IL-1β, IL-4, IL-4, IL-6, TNF-α. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова в люминесцентном микроскопе. Количество клеток-продуцентов цитокинов подсчитывали в поле зрения x400. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики [3, 14–16].

**Результаты и их обсуждение.** Иммунологические исследования при экспериментальной стрептококковой септической инфекции позволили выявить изменения параметров клеточного иммунитета у инфицированных животных (2-я группа) в сравнении с группой интактного контроля (таблица). Так,

*Показатели иммунитета мышей при экспериментальном стрептококковом сепсисе (группы контроля), (M±m) %*

Показатель	1-я группа (интактные)	2-я группа (инфицированные)
CD3	68,8±2,4	33,9±2,7*
CD4	45,3±1,5	15,2±1,2*
CD8	22,5±2,3	11,5±1,9*
CD16	15,9±2,6	7,9±0,4
CD22	13,1±1,3	19,4±1,7
IL-1β	38,1±1,1	59,4±1,5
IL-2	34,6±1,6	47,3±1,3
IL-4	37,7±2,3	52,5±1,7
IL-6	45,3±3,2	68,9±3,8*
TNF-α	40,2±3,7	64,3±3,5
IgM	39,4±3,9	50,7±3,5*
C3	45,6±2,7	17,5±2,7*

\* p<0,05.

статистически значимые изменения у мышей данной группы отмечаются по числу CD3-клеток, количество которых снижается в два раза, и в то же время, помимо снижения CD3<sup>+</sup>, отмечается достоверное снижение содержания CD4-клеток в три раза. Кроме того, достоверно снижено количество CD8-лимфоцитов в 1,9 раза по сравнению с таковым у интактных мышей. Параметры цитокинового статуса по уровням некоторых провоспалительных цитокинов достоверно повышены по сравнению с таковыми у интактных животных, что указывает на активную стадию воспаления.

Четко прослеживается тенденция к повышению уровня клеток-продуцентов IL-2, что может быть связано с развитием аутоиммунных реакций при данной инфекции. Избыточное содержание клеток-продуцентов IL-1β и TNF-α способствует поддержанию воспалительного процесса в организме.

Тенденция к повышению уровня клеток-продуцентов IL-4 характеризует иммунный ответ преимущественно по Th2-типу, а если при этом повышается и уровень клеток-продуцентов IL-2, то это является косвенным признаком иммунодефицита. Повышение уровня клеток-продуцентов IL-6, по-видимому, объясняется действием токсинов возбудителя, так как в данном случае IL-6 выполняет роль фактора терминальной дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки; стимулированные плазмоциты вырабатывают иммуноглобулины. Анализ показал, что уровень сывороточного IgM инфицированных животных по сравнению с интактными животными был достоверно повышен (в 1,3 раза). Синтез IgM – признак нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов – хелперов (о чем также свидетельствует снижение количества CD4-клеток). Активация цитокинового каскада (TNF-α и IL-6), как проявление гиперреактивности, является основой для развития сепсиса.

При активации системы комплемента ключевым компонентом является C3, продукт расщепления которого C3b активирует терминальные компоненты мембраноатакующего комплекса, поэтому обязательным явилось определение уровня C3-фракции. Следует отметить снижение уровня C3-компонента комплемента в 2,5 раза по сравнению с отрицательным контролем, что, по-видимому, связано с наличием капсулы у бактерий, которая содержит сialовые кислоты, способствующие связыванию C3-конвертазы комплемента.

Таким образом, при стрептококковой септической инфекции выявлены изменения

иммунного статуса, в частности снижение абсолютных значений основных субпопуляций Т-лимфоцитов в сыворотке крови. При данной инфекции развивается иммунный ответ, активированный по гуморальному звену и супрессированный по клеточному звену.

Выбор антибактериальных препаратов – цефепима (цефалоспорины) и гатифлоксацина (фторхинолоны) – был обусловлен их фармакокинетикой и антибиотикоустойчивостью возбудителей гнойно-септических инфекций к данным препаратам. Преимуществом этих препаратов является улучшенная активность в отношении *Streptococcus pyogenes* и высокая эффективность против большинства возбудителей инфекционных заболеваний.

Патологические состояния, обусловленные или сопровождающиеся вторичной иммунной недостаточностью, требуют адекватной иммунокоррекции. При несбалансированном компенсаторном противовоспалительном ответе показано применение препаратов с провоспалительной активностью Th1-цитокинов (IL-2: ронколейкин), которые, наряду с усилением неспецифических механизмов противoinфекционной защиты, эффективно стимулируют развитие специфического иммунного ответа и активируют репаративные процессы в поврежденных тканях. Являясь функционально активными

иммунорегуляторными факторами, цитокины не требуют значительного времени для реализации эффекта, что чрезвычайно важно при оказании неотложной медицинской помощи.

При септическом процессе основной чертой всей совокупности изменений обмена веществ является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии, то есть гиперкатаболизм, который представляет собой суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию. С целью неспецифической терапии для нормализации клеточного метаболизма, ослабления токсических проявлений клинических изолятов, повышения эффективности антибактериальных препаратов, а также в качестве антиоксидантов к противомикробной и иммунокорректирующей терапии решено было подключить витамины (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С).

При лечении инфицированных животных комбинацией препаратов показатели клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового статуса нормализуются (рис. 1 и 2). Это свидетельствует о том, что препараты оказывают выраженный терапевтический эффект и полностью восстанавливают иммунные процессы в организме.

Из выбранных схем лечения оптимальной является комбинация препаратов цефепима, ронколейкина, В<sub>6</sub>, что дает основание рекомендовать ее при лечении стрептококковой инфекции.

Полученные результаты свидетельствуют о принципиальной возможности проведения указанной комбинированной терапии при разных формах стрептококковой инфекции. Иммунокорректирующее влияние ронколейкина осуществляется преимущественно посредством активации клеточного звена иммунитета: увеличения общего числа лимфоцитов и нормализации соотношения их субпопуляций, а также нормализации соотношения секретируемых интерлейкинов.

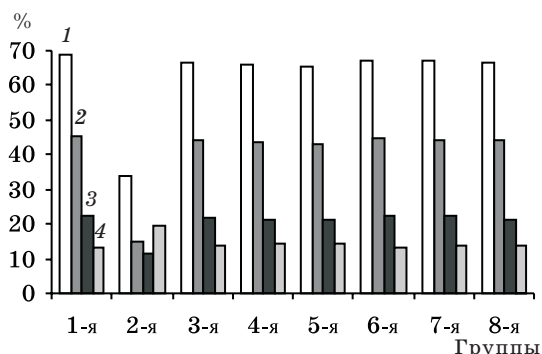


Рис. 1. Показатели иммунитета при применении комбинированной терапии: 1 – CD3; 2 – CD4; 3 – CD8; 4 – CD22

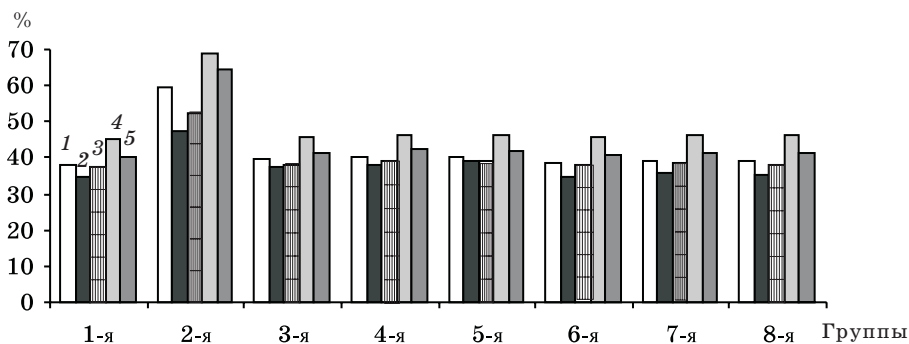


Рис. 2. Уровни клеток-продуцентов цитокинов при применении комбинированной терапии: 1 – IL-1; 2 – IL-2; 3 – IL-4; 4 – IL-6; 5 – TNF

Применение антимикробных препаратов цефепима и гатифлоксацина, иммунокоректора ронколейкина и витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и С приводит к устранению дисбаланса функций

иммунной системы, восстанавливает некоторые параметры иммунитета, что важно для повышения эффективности терапии стрептококковой инфекции.

### Литература

1. Горшевникова Э.В. Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. *Клин. антибиотикотерапия* 1999; 1: 41–44.
2. Зубков М.Н. Инфекционный эндокардит. *Клин. микробиология и антимикробная терапия* 2000; 2 (17): 25–37.
3. Лямперт И.М., Фролов А.Ф., Бала М.А. Вторичная иммунопатология у больных с острой стрептококковой инфекцией. *Терап. архив* 1991; 63, 10: 38–40.
4. Бондаренко А.Л. Актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сепсиса: Тр. науч.-практ. конф. «Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профілактики». Харків, 2006. 49–50.
5. Кузнецов А.А. Дискуссионные аспекты проблемы сепсиса. Там же: 19–22.
6. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса: Пособие для врачей. СПб., 2002. 48 с.
7. Пинегин Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов. *Антибиотики и химиотерапия* 2000; 45, 12: 3–8.
8. Гебеш В.В., Сухов Ю.А., Дегтяренко О.М. и др. Современная этиотропная и патогенетическая терапия больных сепсисом: Тр. науч.-практ. конф. «Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профілактики». Харків, 2006: 60–61.
9. Шевченко С.М., Нестеренко С.Н. Ронколейкин против сепсиса. *Клин. и экон. эффективность применения малых доз. Мир медицины* 2000; 5–6: 21–23.
10. Эффективность цитокинотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций: Пособие для врачей. К., 2004. 27 с.
11. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии: Практическое руководство. М.: Медицина, 1971. 539 с.
12. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности: Доклады АН СССР. М., 1979; 247, 6: 1513–16.
13. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. Council Treaty Series 1986; 123. 52 p.
14. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001. 576 с.
15. Иммунологические методы исследований. Швейцария. Базельский ин-т иммунологии. Под ред. И. Лефковитса, П. Перниса; Пер. с англ. М.: Мир, 1988. 527 с.
16. Филатов А.В., Багурин П.С., Маркова Н.А. и др. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител. *Гематол. и трансфузиол.* 1990; 1: 16–19.

### ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОГО СТАТУСУ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОКОКОВОГО СЕПСИСУ

*М.М. Мішина*

Досліджено показники клітинного та гуморального імунітету при експериментальному стрептококовому сепсису. Показано, що при стрептококовому сепсису має місце Т-клітинний імунодефіцит. Запропонована та патогенетично обґрунтована комбінована терапія із застосуванням антибактеріальних препаратів (гатифлоксацину, цефепіму), вітамінів (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С) та інтерлейкіну-2. Застосування даної схеми призводить до зростання кількості Т-лімфоцитів та їхньої активної популяції, зниження вмісту ІgМ сироватки, а також усунення дисбалансу в цитокіновій регуляції імунної відповіді. Отримані результати дозволяють визначити роль нормалізації параметрів імунної системи у підвищенні ефективності терапії та обґрунтувати необхідність імунокорекції за допомогою вітаміно- та цитокіно-терапії.

**Ключові слова:** стрептококовий сепсис, антибактеріальні препарати, вітаміни, інтерлейкін-2.

### SIGNIFICANCE OF IMMUNE STATE INDEXES IN ESTIMATION OF THERAPY EFFECTIVENESS AT THE EXPERIMENTAL STREPTOCOCCAL SEPSIS

*М.М. Mishina*

The indexes of cellular and humoral immunity in experimental streptococcal sepsis. It was shown, that T-cell immunodeficiency had place in streptococcal sepsis. Combined therapy by antibacterial drugs (gatifloxacin, cefepime), vitamins (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С) and interleukin-2 was suggested and was pathogenetically motivated. Using such scheme lead to increasing of T-cells and its active population numbers, decreasing of serum IgM content and disappearing of disbalance in cytokine's regulation of immune response. Obtained results allow to detect the role of parameters of immune system normalization for increasing the effectiveness of therapy and to motivate the necessity of immunocorrection by vitamins and cytokine.

**Key words:** streptococcal sepsis, antibacterial drugs, vitamins, interleukin-2.

Поступила 12.01.07

## ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ НЗВЧ-ДІАПАЗОНУ НА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ДИФТЕРІЇ ТА КАШЛЮКУ

*С.В. Калініченко, О.І. Коваленко\*, Л.Ю. Юрченко*

*Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ, м. Харків*

*\* Інститут радіофізики та електроніки ім. О.Я. Усикова НАНУ, м. Харків*

Визначені особливості впливу міліметрових хвиль різних частотних діапазонів на кінетику росту токсиноутворюючих коринебактерій, динаміку підвищення та зниження адгезивних властивостей, зміну активності ферментів інвазії, чутливість до протимікробних препаратів збудників дифтерії та кашлюку. Зроблено висновок, що міліметрові хвилі стимулюють відновлення біологічних ознак, які були втрачені при тривалому зберіганні культур коринебактерій.

**Ключові слова:** *міліметрові хвилі, токсиноутворюючі коринебактерії, патогенні бордетели.*

Відомо, що бактерієносії є формою інфекційного процесу, перебіг якого визначається характером взаємовідношень макро- і мікроорганізму та залежить як від патогенності бактеріального агента, так і від захисних можливостей організму [1]. Значною мірою носійство коринебактерій залежить від неспецифічних факторів захисту організму людини та особливостей формування гетерогенних популяцій *C. diphtheriae* [2]. Остання епідемія дифтерії на території України визначила ряд питань, які вимагають з'ясування причин інтенсивного поширення даної інфекції. Аналіз літератури свідчить, що захворюваність на дифтерію зумовлена не тільки зниженням напруженості протидифтерійного колективного імунітету, а й адаптаційною мінливістю дифтерійного мікроба, що пов'язане з процесами циркуляції патогенних коринебактерій серед вакцинованого населення [3].

Сучасну цивілізацію важко уявити без радіо- та мобільного зв'язку, телебачення, радіонавігаційних і радіолокаційних приладів, комп'ютерної техніки. Можливості використання електромагнітних хвиль розширюються не тільки в технічних галузях, а і в медицині, біології та інших галузях. Надзвичайно високочастотна (НЗВЧ) терапія, завдяки імуномодуючій та протизапальній дії, знайшла широке застосування в комплексному лікуванні хворих з різноманітною патологією, у тому числі й інфекційною. Однак на даний момент ще недостатньо вивчена можливість мінливості мікроорганізмів та формування гетерогенних популяцій збудників інфекцій під впливом НЗВЧ-опромінен-

ня. Наслідки проведення фізіотерапії повинні бути передбаченими. Зміна біологічних властивостей збудника може істотно вплинути на ефективність лікування, тому ця проблема потребує ретельного вивчення.

Електромагнітне поле – особлива форма матерії, яка утворюється електричними зарядами в результаті взаємодії електричного і магнітного полів і є одним з основних регулюючих факторів розвитку живих істот будь-якого ступеня організації [4]. Вплив електромагнітних полів на морфологічні, метаболічні та генетичні властивості мікроорганізмів, які входять до складу біоценозів людини, вивчений недостатньо. Вплив електромагнітного НЗВЧ-випромінювання на патогенні мікроорганізми вивчений ще менше [5, 6].

Мета даної роботи – вивчення впливу міліметрових хвиль певних частотних діапазонів на біологічні властивості патогенних штамів *Corynebacterium* та *Bordetella*.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження були 98 циркулюючих і 14 музейних штамів токсиноутворюючих коринебактерій, одержаних із бактеріологічних лабораторій СЕС м. Харкова: *Corynebacterium diphtheriae* gravis токсигенний (C.d. gravis tox+) – 60 штамів, *Corynebacterium diphtheriae* mitis токсигенний (C.d. mitis tox+) – 36, *Corynebacterium diphtheriae* belfanti токсигенний (C.d. belfanti tox+) – 11, *Corynebacterium ulcerans* токсигенний (C. ulcerans tox+) – 5 штамів. Досліджено також музейні та вилучені від хворих і здорових носіїв у період 2000–2003 рр. (м. Харків) штами мікробів *B. pertussis*: 5 – від хворих на кашлюк дітей та дітей, що були у контакті з хворими, та 3 штами, що збері-

гались у ліофільному стані в музеї Інституту мікробіології та імунології.

Вивчали вплив НЗВЧ-опромінення (міліметрові хвилі) з діапазоном частот 40,0; 42,2; 50,3; 58,0; 61,0 та 64,5 ГГц на кінетику росту коринебактерій – 60 штамів, на швидкість розщеплення глюкози – 30, на активність окремих ферментів енергетичного обміну (НАД-залежної дегідрогенази і цитратсинтетази) – 20, інвазивні та патогенні властивості коринебактерій (токсинуотворення, адгезивні процеси, антикомплементарна активність, активність гіалуронідази, нейрамінідази й уреаз) – 101 штама, на антибіотикочутливість – 52 штама, а на 14 штамах вивчали протекторну дію міліметрових хвиль. Попередню синхронізацію культур проводили за допомогою дії низької температури [7].

Джерелами мікрохвильового випромінювання були стандартні високочастотні генератори Г4-141 і Г4-142 з діапазоном частот для Г4-141  $f_1=37,5-53,57$  ГГц, для Г4-142  $f_2=53,57-78,33$  ГГц і середньою щільністю потоку потужності енергії  $0,1$  мВт/см<sup>2</sup>. У якості фактора ушкодження мікробних клітин використовували ртутно-кварцеву лампу ПРК-4, яка забезпечує діапазон ультрафіолетового опромінення (УФО,  $\lambda=240-578$  нм).

Усі використані в досліді прилади фізичних індукторів були надані Інститутом радіофізики і електроніки згідно з «Договором о научно-технічному співробітництві между Інститутом радіофізики і електроніки ім. А.Я. Усикова НАН України и Інститутом мікробіології и иммунології ім. И.И. Мечникова АМН України» від 31. 10. 2003 р. та пройшли відповідну метрологічну перевірку, на підставі чого були акредитовані (атестат акредитації № 100-1573/2004, дійсний до 25. 11. 2007 р., виданий Держкомітетом України з питань технічного регулювання та споживчої політики).

**Результати та їх обговорення.** Вперше визначені особливості впливу міліметрових хвиль з надзвичайно високою частотою коливань на кінетику росту токсинуотворюючих коринебактерій, динаміку підвищення та зниження адгезивних властивостей опроміненних тест-культур, формування штамів з різними інвазивними властивостями за гіалуронідазною, нейрамінідазною активностями, антикомплементарною здатністю.

Встановлено, що застосування хвильового чинника в частотному діапазоні 42,2 ГГц викликає зниження приросту біомаси субпопуляцій, а під впливом індуктора з коливаннями 61,0 ГГц відбувається підвищення кінетики росту коринебактерій (рис. 1).

При вивченні впливу міліметрових хвиль на інвазивні властивості патогенних корине-

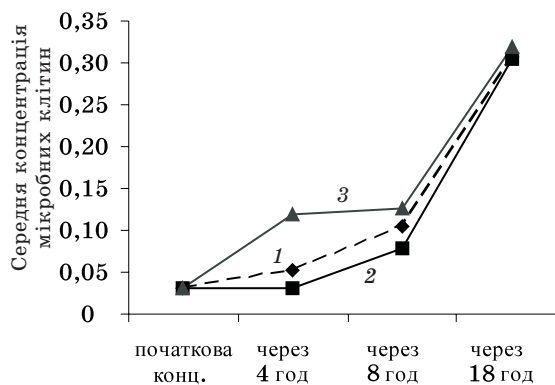


Рис. 1. Кінетика росту коринебактерій після НЗВЧ-опромінення:  
1 – контроль; 2 – 42,2 ГГц; 3 – 61,0 ГГц

бактерій було встановлено, що опромінення в діапазоні 42,2 ГГц обумовлює пригнічення у бактерій розщеплення гіалуронової та сіалових кислот, глюкози і зниження каталітичної здатності цитратсинтетази ( $p<0,05$ ), у той час як опромінення в діапазоні 61,0 ГГц підвищує швидкість розщеплення глюкози і ферментації гіалуронової та сіалових кислот, збільшує активність цитратсинтетази та посилює протикомплементарну дію ( $p<0,05$ ).

Міліметрові хвилі в частотних діапазонах 42,2 та 61,0 ГГц проявляють індукуючі властивості і відносно показників адгезивного процесу в патогенних коринебактерій. Застосування фізичного чинника із коливаннями хвиль 42,2 ГГц обумовлює зниження здатності мікробних клітин прикріплюватись до еритроцитів, а міліметрові хвилі з частотою коливань 61,0 ГГц, навпаки, викликають стимулюючий ефект (рис. 2).

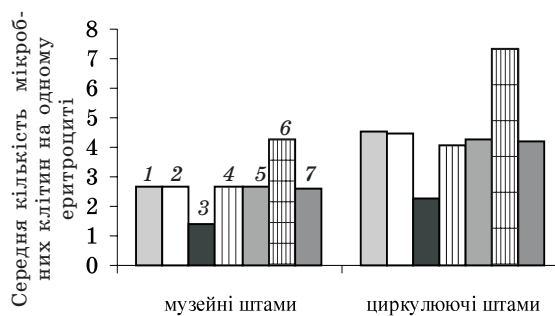


Рис. 2. Зміна показників адгезії після опромінення бактерій міліметровими хвилями різних частот, ГГц:  
1 – неопромінені; 2 – 40,0; 3 – 42,2; 4 – 50,3; 5 – 58,0; 6 – 61,0; 7 – 64,5

Показано, що фізичні чинники викликають зміну уреазної активності у штамів *S. ulcerans tox+*. Опромінення біооб'єктів у діапазоні 42,2 ГГц сприяє підвищенню швидкості розщеплення сечовини, у той час як у діапазоні 61,0 ГГц призводить до уповільнення ферментативного процесу.

Визначено, що міліметрові хвилі усіх досліджених діапазонів мають виражений захисний ефект. Застосування їх до впливу ультрафіолету на коринебактерії знижує пошкоджуючу дію останнього в 3,0–7,7 разів ( $p < 0,001$ ). Ще більш виражений (в 6–14 разів) захисний ефект спостерігався при використанні міліметрових хвиль після обробки тест-культур ультрафіолетовим опроміненням.

Вивчення впливу електромагнітних полів НЗВЧ-діапазону на чутливість збудників дифтерії та кашлюку до антибактеріальних засобів показало, що вони призводять до зменшення антибіотикорезистентності у всіх досліджених штамів токсиноутворюючих коринебактерій, а у мікробів *B. pertussis* та *B. parapertussis* викликають різноспрямовані зміни чутливості до антибіотиків (рис. 3).

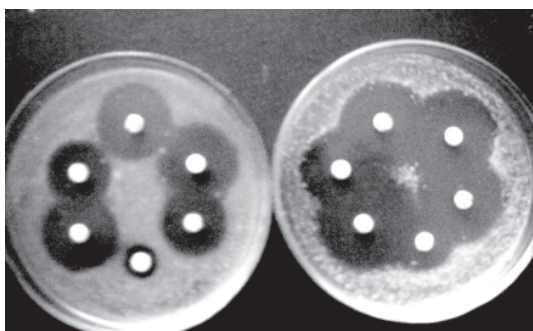


Рис. 3. Зміна чутливості бактерій до протимікробних препаратів після НЗВЧ-опромінення (ліворуч – антибіотикочутливість до впливу, праворуч – після впливу міліметрових хвиль)

Визначено, що міліметрові хвилі в частотному діапазоні 61,0 ГГц стимулюють відновлення втрачених за роки зберігання біологічних ознак токсиноутворюючих коринебактерій (каталазної активності, часу ферментування глюкози та крохмалю) після п'ятиразового опромінення впродовж 30 хв.

Стабільність змін у біологічних властивостях досліджених штамів коринебактерій після впливу фізичними індукторами зберігалась впродовж 3–5 пасажів. Це робить перспективними розробки нових технологій щодо отримання штамів із заданими властивостями.

Аналізуючи механізми впливу на субклітинному рівні, необхідно відмітити роботи, в яких указано, що енергія електромагнітних опроміньовань може бути використана для активного транспорту іонів крізь мембрану [8]. Це відбувається, коли циклічне перенесення зарядів у трансмембранному ферменті співпадає за фазою із зовнішнім коливним полем [9]. У цей час відбувається поглинання енергії електромагнітного поля ферментом і перетворення її в хімічну енергію завдяки перенесенню іонів проти градієнта

концентрації та синтезу АТФ [10]. Все це призводить до зміни ферментативної активності клітини [8–10].

В.Г. Шахбазовим було висунуто гіпотезу про функціонування ядерного геному, згідно з якою ядро клітини є генератором високоупорядкованих акустичних і електромагнітних опроміньовань в клітині та за її межами. Енергією, що живить біосцилятори ядра, є теплова енергія. Стохастичні теплові коливання молекул в клітині перетворюються структурою ДНК в коливання із визначеними параметрами. Опромінювання ядерного генератора обумовлюють формування ядерного біоелектричного потенціалу, беруть участь в регуляції ядерно-плазмового обміну та інших динамічних процесах клітини [11]. У зв'язку з питаннями біологічних ефектів мікрохвильових опроміньовань це припущення дає широке поле для експерименту і аналізу. Зовнішнє мікрохвильове опромінення має вступати в складні взаємовідношення з ядерним генератором клітини або його аналогом, через що існує так багато невідповідних і складних інтерпретацій біологічних ефектів впливу ЕМП, але часто емпірично підібрані режими опромінення дають позитивні ефекти. Найчастіше це відбувається в організмі з порушенням в роботі ядерного генератора або його аналогів – ослаблених, пошкоджених тощо. У цих випадках зовнішнє опромінення нормалізує внутрішньоклітинні генератори [12].

Сутність розвитку біологічної системи полягає в постійному відновленні білків і, як правило, призводить до формування нових структурних утворень, ферментних систем, а в подальшому до їх безперервного відновлення у часі [13]. Білкова молекула (фермент, рецептор або регуляторний білок) «впізнає» специфічний для нього фактор і, взаємодіючи з ним, змінює свою конфігурацію [14]. В мультикомпонентних комплексах ферментів, генів і мембран конформаційні зміни молекул рецепторів кооперативно передаються на весь комплекс і тим самим впливають на його функціональну активність [13, 14].

Серед систем регуляції, заснованих на конформаційних змінах, а, отже, й змінах концентрації реагентів, можна виділити дві основні, які мають різні структурні елементи, але однаковий принцип – метаболічну і гормональну [15]. Для мікроорганізмів притаманна тільки метаболічна система регуляції, яка полягає в зміні функціональної активності ферментів. Енергія активації окислювально-відновлювальних реакцій (за частю ферментів в перенесенні електронів) пов'язується з субодиницею свого специфічного білка-рецептора, в результаті чого зрос-

тає активність останнього. Це забезпечує рецептору можливість взаємодії з білком, який активує ферменти-ефектори, а вони, у свою чергу, індукують появу більшої кількості внутрішньоклітинних месенджерів, у результаті чого відбувається багаторазове посилення сигналу [16]. Існує припущення, що вплив мікрохвиль є пусковим фактором для зміни концентрації однієї з сполук (регуляторів) до рівня, необхідного для активізації того чи іншого ензиму [13–16].

Вплив зовнішніх електромагнітних полів на біоб'єкти потребує більш глибокого та всебічного вивчення.

### Висновки

1. Встановлено, що застосування хвильового чинника в частотному діапазоні 42,2 ГГц викликає зниження приросту біомаси субкультури, а під впливом індуктора з коливанням 61,0 ГГц спостерігається підвищення кінетики росту коринебактерій.

2. Визначено, що опромінення в діапазоні 42,2 ГГц обумовлює пригнічення у збудників дифтерії та кашлюку розщеплення гіалуронової і сіалових кислот, глюкози та зниження каталітичної здатності цитратсинтетази ( $p < 0,05$ ), у той час як індуктор з частотою 61,0 ГГц підвищує швидкість розщеплення глюкози і ферментації гіалуронової та сіалових кислот, збільшує активність цитратсинтетази та посилює протикомплементарну дію ( $p < 0,05$ ).

3. Міліметрові хвилі в частотних діапазонах 42,2 та 61,0 ГГц проявляють індукуючі властивості щодо показників адгезивного процесу у патогенних коринебактерій та бордетел. Застосування фізичного чинника із

коливанням хвиль 42,2 ГГц обумовлює зниження здатності мікробних клітин прикріплюватись до еритроцитів, а міліметрові хвилі з частотою коливань 61,0 ГГц, навпаки, викликають стимулюючий ефект.

4. При вивченні впливу електромагнітних полів НЗВЧ-діапазону на чутливість збудників дифтерії та кашлюку до антибактеріальних препаратів встановлено, що вплив цих фізичних чинників призводив до зменшення антибіотикорезистентності у всіх досліджених штамів токсиноутворюючих коринебактерій, а у мікробів *V. pertussis* та *V. paraptussis* викликав різноспрямовані зміни чутливості до антибіотиків.

5. Встановлено, що міліметрові хвилі всіх досліджених діапазонів мають виражений захисний ефект. Застосування їх до впливу ультрафіолету на коринебактерії знижує пошкоджуючу дію останнього. Ще більш виражений захисний ефект спостерігався при використанні міліметрових хвиль після обробки тест-культур ультрафіолетовим опроміненням.

6. Визначено, що після п'ятиразового опромінення впродовж 30 хв міліметрові хвилі в частотному діапазоні 61,0 ГГц стимулюють відновлення втрачених за роки зберігання біологічних ознак токсиноутворюючих коринебактерій (каталазної активності, часу ферментування глюкози та крохмалю).

7. Стабільність змін у біологічних властивостях досліджених штамів коринебактерій після впливу фізичними індукторами зберігалась впродовж 3–5 пасажів. Це робить перспективними розробки нових технологій щодо отримання штамів із заданими властивостями.

### Література

1. Марков В.В. Борьба с дифтерией в странах бывшего СССР. Журн. эпидемиол. 2000; 1: 21–28.
2. Riegel P., Heller R., Prevost G. *Corynebacterium* sp. nov. from human clinical specimens. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 7: 1107–11.
3. Кветная А.С., Иванова В.В., Корженевская Т.Б. Адаптационные механизмы формирования бактерионосительства *Corynebacterium diphtheriae*. Журн. микробиол. 2000; 4: 31–36.
4. Ждамарова Л.А. Вплив біотичних та абіотичних факторів на персистенцію та біологічні властивості збудника дифтерії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2004. 22 с.
5. Девятков Н.Д., Голант М.Б., Тагер А.С. Роль синхронизации в воздействии слабых сигналов миллиметрового диапазона на живые организмы. Эффекты нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты. М.: ИРЭ, 2003: 7–17.
6. Бирюкова С.В., Манина Ж.Н., Грабина В.А., Колоколова О.Б. Мониторинг биологических свойств возбудителей дифтерии и коклюша в условиях воздействия низкоэнергетических вращающихся магнитных и электромагнитных полей оптического и радиочастотного диапазонов: Тез. Междунар. конгресса «Ликвидация и элиминация инфекционных болезней – прогресс и проблемы». С.-Петербург (4–5 сентября 2003 г.). СПб., 2003: 22.
7. Баснакьян И.А. Стресс у бактерий. М.: Медицина, 2003. 136 с.
8. Шувалов В.А. Квантовая динамика электронов в многоэлектронных атомах биологически важных соединений. Биохимия 2003; 68, 10: 1333–53.
9. Мулкиджанян А.Я., Черепанов Д.А., Хеберли И., Юнге В. Динамика переноса протона на границе раздела фаз мембрана/вода и механизм биологического преобразования энергии. Обзор. Биохимия 2005; 70, 2: 308–314.

10. Жулев В.И., Ушаков И.А. Исследование электрических процессов в клеточных структурах. Биомед. технологии и радиоэлектроника 2001; 7: 30–37.
11. Кудряшов Ю.Б., Исмаилов Э.Ш., Зубкова С.М. Биологические основы действия микроволн (учеб. пособие). М.: Изд-во Моск. ун-та, 2002. 159 с.
12. Пресман А.С. Электромагнитная сигнализация в живой природе (факты, гипотезы, пути исследований). М.: Темп, 2004. 82 с.
13. Белов С.В., Змиевской Г.Н., Кретлова Е.Л. Физико-технические и медицинские аспекты терапевтического воздействия электромагнитного излучения. Мед. техника 2001; 5: 28–32.
14. Никулин Р.Н. Определение резонансных частот биологической клетки, представленной в виде эквивалентной схемы замещения. Биомед. технологии и радиоэлектроника 2005; 3: 10–17.
15. Atomic radius. The University of Sheffield and WebElements Ltd, UK. 2003. www.webelements.com.
16. Geyringer P. Grouwater Remediation by Ozone: Electron Beam Irradiation Treatment, paper present at AOTs-1 First Int. Confron advanced Oxidation Technologies for Water and Remediation. London, Ontario, Canada, June 25–30, 2004: 130.

#### **ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ КВЧ-ДИАПАЗОНА НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДИФТЕРИИ И КОКЛЮША**

**С.В. Калининко, О.И. Коваленко, Л.Ю. Юрченко**

Установлены особенности влияния миллиметровых волн разных частотных диапазонов на кинетику роста токсинообразующих коринебактерий, динамику повышения и снижения адгезивных свойств, изменение активности ферментов инвазии, чувствительность к противомикробным препаратам возбудителей дифтерии и коклюша. Сделан вывод, что миллиметровые волны стимулируют восстановление некоторых биологических признаков, которые были утрачены при длительном хранении культур.

**Ключевые слова:** миллиметровые волны, токсинообразующие коринебактерии, патогенные бордетеллы.

#### **INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC FIELDS OF LARGE RANGE OF FREQUENCIES ON BIOLOGICAL PROPERTIES OF CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE AND BORDETELLA PERTUSSIS**

**S.V. Kalinichenko, O.I. Kovalenko, L.Uu. Uurchenko**

The peculiarities of influence of millimeter waves of different frequency diapasons on growth kinetic of toxinforming Corynebacteria, on dynamics of raising and lowering of adhesive properties, on changes of invasions enzymatic activity, on sensitivity to antimicrobial agents of diphtheria and hooping-cough pathogens have been defined. It was proved, that millimeter waves stimulate process of reparation of the biological characteristics, which have been lost in the long time stain keeping.

**Key words:** millimeter waves, toxinforming Corynebacteria, Bordetella pertussis.

Поступила 22.01.07

## ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ВЯЛОТЕКУЩЕГО РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*И.В. Халин*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Показано, что при лечении вялотекущего раневого процесса эффективность церебролизина выше, чем мази «Метилурациловая». Клиническое улучшение сопровождается стабилизацией процессов ПОЛ и активацией ферментов антиоксидантной системы как в очаге, так и в крови.

**Ключевые слова:** *церебролизин, вялотекущий раневой процесс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.*

Хроническая рана – микросреда высокой прооксидантной активности [1, 2]. Лейкоциты, особенно нейтрофилы, – богатый источник различных активных форм кислорода (АФК), к которым относят, в частности, супероксид анион, гидроксил радикал, синглетный кислород, перекись водорода [3]. Эндотелиоциты и фибробласты, особенно стареющие, также являются потенциальными источниками для АФК [4, 5]. Значительная роль АФК в патогенезе длительно незаживающих ран показана в различных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [2, 6]. Широкий спектр повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – радикалов и перекисей – в мембранах проявляется в снижении их стабильности вплоть до полного разрушения, что, например, при повреждении лизосом приводит к выходу лизосомальных ферментов в цитоплазму, где чрезмерное накопление перекисных продуктов снимает детоксикационные возможности микросомальных мембран [7, 8]. Кроме того, АФК способны нарушать сигнальные пути передачи информации, повреждая клеточные мембраны и структурные белки экстрацеллюлярного матрикса. Указанные повреждения приводят к активации факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ), хемокинов и протеолитических ферментов, включая металлопротеиназы и сывороточные протеазы [9].

Антиоксидантную систему (АОС) составляют специализированные ферменты, участвующие в инактивации конкретных продуктов ПОЛ [10] и утилизации гидроперекисей липидов [11]. Не вступая прямо в неферментативные реакции, антиоксидантные ферменты оказывают влияние на их интенсивность, инактивируя либо инициаторы, либо продук-

ты цепной реакции, и тем самым уменьшают возможность разветвления цепей.

Таким образом, нарушение баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе считают одним из главных механизмов развития хронической раны. Показатели уровня ПОЛ и активности АОС могут свидетельствовать о продолжении или стихании воспалительной реакции.

Имеются свидетельства положительного влияния комбинаций препаратов, включающих церебролизин, на больных с тяжелыми формами лучевых поражений, глубокими распространенными лучевыми фиброзами, осложненными плекситами и невритами [12]. Однако механизм действия церебролизина на такие поздние хронические формы повреждений кожи и подлежащих тканей остается невыясненным.

Целью настоящей работы было исследование эффективности церебролизина при лечении вялотекущего раневого процесса с учетом изменений в окислительно-антиоксидантном гомеостазе.

**Материал и методы.** Опыты проведены на 30 морских свинок. Хронический раневой процесс вызывали однократным локальным рентгеновским облучением задней части бедра 24 морских свинок в дозе 60 Гр. Все животные были разделены на три группы. Первая группа (6 животных) – морские свинки с вялотекущим раневым процессом без лечения. Животным второй группы (6 шт.) для лечения раны применяли мазь «Метилурациловую» (препарат сравнения). Животным третьей группы (12 шт.) вводили церебролизин – препарат, содержащий биологически активные вещества, органические кислоты, аминокислоты, микроэлементы. Исследовали также интактных животных (6 шт.). Лечение начинали на 42–45-е сутки после об-

лучения (при появлении вялотекущей раны), и продолжалось оно 20 суток. Мазь наносили на всю поверхность раны ежедневно. Препарат вводили паравальнарно через день в объеме 0,5 мл из 3–4 точек по периметру очага на границе между поврежденной и здоровой тканью. Исследовали показатели ПОЛ и АОС в очаге и периферической крови на 21-е и 35-е сутки после начала лечения. О состоянии ПОЛ судили по содержанию в исследуемых образцах первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) [13] и промежуточных – тиобарбитуровой кислоты активных продуктов (ТБК-АП) [14, 15], о функционировании АОС – по активности в плазме и коже ключевых антиоксидантных ферментов – каталазы (Кат) [16] и супероксиддисмутазы (СОД) [17].

**Результаты и их обсуждение.** Во всех группах животных после облучения заметных отличий в развитии раневого процесса не было. На 2-е сутки после облучения отмечалась первичная гиперемия облученного очага, к 14–16-м суткам появлялась десквамация с вторичной гиперемией, к 26–30-м – формировался очаг повреждения, уплотненный, в большинстве случаев отмечалось изъязвление, в других – десквамация. Затем над изъязвлением появлялся струп, плотно покрывающий очаг, который через некоторое время изъязвлялся (рис. 1). Самопроизвольного заживления раны у животных первой группы не происходило.

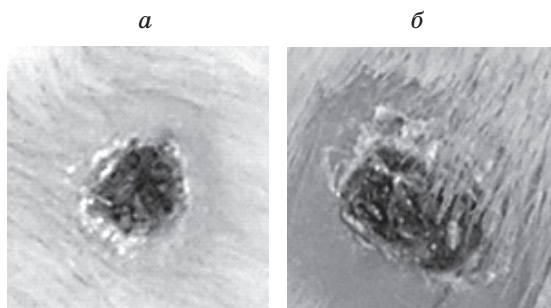


Рис. 1. Хроническая лучевая язва задней поверхности бедра морских свинок на 30-е (а) и 40-е (б) сутки после облучения

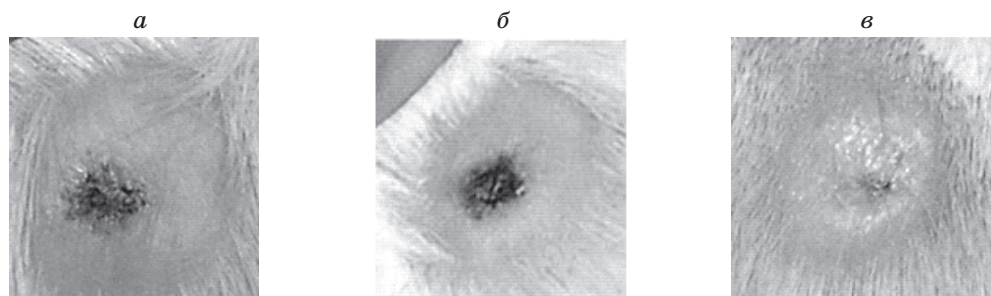


Рис. 2. Хроническая лучевая язва задней поверхности бедра морских свинок в динамике лечения мазью «Метилурациловая» на 7-е (а), 14-е (б) и 21-е (в) сутки

Во второй группе на 7-е сутки после начала лечения мазью «Метилурациловая» очаг оставался бледным или бледно-розовым, твердым, над изъязвлением формировался струп, эпителизации не наблюдалось (рис. 2). На 14-е сутки эпителизация имела место лишь у одного опытного животного, у всех остальных положительной динамики не отмечалось. На 21-е сутки эпителизация наблюдалась у всех животных, однако полная – лишь у половины морских свинок, при этом очаг оставался плотным, образовавшийся рубец легко травмировался и изъязвлялся.

В третьей группе животных при введении церебролизина на 7-е сутки формировался струп, у половины экспериментальных животных отмечалось усиление гиперемии в очаге и уменьшение его плотности (рис. 3). На 14-е сутки у 20 % животных отмечалась полная эпителизация очага, у 80 % эпителизации не наступало, но очаг размягчался, гиперемия усиливалась. К 21-м суткам у большинства животных (80 %) имела место полная эпителизация, очаг размягчался и рубцевался, гиперемия уменьшалась. К 35-м суткам положительная динамика в очаге наблюдалась у 90 % морских свинок.

Параллельное исследование процессов ПОЛ в раневом очаге экспериментальных животных первой группы (без лечения) показало, что окислительные процессы активизировались по сравнению с таковыми у интактных животных (рис. 4, а, б): содержание ДК увеличилось в 3,1 раза, ТБК-АП – в 4,6 раза; показатели АОС, напротив, снизились: активность СОД составила 90 %, Кат – 56 % относительно активности у интактных животных (рис. 4, в, г). В крови у животных первой группы содержание ДК было увеличено в 2,1 раза, ТБК-АП – в 8,8 раза. Активность СОД составила 87 %, Кат – 70 % относительно интактных морских свинок.

Таким образом, динамика изменений окислительно-антиоксидантных процессов в крови повторяет таковую в очаге. Это согласуется с литературными данными о роли продуктов ПОЛ и активности АОС в хрониче-

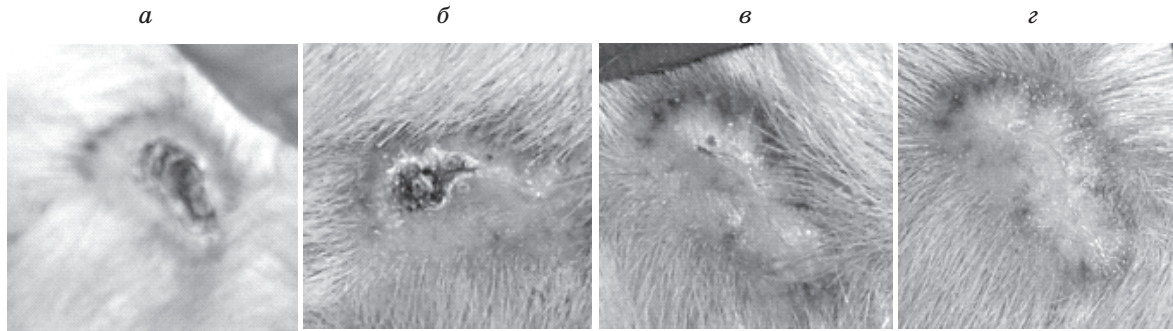


Рис. 3. Хроническая лучевая язва задней поверхности бедра морских свинок в динамике лечения церебролизином на 7-е (а), 14-е (б), 21-е (в) и 35-е (г) сутки

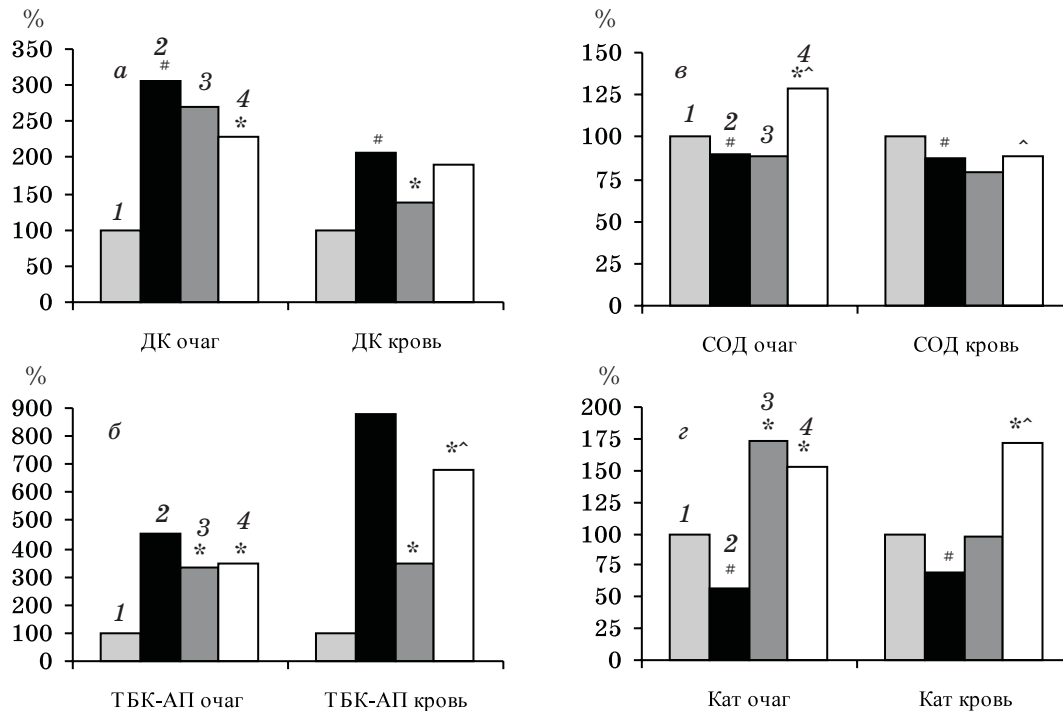


Рис. 4. Влияние церебролизина на содержание ДК (а), ТБК-АП (б) и активность СОД (в) и Кат (г) у морских свинок до и после лечения:

1 – интактные; 2 – до лечения; 3 – метилурацил; 4 – церебролизин;  $p \leq 0,05$ ; # достоверность различий по сравнению с интактными; \* по сравнению с группой до лечения и ^ с группой, получавшей метилурацил

ском раневом процессе, полученными в том числе и на других моделях [1, 2, 6].

Во второй группе животных (лечение мазью «Метилурациловая») в очаге уровень ДК не изменился, а ТБК-АП уменьшился по сравнению с группой животных без лечения. Активность СОД в очаге оставалась в пределах тех же значений, Кат – несколько увеличилась. В крови отмечалось уменьшение содержания ДК и ТБК-АП по сравнению с группой животных, которым лечение не проводилось. Активность СОД и Кат в крови не изменилась под влиянием проведенного лечения мазью «Метилурациловая» (рис. 4).

Таким образом, под влиянием мази «Метилурациловая» уменьшается активация ПОЛ и стабилизируется АОС.

В третьей группе животных (лечение церебролизином) на 21-е сутки в очаге отмечалось достоверное снижение ДК и ТБК-АП относительно такового в группе животных, не получавших лечения. На 35-е сутки эта закономерность сохранялась (рис. 5, а). Заслуживает внимания тот факт, что уровень ТБК-АП продолжает прогрессивно снижаться к 35-м суткам. Достоверных изменений в очаге в содержании продуктов ПОЛ по сравнению со второй группой не наблюдалось, однако обнаруживалось нарастание активности СОД и Кат при применении церебролизина в динамике заживления, особенно проявившееся на 35-е сутки после лечения (рис. 5, б). Сравнение с группой, получавшей мазь «Метилурациловая», также показало досто-

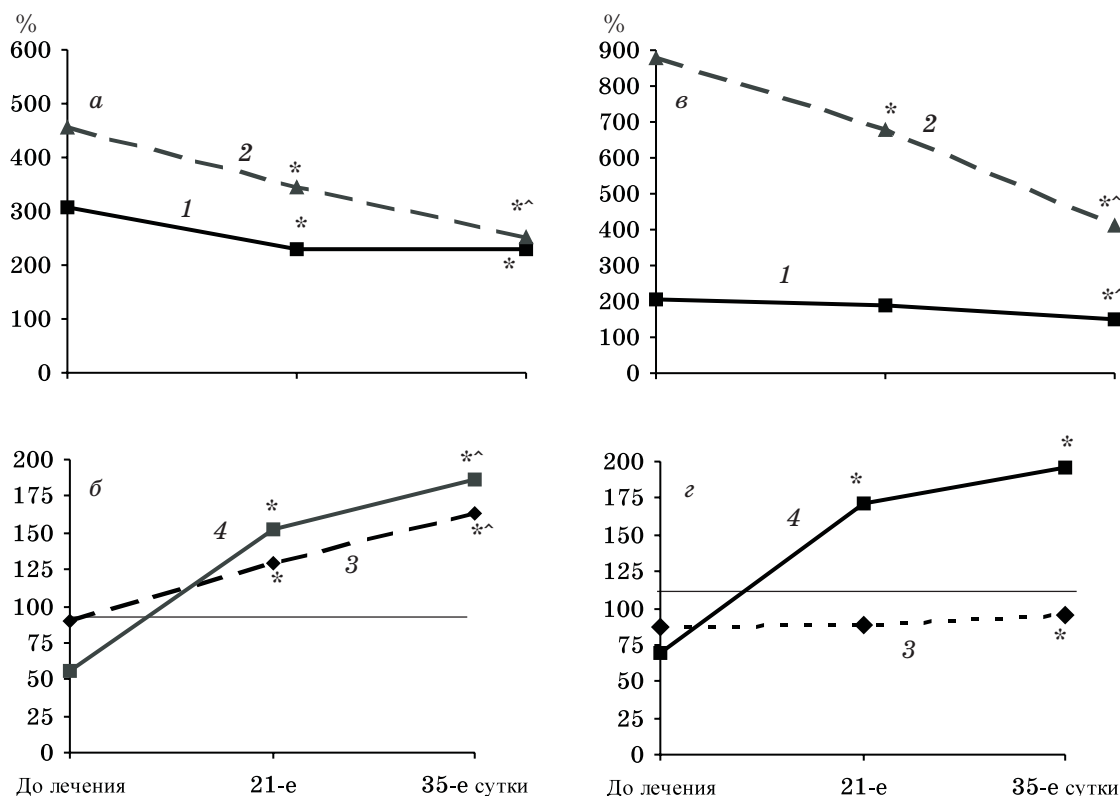


Рис. 5. Содержание продуктов ПОЛ в очаге (а) и крови (б) (1 – ДК, 2 – ТВК-АП) и активность антиоксидантных ферментов в очаге (в) и крови (г) (3 – СОД, 4 – Кат) у морских свинок в динамике лечения церебролизином;  $p \leq 0,05$ , \* достоверность различий по сравнению с группой до лечения; ^ по сравнению с 21-ми сутками

верное возрастание активности СОД на 46 % под влиянием церебролизина.

В крови на 21-е сутки уровень ДК не изменился, но отмечалось снижение содержания ТВК-АП. К 35-м суткам обнаруживалось более выраженное снижение продуктов ПОЛ, как первичных, так и вторичных (рис. 5, в). Вместе с тем содержание ТВК-АП продуктов было выше, чем при лечении мазью «Метилурациловая». Активность ферментов АОС, особенно Кат, возросла по сравнению с наблюдаемой при лечении мазью «Метилурациловая». Наблюдалось возрастание активности ферментов в крови в динамике заживления подобно изменениям в очаге (рис. 5, г).

Таким образом, под влиянием церебролизина в очаге и крови происходит нарастание активности ферментов АОС по сравнению с таковым у животных без лечения и леченных высокоэффективным ранозаживляющим препаратом – мазью «Метилурациловая».

Паравульнарное введение церебролизина показало достаточно высокий клинический ранозаживляющий эффект. Это выразилось

в более быстрой эпителизации и улучшенных свойствах рубцевания. Активация воспаления наблюдалась только при применении церебролизина, с этим, видимо, и связано некоторое увеличение продуктов ПОЛ в крови на 21-е сутки. Изменения в динамике заживления свидетельствуют о переходе процесса в стабильную фазу, о снижении катаболических процессов и постепенном преобладании анаболических. Ранозаживляющий эффект церебролизина подтверждается стабилизацией процессов ПОЛ и неуклонным возрастанием активности ферментов АОС.

#### Выводы

1. Церебролизин проявляет высокую эффективность при лечении вялотекущего раневого процесса: вызывает ускорение эпителизации, размягчение и рубцевание раневого очага. Эффективность церебролизина оказывается выше, чем препарата сравнения – мази «Метилурациловая».

2. Ранозаживляющий эффект церебролизина сопровождается стабилизацией процессов ПОЛ, активацией ферментов АОС как в очаге, так и в крови.

**Литература**

1. James T.J., Hughes M.A., Cherry G.W., Taylor R.P. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound Rep Reg.* 2003; 11: 172–176.
2. Wlaschek M., Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Rep Reg.* 2005; 13: 452–461.
3. Weiss S.J. Tissue destruction by neutrophils. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 365–376.
4. Campisi J. Replicative senescence: an old lives tale. *Cell* 1996; 84: 497–500.
5. Mendez M.V., Stanley A., Parker H.Y. et al. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J. Vasc. Surg.* 1998; 2: 876–883.
6. 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.
7. Meerson F.Z., Kagan V.E., Kozlov J.P. et al. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart. *Basic Res. Cardiol.* 1982; 77: 465–485.
8. Mitchell D.J., Peterson D.K. Oxidation of aldehydic products of lipid peroxidation by rat microsomal aldehyde dehydrogenase. *Arch. Biochem. and Biophys.* 1989; 269, 1: 11–17.
9. Wenk J., Foitzik A., Achterberg V. et al. Selective pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-derived induction of matrix-degrading MMP1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing concept. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116: 833–839.
10. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Под ред. Ю.А. Зозули. К.: Чернобыль-интеринформ, 1997. 420 с.
11. Harlan I.M., Levine L.D., Calahan K.S., Schwartz B.R. Glutathion redux cycle protects cultured endothelial cells against lysis by extracellularly generated hydrogen peroxide. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 706–714.
12. Звягинцева М.В., Звягинцева Т.В. Способ лечения лучевых повреждений, преимущественно лучевых фиброзов. *БИ* 1992; 4.
13. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов. *Лаб. дело* 1987; 5: 335–337.
14. Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии. *Лаб. дело* 1983; 3: 25–28.
15. Якушев В.С., Лифшиц Р.И. Влияние гистидина на содержание МДА в тканях при экспериментальном инфаркте миокарда. *Вопр. мед. химии* 1979; 22, 4: 476–478.
16. Методы определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16–19.
17. 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.

**ОКИСЛЯЮЩАЯ-АНТИОКСИДАНТНАЯ ГОМЕОСТАТИКА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ВЪЯЛОТЕКУЩЕГО РАНОВОГО ПРОЦЕССА ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ****І.В. Халін**

Показано, що при лікуванні в'ялотекучого ранового процесу ефективність церебралізіну вища, ніж мазі «Метилурацилова». Клінічне поліпшення супроводжується стабілізацією процесів ПОЛ і активацією ферментів антиоксидантної системи як у вогнищі, так і в крові.

**Ключові слова:** церебралізін, в'ялотекучий рановий процес, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

**OXIDATIVE-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS UNDER CEREBROLYSINE STIMULATION OF NON-HEALING WOUND IN EXPERIMENT****I.V. Khalin**

It is shown, that the efficiency of cerebrolysine is higher than unguentum methyluracili 10 % at treatment of non-healing wounds. Clinical improvement is accompanied by stabilization of lipid peroxidation processes and activation of antioxidant enzymes both in the focus and in blood.

**Key words:** cerebrolysine, non-healing wounds, lipid peroxidation, antioxidant system.

Поступила 19.02.07

## ИММУНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

*М.Э. Барина*

*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького*

Изучали функциональное состояние моноцитов доноров при инкубации с супернатантами нейтрофилов 14 больных с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей до и в динамике лечения. Показано, что одной из причин пролонгирования процесса заживления является нарушение иммуномодулирующей функции нейтрофилов. Восстановление регулирующего влияния нейтрофилов на межклеточные кооперации, реализующие воспалительно-репаративный процесс, способствует заживлению раневой поверхности.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, нейтрофилы, моноциты-макрофаги.

Одним из стратегических направлений современной хирургии и эндокринологии является разработка методов адекватной иммунокоррекции у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей (ГНП НК), определяющими высокую инвалидизацию и летальность у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1, 2]. Преследуемая цель ясна – это управление течением раневого процесса путем модуляции иммунологического статуса больного. Однако последний является многофакторной динамичной системой, вмешательство в которую требует выбора адекватных и доступных критериев диагностики исходного состояния. Одно из ключевых мест в определении характера течения раневого процесса занимают нейтрофилы, обеспечивающие реализацию первой линии антимикробной защиты и резистентности организма [3]. Выбор в качестве ключевого объекта исследования нейтрофилов позволяет интерпретировать причины изменения их функциональной активности, поскольку они являются мишенями действия многочисленных хемокинов [4], выделяемых иммунокомпетентными клетками, а также прогнозировать последствия этих нарушений [5]. Последнее связано с иммуномодулирующей активностью нейтрофилов, которые способны продуцировать широкий спектр цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления, определяющих специфику межклеточных коопераций, в частности активность моноцитов/макрофагов в зоне раневого процесса, детерминируя характер и сроки его реализации [6].

Целью данной работы явилась оценка иммунотропной активности нейтрофилов в отношении моноцитов/макрофагов в дина-

мике заживления раны при ГНП НК у больных СД 2-го типа.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения ГНП НК у 14 больных СД 2-го типа с нейропатической и смешанной формами синдрома диабетической стопы. Средний возраст обследованных –  $(62,3 \pm 6,5)$  года, длительность заболевания –  $(10,5 \pm 3,2)$  года. Консервативное лечение проводили с использованием общепринятых методов [1]. Заживление раневой поверхности у обследованных пациентов происходило в течение 18–24 дней.

Источником нейтрофилов служила периферическая кровь. Клетки выделяли путем центрифугирования (в течение 30 мин при 400 g) на градиенте двойной плотности фиколл-верографин (1,077 и 1,093). На границе между растворами образовывалось кольцо гранулоцитов. Взвесь нейтрофилов после отмывания разводили средой 199 до концентрации  $5 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл. Для получения активированных нейтрофилов в пробирку вносили взвесь частиц полистирольного латекса (диам. 1,5 мкм) из расчета  $10^8$  частиц на 1 мл суспензии нейтрофилов. Нейтрофилы инкубировали с латексом в течение 1 ч при  $37^\circ\text{C}$ , затем центрифугировали при  $25 \text{ c}^{-1}$  в течение 15 мин. Тестирование иммунотропной активности продуктов секреции нейтрофилов осуществляли на моноцитах, выделенных из периферической крови доноров и выполняющих роль клеток-мишеней. Моноцитостимулирующее или моноцитосупрессорное действие секреторных продуктов нейтрофилов оценивали по влиянию на фагоцитарную функцию. Моноциты крови доноров (здоровых людей) получали после центрифугирования на градиенте двойной плот-

ности фиколл-верографин из слоя между плазмой и верхним градиентом. Взвесы клеток в концентрации  $10^6$  на 1 мл инкубировали 1 ч при  $37^\circ\text{C}$  в планшете («Flow Lab»), на дне ячеек которого находились покровные стекла. Затем стекла с прилипшими к ним моноцитами отмывали от неприлипших клеток средой 199 и использовали для изучения фагоцитоза. В качестве тест-микроба использовали убитую культуру *Staphylococcus aureus* (штамм № 209). После инкубации клетки высушивали, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому-Гимзе. При анализе фагоцитоза рассчитывали процент фагоцитов (активность фагоцитоза) и число поглощенных частиц на 1 клетку (интенсивность фагоцитоза). Внутриклеточный кислородзависимый метаболизм моноцитов оценивали с помощью НСТ-теста [7]. В ячейки планшета, содержащие моноциты, добавляли 0,05 мл 0,2%-ного раствора НСТ в 0,1 мл фосфатного буфера. Смесь инкубировали 30 мин при  $37^\circ\text{C}$ , затем клетки фиксировали метанолом, окрашивали 0,1%-ным раствором сафронина в течение 5 мин и учитывали интенсивность спонтанной НСТ-восстанавливающей активности. Параллельно при постановке реакции в ячейку планшета вносили по 0,1 мл взвеси монодисперсного полистирольного латекса диам. 1,5 мкм (концентрация  $10^9$  частиц на 1 мл) для определения числа индуцированных НСТ-положительных клеток. Далее реакция выполнялась по описанному выше способу. Определяли процент НСТ-положительных клеток и учитывали интенсивность (I) реакции по формуле:  $I_{\text{НСТ}} = (A \times 3 + B \times 2 + C \times 1) / 100$ , где А, В и С – число клеток с отложением диформаза, соответственно превышающим размеры

ядра, занимающим более и менее 1/3 площади цитоплазмы.

Модулирующее влияние секреторных продуктов нейтрофилов на моноциты доноров оценивали с помощью индекса сдвига (ИС) – стимуляции или супрессии. ИС рассчитывали как отношение показателя функциональной активности мононуклеарных фагоцитов в присутствии супернатантов нейтрофилов к значению функциональной активности мононуклеарных фагоцитов, инкубированных в растворе Хенкса.  $ИС < 1,0$  свидетельствовал о супрессорной, а  $ИС > 1,0$  – о стимулирующей активности продуктов секреции нейтрофилов в отношении клеток-мишеней.

**Результаты.** Нейтрофилы крови здоровых лиц оказывали выраженный моноцитосупрессорный эффект. Рассчитанные индексы сдвига активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов, а также активности НСТ-реакции находились в пределах 0,66–0,76 (таблица). При использовании супернатанта активированных *in vitro* нейтрофилов наблюдали появление моноцитстимулирующего эффекта. Судя по ИС, активность и интенсивность фагоцитоза моноцитов возрастала пропорционально (примерно в 1,5 раза по сравнению с контролем, когда моноциты инкубировали с раствором Хенкса). Параллельно повышалась мощность респираторного взрыва, ИС достигал 1,6 раза по сравнению с контролем.

Секреторные продукты нейтрофилов, выделенных из крови больных до лечения, обладали моноцитосупрессорными свойствами. Индекс сдвига активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов при их инкубации с супернатантом нейтрофилов больных сни-

*Показатели иммуномодулирующей активности нейтрофилов у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей*

Показатель активности моноцитов доноров	Супернатанты нейтрофилов донора		Супернатанты нейтрофилов больных		
	неактивированные	активированные	до лечения	через 3–5 суток	через 10–14 суток
Активность фагоцитоза	0,73±0,04	1,54±0,06 $p_1 < 0,001$	0,891±0,046 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	1,351±0,050 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	0,913±0,036 $p_1 < 0,01$ $p_{2,4} < 0,001$ ; $p_3 > 0,05$
Интенсивность фагоцитоза, Ед	0,68±0,03	1,45±0,06 $p_1 < 0,001$	0,912±0,037 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	1,24±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	0,791±0,040 $p_1 < 0,001$ $p_{3,4} < 0,01$
Активность НСТ-реакции	0,59±0,03	1,61±0,04 $p_1 < 0,001$	0,853±0,048 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	1,12±0,05 $p_{1,3} < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,780±0,034 $p_{1,2,4} < 0,01$ $p_3 < 0,001$

*Примечание.*  $p_1$  – достоверность различий по сравнению с неактивированными нейтрофилами доноров;  $p_2$  – по сравнению с активированными нейтрофилами доноров;  $p_3$  – по сравнению с данными до лечения;  $p_4$  – по сравнению с предшествующим сроком.

жался соответственно на 42,1 и 37,1 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с таковым при инкубации моноцитов с активированными нейтрофилами доноров. Еще более выраженный ингибирующий эффект нейтрофилы оказывали на мощность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма моноцитов; ИС для НСТ-реакции находился в диапазоне 0,80–0,91. При этом мощность респираторного взрыва моноцитов под действием супернатанта нейтрофилов больных снижалась на 47 % по сравнению с таковой при инкубации моноцитов с активированными нейтрофилами доноров ( $p < 0,001$ ).

Через 3–5 суток после начала лечения проявлялась тенденция к восстановлению регулирующего влияния активированных нейтрофилов, выделенных из крови больных. Так, индекс сдвига превышал 1, что является свидетельством стимулирующего действия секреторных продуктов нейтрофилов. Но при сопоставлении с показателем для активированных нейтрофилов доноров оказалось, что активность и интенсивность фагоцитоза моноцитов у больных ниже на 12,3 и 14,5 % ( $p < 0,01$ ) соответственно. Более серьезные нарушения выявлены в отношении мощности респираторного взрыва моноцитов, поскольку активность НСТ-реакции, индуцированная нейтрофилами больных, была на 30,4 % ( $p < 0,01$ ) меньше, чем при инкубации моноцитов с супернатантами нейтрофилов доноров. Тем не менее можно констатировать, что проводимая терапия у данного контингента больных способствует восстановлению регулирующего влияния нейтрофилов на другие клетки-эффекторы в острой фазе воспаления.

Через 10–14 суток после начала лечения нейтрофилы крови больных оказывали ингибирующий эффект на фагоцитоз моноцитов (рассчитанный ИС  $< 1$  для всех изученных показателей фагоцитоза). Активность и интенсивность фагоцитоза моноцитов, а также мощность респираторного взрыва под влиянием нейтрофилов крови больных снижались по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (соответственно на 32,4; 36,3 и 30,3 %;  $p < 0,05$ ). Данный феномен, вероятно, отражает участие нейтрофилов в «переключении» функции моноцитов с фагоцитарной на регулируемую дальнейшее течение воспалительной реакции в ране.

**Обсуждение результатов.** Одним из условий реализации воспалительного процесса является закономерная смена клеточных популяций в зоне повреждения. Так, удаление микроорганизмов осуществляется вследствие нейтрофильной инфильтрации, которая должна смениться моноцитарно-макрофа-

гальной популяцией. Условием этого является изменение спектра продуцируемых медиаторов в зоне повреждения, и одним из наиболее важных источников этих регуляторов являются нейтрофилы [4]. Активация данных клеток сопровождается не только повышением их адгезивной, миграционной, фагоцитарной и бактерицидной активности, но и продукцией широкого спектра цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления. Однако помимо стимуляторов воспалительной реакции (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, простагландины, лейкотриены) нейтрофилы способны продуцировать и молекулы-модуляторы, к которым относятся ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ , МСР-1, липоксина [6]. Последние аутокринно ингибируют активность нейтрофилов и включают следующую волну инфильтрации – моноцитами-макрофагами, очищающими рану и регулирующими включение репаративных процессов в зоне повреждения.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных с ГНП НК имеет место дефект регуляции фагоцитарного звена иммунитета. Учитывая, что нейтрофилы являются мишенью регуляторных воздействий со стороны нервной, эндокринной систем, сосудистого эндотелия, клеток соединительной ткани и иммуноцитов, сложно ответить на вопрос, какие же факторы в первую очередь определяют развитие данного феномена. Однако нарушение функционального состояния нейтрофилов позволяет прогнозировать дальнейшее развитие событий. Следствием снижения активности нейтрофилов является как неэффективность бактерицидной защиты организма и пролонгирование микробной агрессии [2], так и отсутствие стимулирующего влияния их на моноциты/макрофаги с удлинением нейтрофильной фазы воспалительной инфильтрации и усилением деструкции тканей кожи [1]. Проведение терапевтических мероприятий у обследованных пациентов вело к частичному восстановлению иммуномодулирующей активности нейтрофилов.

#### Выводы

Продемонстрированные в работе возможности нейтрофилов как иммуномодулирующей клетки, регулирующей развитие общего и местного иммунитета, подтверждают целесообразность оценки функционального состояния нейтрофилов у больных с нарушением реализации раневого процесса. Одной из причин пролонгирования процесса заживления ран у больных с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей при СД является нарушение иммуномодулирующей функции нейтрофилов. Восстановление регулирующего влияния нейтрофилов на

другие клетки межклеточных коопераций, реализующих воспалительно-репаративный

процесс, способствует заживлению раневой поверхности.

### Литература

1. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001. 281 с.
2. Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в регуляции антимикробной резистентности. Вестник РАМН 2002; 3: 16–20.
3. Ефимов А.С., Скорбонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
4. Зинкин В.Ю., Годков М.А. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека. Клини. лаб. диагностика 2004; 8: 26–29.
5. Lobmann R., Schultz G., Lehnert H. Molecular fundamentals of wound healing in diabetic foot syndrome. Med. Klin. 2003; 98: 292–301.
6. Ramsey S.D., Newton K., Blough D. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 382–387.
7. Sweitzer S.M. What is the future of diabetic wound care? Diab. Educ. 2006; 32: 197–210.

### ІМУНОТРОПНА АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

*М.Е. Барінова*

Вивчали функціональний стан моноцитів донорів під час інкубації з супернатантами нейтрофілів 14 хворих на ЦД з гнійно-некротичним ураженням нижніх кінцівок до та в динаміці лікування. Показано, що однією з причин пролонгування процесу загоєння є порушення імуномодулюючої функції нейтрофілів. Відновлення регулюючого впливу нейтрофілів на міжклітинні кооперації, що реалізують запально-репаративний процес, сприяє загоєнню ранової поверхні.

**Ключові слова:** *діабетична стопа, нейтрофіли, моноцити-макрофаги.*

### NEUTROPHILS IMMUNOTROPIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPE IN WOUND HEALING DYNAMIC

*М.Е. Barinova*

The functional state of monocytes cultured with supernatants of neutrophils in 14 patients with diabetic foot syndrome was established. It was shown that one of the reason of wound healing prolongation is altering of neutrophils immunomodulating function. Restoration of neutrophils regulatory effects on intercellular cooperation which realizes the inflammatory-reparative process accompanies wound healing.

**Key words:** *diabetic foot, neutrophils, monocytes-macrophages.*

*Поступила 22.01.07*

## ВЛИЯНИЕ ЛОЗАРТАНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПЕРТИРЕОИДНОЙ ПОЧКИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.Н. Запорожан, С.И. Доломатов*

*Одесский государственный медицинский университет  
Научно-исследовательский институт  
регенеративной и репродуктивной биомедицины, г. Одесса*

В эксперименте на белых крысах с гипертиреоидной почкой установлено, что назначение лозартана увеличивает клиренс креатинина, снижает почечные потери протеинов, осмотически активных веществ и жидкости, а также усиливает почечный клиренс нитритов, устраняя симптомы, характерные для гипертиреоидной почки.

**Ключевые слова:** гипертиреоидная почка, крысы, лозартан.

Тироксин оказывает прямое влияние на состояние окислительно-восстановительных процессов в митохондриях [1]. Имеются сведения о том, что повышение уровней тиреоидных гормонов в плазме крови сопровождается интенсификацией обмена белков, углеводов и липидов на фоне активации перекисного окисления липидов, белков и усиления глюконеогенеза [2]. Тиреоидные гормоны регулируют проницаемость для одновалентных катионов плазматической мембраны клеток [3], включая нефроциты проксимального сегмента нефрона [4], влияя на работу натрий-калийтранспортирующей АТФазы [5]. В то же время повышение уровня тиреоидных гормонов в плазме крови сопровождается усилением активности ренина плазмы крови, увеличением концентрации ангиотензиногена в крови и приростом экспрессии рецепторов к ангиотензину II в печени, почках и сердце [6]. Ангиотензин II является одним из основных гуморальных факторов, регулирующих перестройку деятельности почек в условиях гипертиреоидного статуса организма, а блокаторы ангиотензин-I-конвертирующего фермента и АТ1-рецепторов ангиотензина II способствуют нормализации показателей функции почек у гипертиреоидных крыс [7, 8]. Таким образом, ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в патогенезе гипертиреоидной почки. Вместе с тем ее значение в адаптации почек к гипертиреоидному статусу организма требует более глубокого изучения.

**Материал и методы.** Исследования выполнены на 20 беспородных белых крысах-самцах массой тела 100–125 г. За трое суток до введения гормонов животных переводили на гипонатриевую диету. Гипертиреоидное состояние организма моделировали внутрижелудочным введением тироксина

производства «Берлин Хеми» (ФРГ) в количестве 50 мкг на 100 г массы тела в составе 1%-ного крахмального геля в течение суток ежедневно на протяжении 5 суток с интервалом в 24 часа. Животным контрольной группы (n=20) вводили гель, не содержащий тироксин. Сразу после окончания введения гормона и за 24 часа до водной нагрузки крыс подопытной группы произвольно разделили на две подгруппы (по 10 крыс в каждой) и одну из них поили водой, вторую – раствором лозартана. Концентрация лозартана составляла 10 мг/л. Деятельность почек исследовали в условиях 5%-ной водной нагрузки в соответствии с методикой [9]. Мочу собирали в течение двух часов. Выведение животных из эксперимента путем декапитации осуществляли под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 15 мин при 50 с<sup>-1</sup>. В моче и плазме крови определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию креатинина определяли фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Концентрацию нитритов и нитратов измеряли фотометрическим методом с использованием реактива Грисса на СФ-46 в соответствии с методикой [10] в нашей модификации. Концентрацию белка мочи регистрировали фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46. Показатели функционального состояния почек животных вычисляли согласно методам [11, 12]. Выделение почками исследуемых веществ рассчитывали на 1 мл фильтрата. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента в соответствии с общепринятой методикой.

**Результаты.** Назначение крысам тироксина в сочетании с лозартаном в условиях водной нагрузки привело к умеренному снижению объема диуреза в отличие от крыс, получавших только тироксин (таблица). Установлено, что в обеих группах гипертиреоидных животных концентрация белка в моче достоверно превышала аналогичный показатель в контрольной группе. Под влиянием тироксина происходило отчетливое увеличение концентрации нитратов в моче. Между тем комбинированное влияние тироксина и лозартана сопровождалось приростом содержания нитритов в моче и уменьшением концентрации нитратов. Величина осмоляльности мочи при сочетанном поступлении в организм тироксина и лозартана несколько выше, чем в двух других группах.

Использование клиренс-методов для расчета стандартизированных на единицу объ-

ема фильтрата величин экскреций веществ позволило более точно оценить состояние их почечного транспорта [11, 12]. Отметим, что у крыс, получавших только тироксин, регистрируется существенное уменьшение значений клиренса креатинина, а наиболее высокий уровень данного параметра выявлен у гипертиреоидных крыс, которых опаивали раствором лозартана. В условиях гипертиреоза наблюдается заметное уменьшение экскреции нитритов в расчете на 1 мл фильтрата по сравнению как с интактными животными, так и с животными, получавшими тироксин и лозартан. Выделение почками нитратов, белка и осмотически активных веществ (ОАВ) в расчете на 1 мл фильтрата у крыс, получавших только тироксин, существенно выше, чем у крыс других групп.

Биохимический анализ образцов плазмы крови показал, что гипертиреоидное состоя-

*Показатели функционального состояния почек белых крыс в условиях введения экзогенного тироксина и комбинированного назначения тироксина и лозартана ( $M \pm t$ )*

Показатель	Контроль (n=20)	Гипертиреоз (n=10)	Гипертиреоз + лозартан (n=10)
Диурез, мл/ч на 100 г	2,1±0,1	1,8±0,2	1,6±0,2; $p_1 < 0,05$
Клиренс креатинина, мкл/мин	534,0±18,0	317,0±21,0	904,0±37,0 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Нитриты мочи, мкмоль/л	2,4±0,3	1,3±0,3	3,9±0,4 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Нитраты мочи, мкмоль/л	27,20±0,98	37,3±2,4	19,2±3,9 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Белок мочи, мг/л	18,0±1,0	79,0±6,0	61,0±7,0 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	103,0±2,0	115,0±9,0	149,0±11,0 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Экскреция нитритов, мкмоль/мл фильтрата	(1,54±0,17)×10 <sup>-4</sup>	(1,05±0,09)×10 <sup>-4</sup>	(1,49±0,15)×10 <sup>-4</sup> $p_2 < 0,05$
Экскреция нитратов, мкмоль/мл фильтрата	(1,43±0,16)×10 <sup>-3</sup>	(2,4±0,38)×10 <sup>-3</sup>	(0,82±0,23)×10 <sup>-3</sup> $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,01$
Экскреция белка, мг/мл фильтрата	(1,6±0,1)×10 <sup>-3</sup>	(5,4±0,3)×10 <sup>-3</sup>	(2,1±0,2)×10 <sup>-3</sup> $p_2 < 0,01$
Экскреция ОАВ, мосмоль/мл фильтрата	(5,7±0,1)×10 <sup>-3</sup>	(7,3±0,2)×10 <sup>-3</sup>	(4,2±0,4)×10 <sup>-3</sup> $p_2 < 0,05$
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	299,0±1,0	300,0±2,0	300,0±2,0
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	68,0±1,0	91,0±8,0	53,0±3,0 $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,01$
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,9±0,4	7,3±0,9	3,3±0,2; $p_2 < 0,01$
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,3±0,6	7,0±0,8	8,9±0,9

*Примечания:* 1. ОАВ – осмотически активные вещества.

2.  $p_1$  – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными;  $p_2$  – в сравнении с гипертиреоидными животными.

ние организма сопровождается достоверным повышением концентрации креатинина и нитритов, в то время как опаявание гипертиреоидных животных раствором лозартана вызывает понижение содержания креатинина и нитритов в плазме крови на фоне незначительных изменений концентрации нитратов.

**Обсуждение результатов.** Темпы канальцевого транспорта ОАВ находятся в тесной зависимости от состояния энергетического обмена в эпителии нефрона [13]. Энергозависимая реабсорбция натрия нефроцитами является движущей силой в регуляции переноса минеральных и органических осмолитов по всей оси нефрона [14]. Чувствительность нефроцитов проксимального отдела нефрона к блокаторам энергетического обмена выше, чем в других тканях [15], а ингибирование энергозависимого транспорта ионов в проксимальном сегменте нефрона сопровождается уменьшением скорости клубочковой фильтрации и повышением выделения почками жидкости и ОАВ [15, 16]. В таком случае логично предположить, что наблюдаемые изменения функции почек гипертиреоидных животных обусловлены прямым влиянием тиреоидных гормонов на энергозависимые транспортные механизмы в канальцевом эпителии. Однако, согласно нашим результатам, динамика показателей клиренса креатинина, а также стандартизированной экскреции белка и ОАВ у животных, получавших только тироксин и тироксин + лозартан, подтверждает важную роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в перестройке ренальных функций в условиях гипертиреоидного статуса организма. Уменьшение величины стандартизированной экскреции ОАВ и объема диуреза под влиянием лозартана у гипертиреоидных животных на первый взгляд представляется неожиданным, поскольку ангиотензин II обладает мощным стимулирующим действием на проксимальную реабсорбцию основного осмолита внеклеточной жидкости организма – натрия и воды. Между тем, если принять во внимание результаты исследований дозозависимого влияния люминальной (внутриканальцевой) концентрации ангиотензина II на состояние реабсорбции основных минеральных осмолитов внеклеточной жидкости организма и проницаемость плазматической мембраны канальцевого эпителия [17], то возникающие противоречия могут быть устранены. По данным клинических наблюдений, у пациентов с гипертиреозом имеют место достоверный прирост экскреции с мочой белков плазмы крови и незначительные изменения со стороны ионорегулирующей

функции почек [18]. Авторы [17, 18] высказывают мнение о том, что выявленные признаки усиления выделения почками белка у пациентов с гипертиреозом следует рассматривать как признаки патологических изменений нефрона на уровне клубочка и канальцевого отдела. Нельзя исключать, что протеинурия, регистрируемая у гипертиреоидных животных, является дополнительным фактором, обеспечивающим устойчивый повышенный уровень активности локальной внутривисочечной РАС [19]. Установлено, что длительное совместное введение крысам лозартана и тироксина предотвращает повышение кровяного давления и гипертрофию почки [20], а также повышает скорость клубочковой фильтрации и нормализует параметры ионорегулирующей функции почек [8] у них в отличие от крыс, получавших только тироксин. Возможно, ренопротекторное действие препарата не связано с его антигипертензивным эффектом [19, 21]. По данным клинических наблюдений, позитивные ренальные эффекты лозартана, по-видимому, напрямую не связаны с влиянием препарата на показатели системной гемодинамики [22]. Результаты наших исследований позволяют утверждать, что назначение блокатора АТ1-рецепторов ангиотензина II гипертиреоидным животным обуславливает повышение скорости клубочковой фильтрации, снижение почечных потерь протеинов, ОАВ и жидкости.

Следует также отметить некоторые особенности почечного транспорта неорганических нитратов и нитритов в условиях экспериментального гипертиреоза. Введение только тироксина существенно повышает концентрации нитритов в плазме крови и нитратов в моче. В литературе имеются единичные сообщения об увеличении уровня нитритов в плазме крови крыс при длительном введении тироксина [23]. Скорее всего, это следует рассматривать как признак стимуляции синтеза оксида азота в организме гипертиреоидных животных [24, 25]. В то же время у гипертиреоидных животных величина концентрации нитритов в моче и значения стандартизированной экскреции нитритов несколько ниже, чем у интактных. Можно предположить, что более высокие концентрации нитритов в плазме крови животных, получавших только тироксин, обусловлены повышением роли нитритредуктазного пути синтеза NO в условиях гипертиреоидного статуса организма [26]. Понижение показателей стандартизированной экскреции нитритов при гипертиреоидном статусе организма является косвенным подтверждением роли почек в регуляции содержания нитрит-

анионов во внеклеточной жидкости организма [27]. Назначение лозартана гипертиреозидным крысам уменьшает концентрацию нитритов в плазме крови и усиливает их выделение почками. Полученные данные также позволяют выдвинуть предположение о значимой роли эндогенных нитритов в патогенезе ренальных дисфункций при экспериментальном гипертиреозе.

### Литература

1. Carreras M.C., Peralta J.G., Converso D.P. et al. Modulation of liver mitochondrial NOS is implicated in thyroid-dependent regulation of O(2) uptake. *Am. J. Physiol.* 2001; 281, 6: 2282–88.
2. Moller N., Nielsen S., Nyholm B. et al. Glucose turnover, fuel oxidation and forearm substrate exchange in patients with thyrotoxicosis before and after medical treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1996; 44, 4: 453–459.
3. Doohan M.M., Gray D.F., Hool L.C. et al. Thyroid status and regulation of intracellular sodium in rabbit heart. *Am. J. Physiol.* 1997; 272, 4: 1589–97.
4. Capasso G., de Tommaso G., Pica A. et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner. Electrolyte Metab.* 1999; 25, 1–2: 56–64.
5. DeRiva C., Chen S., Virgili F., Frigato F. Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase activity and ouabain binding sites in erythrocytes in hyperthyroidism before and after treatment. *J. Endocrinol. Invest.* 1992; 15, 5: 363–367.
6. Marchant C., Brown L., Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22, 3: 449–455.
7. Garcia del Rio C., Moreno M.R., Osuna A. et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. *Eur. J. Endocrinol.* 1997; 136, 6: 656–660.
8. Garcia-Estan J., Atucha N.M., Quesada T., Vargas F. Involvement of renin-angiotensin system in the reduced pressure natriuresis response of hyperthyroid rats. *Am. J. Physiol.* 1995; 268, 5: 897–901.
9. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Алтайск. кн. изд-во, 1972. 199 с.
10. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин. и лаб. диагностика* 1994; 6: 19–20.
11. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчеты. Л.: Наука, 1974. 68 с.
12. Шюк О. Функциональное исследование почек. Прага: Авиценум, 1981. 463 с.
13. Therien A.G., Blostein R. Mechanisms of sodium pump regulation. *Am. J. Physiol.* 2000; 279, 3: 541–566.
14. Dmitrieva N.I., Cai Q., Burg M.B. Cells adapted to high NaCl have many DNA breaks and impaired DNA repair both in cell culture and in vivo. *PNAS* 2004; 101, 8: 2317–22.
15. Пахмурный Б.А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1969. 29 с.
16. Пахмурный Б.А. Сравнительный анализ действия сердечных гликозидов на функцию сердца и почек крыс. *Фармакол. и токсикол.* 1965; 3: 362–364.
17. Du Z., Ferguson W., Wang T. Role of PKC and calcium in modulation of effects of angiotensin II on sodium transport in proximal tubule. *Am. J. Physiol.* 2003; 284, 4: 688–692.
18. Ford H.C., Lim W.C., Chisnall W.N., Pearce J.M. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1989; 30, 3: 293–301.
19. Wolf G., Schroeder R., Ziyadeh F.N., Stahl R.A. Albumin up-regulates the type II transforming growth factor-beta receptor in cultured proximal tubular cells. *Kidney International* 2004; 6, 5: 1849–58.
20. Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y. et al. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. *J. Endocrinol.* 1998; 159, 1: 9–14.
21. Iino Y., Hayashi M., Kawamura T. et al. Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2003; 7, 3: 221–230.
22. Woo K.T., Lau Y.K., Chan C.M., Wong K.S. ATRA therapy restores normal renal function and renal reserve and prevents renal failure. *Ann. Acad. Med. Singapore* 2005; 34, 1: 52–59.
23. Rodriguez-Gomez I., Sainz J., Wangenstein R. et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003; 42: 220–225.
24. Zou A.-P., Cowley A.W. Nitric oxide in renal cortex and medulla. an in vivo microdialysis study. *Hypertension* 1997; 29: 194–198.
25. Honda H., Iwata T., Mochizuki T., Kogo H. A fluctuation in adrenoceptor- and muscarinic receptor-mediated blood pressure responses in acute hyperthyroid rats. *Vascul. Pharmacol.* 2003; 40, 1: 1–6.
26. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков. *Вопр. мед. химии* 1994; 40, 6: 31–35.
27. Godfrey M., Majid D.S. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 1998; 275, 1: 68–73.

### Выводы

Установлено, что назначение лозартана крысам с экспериментальным гипертиреозом увеличивает клиренс креатинина, снижает почечные потери протеинов, осмотически активных веществ и жидкости, а также усиливает почечный клиренс нитритов, устраняя симптомы, характерные для гипертиреозидной почки.

**ВПЛИВ ЛОЗАРТАНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПЕРТИРЕОЇДНОЇ НИРКИ:  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ*****В.М. Запорожан, С.І. Доломатов***

В експерименті на білих щурах з гіпертиреοїдною ниркою встановлено, що призначення лозартану збільшує кліренс креатиніну, знижує ниркові втрати протеїнів, осмотично активних речовин і рідини, а також посилює нирковий кліренс нітритів, ліквідуючи симптоми, характерні для гіпертиреοїдної нирки.

***Ключові слова:*** гіпертиреοїдна нирка, щури, лозартан.

**INFLUENCE OF LOSARTAN ON FUNCTIONAL CONDITION OF HYPERTHYROID KIDNEY:  
EXPERIMENTAL RESEARCHES*****V.N. Zaporozh, S.I. Dolomatov***

It was established, that setting of losartan increases creatinine's clirens. It was decreases renal loses of proteins, osmotically active substanses and liquid. It also increase renal clirens of nitrites, removes symptoms of hyperthyreosive kidney in experiments on white rats with hyperthyreosive kidney.

***Key words:*** hyperthyreosive kidney, rats, losartan.

*Поступила 26.12.06*

## ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ

*В.А. Волковой*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Изучали эмбриотоксическое действие антиаритмического комплекса БАВ из чины посевной, который вводили животным в максимальной, промежуточной и эффективной дозах. Об эмбриотоксическом действии комплекса судили по количеству желтых тел в яичниках, пред- и постимплантационной гибели плодов, общей эмбриональной смертности. Сделан вывод об отсутствии эмбриотоксического действия исследуемого комплекса как в перинатальном, так и в постнатальном периоде.

**Ключевые слова:** комплекс из чины посевной, эмбриотоксическое действие, репродуктивная функция, беременность, эмбрион.

Поиск и фармакологическое изучение новых химических и растительных комплексов биологически активных веществ (БАВ), которые проявляют антиаритмическое действие, остается одной из основных проблем современной фармакологии и медицины. В настоящее время преимущество отдается комплексам БАВ из трав как наименее токсичным продуктам, которые могут проявлять поливалентный характер действия, а это очень важно при предупреждении приступа аритмии. На кафедре фармакогнозии Национального фармацевтического университета было изучено и доказано, что цветущая трава различных видов чины посевной содержит разное количество природных соединений (флавоноиды, кумарины, сапонины, производные оксикоричной кислоты), которые проявляют биологическую активность [1, 2]. Наиболее богаты фенольными соединениями чина посевная, луговая и золотистая. Наибольший интерес представляет чина посевная, из которой выделено 29 ранее не описанных в литературе веществ. Экспериментально было установлено наличие антиаритмической активности у комплекса БАВ из чины посевной, что явилось основанием для его дальнейшего изучения [3–5].

Целью данного исследования явилось изучение эмбриотоксического действия комплекса БАВ из чины посевной.

**Материал и методы.** Опыты по изучению эмбриотоксического действия комплекса БАВ из чины посевной (условное название латифен) проводили на 45 белых половозрелых крысах согласно методическим указаниям по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ [6]. У самок крыс, содержащихся отдельно от самцов, макроскопически определяли одну из

фаз течки – эструс. Вечером к отобраннным самцам подсаживали виргинных самок в количестве две самки на одного самца. На следующий день утром у самок исследовали взятый из влагалища мазок. День обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке у крыс считали первым днем беременности. Беременные крысы были распределены на две группы по 15 животных в каждой. Контрольную группу составили 15 крыс.

Беременным самкам опытных групп латифен вводили перорально один раз в сутки, в одно и то же время по следующей схеме: с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 16-го по 19-й день беременности. Латифен с 6-го по 16-й день вводили в трех дозах: высшей, минимальной и промежуточной, в остальные сроки – в высшей дозе. В качестве высшей использовали максимальную дозу, при которой не отмечали гибели самок и развития видимых признаков интоксикации – 400 мг/кг, минимальной – 40 мг/кг, промежуточной – 200 мг/кг. Контролем служили животные, которым вводили в этих же дозах и в эти же сроки беременности воду (параллельный контроль). Полученные данные по эмбриональному материалу сравнивали с данными параллельного контроля (суммированные данные по всем предыдущим параллельным контролям). Выведение животных из эксперимента проводили на 20-й день беременности эвтаназией. Об эмбриотоксическом действии латифена судили на основании подсчета у животных подопытных и контрольной групп количества желтых тел в яичниках, пред- и постимплантационной гибели плодов, общей эмбриональной смертности, внешних аномалий развития эмбрионов, числа живых и мертвых плодов, а также комплексного макроскопического исследования

внутренних органов и скелетной системы плодов. При определении пред- и постимплантационной гибели эмбрионов регистрировали количество плодовместилищ, число мертвых и резорбированных плодов. Плоды взвешивали, измеряли краниокаудальный размер (после фиксации), осматривали макроскопически с целью обнаружения видимых аномалий развития кожных покровов, лицевого и мозгового черепа, конечностей. Всего по всем группам было исследовано 2867 эмбрионов. После визуального осмотра часть плодов (2000) фиксировали в 96%-ном этаноле для исследования скелетной системы, часть (867) – в жидкости Боуэна для исследования внутренних органов [7]. Состояние внутренних органов эмбрионов оценивали по методу Вильсона – на параллельных разрезах головы и туловища, сделанных бритвой от руки. Для оценки состояния скелетной системы эмбрионов готовили тотальные препараты, окрашенные ализарином – костную ткань и альциановым голубым – костную и хрящевую ткань. Изменения в закладках костей, наблюдаемых в окрашенных препаратах, классифицировали с использованием данных А.М. Котина и В.С. Репина [8, 9]. Исследования эмбрионального материала проводили на стереоскопическом микроскопе МБС-1.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием метода Стьюдента, в некоторых случаях – критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. За единицу на-

блюдения принимали помет (количество крысят).

На следующем этапе изучения эмбриотоксического действия препарата выявляли нарушения эмбрионального развития, проявляющиеся только в постнатальном периоде жизни. Эксперименты проведены на белых беспородных беременных крысах массой 190–200 г. Животные были разделены на три группы – по 15 в каждой. С 7-го дня и до конца беременности 1-я группа крыс получала латифен в дозе 400 мг/кг, 2-я – в дозе 40 мг/кг и 3-я контрольная группа – изотонический раствор хлорида натрия.

Во время введения препарата поведение и общее состояние беременных самок не отличалось от такового контрольных животных. За три дня до родов крыс рассадил по одной в клетку. Количество родившихся крысят от самок, получавших препарат, и контрольных было практически одинаково [10]. Далее в каждом помете оставили по 8 новорожденных (4 самки и 4 самца) и наблюдали за их развитием в течение 4–8 недель, учитывая сроки возникновения сенсорно-двигательных рефлексов, эмоционального поведения, координации движения, обучаемости и памяти.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты опытов по изучению эмбриолетального действия латифена на крысах приведены в табл. 1. Как следует из данных табл. 1, латифен не обладает эмбриолетальным действием. Об этом свидетельствует отсутствие

Таблица 1. Результаты эмбриотоксического действия латифена на беременных самок крыс разных групп (n=20)

Показатель	Интактные крысы (параллельный контроль)	Крысы, которым вводили латифен в период беременности, дней, в дозе, мг/кг				
		1–6-й	6–16-й		16–19-й	
		200	40	200	400	400
Число желтых тел на одну самку	10,70±0,30	11,26±0,33	10,86±0,10	10,42±0,27	11,00±0,36	11,19±0,24
Мест имплантации	9,76±0,20	10,11±0,15	9,69±0,11	10,00±0,21	9,96±0,29	10,60±0,51
Мест резорбции	0,30	0,50	0,80	0,35	0,50	0,80
Плодов	9,31±0,23	9,50±0,24	9,30±0,15	9,72±0,20	8,95±0,31	9,70±0,24
Масса плодов, г	21,89±2,30	23,98±0,40	25,40±0,75	25,64±1,86	22,01±0,65	24,40±1,10
Масса плаценты, г	5,40±0,32	5,25±0,16	5,80±0,26	5,90±0,10	5,40±0,12	5,80±0,11
Погибших яйцеклеток	0,76	0,88	0,60	0,65	0,91	0,63
Общая эмбриональная смертность, %	10,20	13,01	10,15	10,09	11,05	11,12
Предимплантационная гибель, %	8,02	9,01	7,60	8,17	8,90	7,81

Примечание.  $p > 0,05$  в сравнении с исходными данными.

достоверной разницы у животных всех групп в количестве и массе плодов погибших яйцеклеток, общей эмбриональной смертности, пред- и постимплантационной гибели плодов.

Макроскопический осмотр плодов во всех группах не выявил аномалий развития черепа, конечностей и кожных покровов. Состояние внутренних органов эмбрионального материала крыс, которым вводили латифен, и крыс параллельного контроля изучали на девяти параллельных разрезах туловища и головы. Краниокаудальный размер плодов, количественное соотношение полов эмбрионов в каждой группе представлены в табл. 2. Результаты исследований показали, что внутренние кровоизлияния, расширения просве-

нарушений в развитии костей и темпах оссификации. Признаков замедления центров оссификации в грудине, крестцовом отделе позвоночного столба не отмечалось, а снижение краниокаудального размера не превышало максимальный уровень контроля.

Таким образом, процент перинатальной смертности и прибавка массы тела в постнатальном периоде развития крысят существенно не отличались от соответствующих данных в контроле, а некоторые показатели крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина), определенные у четырех- и восьминедельных крысят, подвергавшихся воздействию латифена внутриутробно, достоверно не отличались от таковых

Таблица 2. Краниокаудальный размер и количественное соотношение полов эмбрионов белых крыс ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль параллельный	Крысы, которым вводили латифен в дозе, мг/кг, в сроки, дней				
		400			200	
		1-6-й	6-16-й	16-19-й	6-16-й	16-19-й
Краниокаудальный размер плода, см	3,00±0,11	2,90±0,07	3,11±0,08	3,18±0,10	3,23±0,12	2,95±0,06
Количество просмотренных эмбрионов	86,00±0,42	63,00±0,04	64,00±0,21	66,00±0,33	67,00±0,11	60,00±0,04
Количество самок	36,00±0,15	32,00±0,20	36,00±0,09	41,00±0,12	35,00±0,17	28,00±0,08
Количество самцов	50,00±0,63	31,00±0,02	28,00±0,18	25,00±0,09	32,00±0,08	32,00±0,13

Примечания: 1. Контроль обобщенный – (3,10±0,06) см.  
2.  $p > 0,05$  в сравнении с параллельным контролем.

та желудочков головного мозга, гидронефроз, а также краниокаудальный размер плодов разных подопытных групп не отличались от аналогичных показателей в контроле.

Исследование костей черепа, скелета верхних и нижних конечностей не выявило

у контрольных животных. Полученные данные позволяют сделать вывод об отсутствии тератогенных и эмбриотоксических свойств латифена в дозах 40, 200 и 400 мг/кг как в перинатальном, так и постнатальном периоде развития.

### Литература

1. Ковалев В.Н., Шестко И.Э., Конкина И.А. Фитохимическое изучение биологически активных комплексов околоплодника гречихи и травы чины посевной: Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. Всесоюзн. научн.-техн. конф. Харьков, 1990: 15.
2. Ковалев В.Н., Шестко И.Э., Карпенко В.А. Флавоноиды *Lathyrus sativus*. Химия природных соединений 1991; 3: 424–425.
3. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Медицина, 2000. 352 с.
4. Лакшина Н.А., Тяньшина Н.В., Арзамасцев В.В. Особенности фармакологического и токсического действия антиаритмических препаратов на моделях патологических состояний: Тез. докл. V Рос. нац. конгресса, 21–25 апреля 1998 г., г. Москва. М., 1998: 583.
5. Laurence D.R., Bennet P.N., Brown M.J. Pharmacology, 8-ed., 1997: 519–534.
6. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. М., 1988. 24 с.
7. Дубинин Н.П., Алтухов Ю.П. Генетические аспекты проблемы человек и биосфера. Генетические последствия загрязнения окружающей среды. Под ред. Н.П. Дубинина. М., 1980; Вып. 3: 6–10.
8. Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимов И.М. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1970; 59, 10: 89–100.

9. *Shibasan F., Vasuda M.* Anomalies observed in fetal mouse skeletons stained with alizarin blue and alizarin red S. *Teratology* 1980; 22, 1: 14.

10. *Hurt H., Brodskyj N.L., Roth H., Maltud E., Giannetta J.M.* School performance of children with gestation cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology* 2005; 27 (2): 203–211 (69 refs.).

#### ЕМБРІОТОКСИЧНА ДІЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

***V.A. Volkovoy***

Вивчали ембріотоксичну дію антиаритмічного комплексу БАР з чини посівної, який вводили тваринам у максимальній, проміжній та ефективній дозах. Про ембріотоксичну дію судили виходячи з жовтих тіл в яєчниках, зовнішніх аномалій розвитку ембріонів, перед- та післяімплантарної загибелі плодів, загальної ембріональної смертності. Зроблено висновок про відсутність ембріотоксичної дії комплексу як в перинатальному, так і в постнатальному періоді.

**Ключові слова:** комплекс з чини посівної, ембріотоксична дія, репродуктивна функція, вагітність, ембріон.

#### EMBRYOTOXICITY ACTION OF COMPLEX OF BIOLOGY ACTIVE SUBSTANCES FROM LATHYRUS SATIVUS

***V.A. Volkovoy***

It was studied embryotoxicity action antyarrhythmic complex BAS with *Lathyrus sativus*, which introduced of animals in maximum, intermediate and effective doses. About embryotoxicity action complex evidence about quantity yellow bodies in ovary, pre- and postimplantation ruin embryos, common embryos mortally. It is made the conclusion about absence embryotoxicity action of investigation complex as in prenatal, and in postnatal life.

**Key words:** complex with *Lathyrus sativus*, embryotoxic action, reproductive action, pregnancy, embryo.

*Поступила 09.02.07*

## КООПЕРАТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ПОДОСТРОМ ОПЫТЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОЛИГОЭФИРОВ

*Н.А. Ващук, В.И. Жуков, Д.И. Маракүшин, Ю.К. Резуненко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние простых полиэфигов в условиях подострого опыта на состояние кооперативного взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета в реализации иммунных реакций. Установлено, что на уровне субтоксичных доз данные вещества подавляют антителообразование, антигенсвязывающую способность, дифференцировку, пролиферацию и кооперативное взаимодействие иммунокомпетентных клеток, формируя развитие в организме Т-зависимых иммунодефицитных состояний, лейкопении, а также снижают активность макрофагально-плазмоцитарной трансформации лимфоидной ткани и ингибируют синтез в иммунокомпетентных органах и тканях ДНК, РНК и белка.

**Ключевые слова:** полиэфиры, иммунокомпетентные клетки, фагоцитоз.

В последнее время увеличился объем исследований иммунной системы как наиболее чувствительной мишени токсического действия химических соединений. Это привело к формированию нового научного направления в токсикологии – иммунотоксикологии, которое рассматривается как самостоятельная дисциплина, изучающая структурно-метаболическое взаимодействие ксенобиотиков с иммунной системой и патохимические механизмы формирования иммунологической недостаточности [1–3]. В исследованиях на животных и наблюдениях за людьми отмечена взаимосвязь между угнетением иммунитета под действием химических веществ, повышением риска развития онкологических заболеваний и ростом инфекционных болезней. Многие химические вещества способны модулировать радиотоксические эффекты, обладают мембранотропным действием, вызывают свободнорадикальную патологию, подавляют клеточный и гуморальный иммунитет, повреждают генетический аппарат и нарушают генеративную функцию. Это в полной мере относится и к неизученным группам олигоэфиров, которые широко используются в различных отраслях народного хозяйства [3].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния олигоэфиров марок Л-803 и Л-655-2-100 на состояние кооперативного взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета в подостром токсикологическом эксперименте.

**Материал и методы.** Материалом исследования являлись олигоэфиры марок Л-803 – олигоэфирциклокарбонат, товарное название Лапролат 803, представляющий собой прозрачную, вязкую жидкость молекулярной массой 800, и Л-655-2-100 – оксиэтилиро-

ванный ксилит, товарное название Лапрол 655, который также является вязкой жидкостью молекулярной массой 650. Эти соединения хорошо растворимы в воде и органических растворителях. В промышленности широко используются для получения пластмасс, эпоксидных смол, эмалей, лаков, клея и др. Относятся к малотоксичным (IV класс опасности), слабокумулятивным (IV степень кумуляции) соединениям, не обладающим кожно-раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами [3]. Влияние веществ на показатели клеточного и гуморального иммунитета изучали на крысах и мышах, которые подвергались пероральному воздействию Л-803 и Л-655-2-100 в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> на протяжении полутора месяцев. Среднесмертельные дозы (ДЛ<sub>50</sub>) для крыс популяции Вистар составляли 18,75 и 32,9 г/кг массы соответственно для Л-803 и Л-655-2-100.

Общепринятым является положение о том, что специфические антитела синтезируются плазматическими клетками ретикулолимфоидной ткани [4–6]. В эксперименте была использована плазмоцитарная реакция селезенки и лимфатических узлов крыс, которые подвергались воздействию исследуемыми ксенобиотиками. Для количественной оценки плазмоцитарной реакции учитывали плазмобласты – крупные, круглые, с большим ядром и узкой полоской бледно-голубой цитоплазмы; незрелые плазматические клетки – овальной формы с несколько эксцентрично расположенным ядром и интенсивно окрашенной в синий цвет цитоплазмой; зрелые – мелкие клетки с эксцентрично расположенным ядром, напоминающие по форме колесные спицы, с темно-базофиль-

ной, часто вакуолизованою цитоплазмой. Функціональну активність іммунокомпетентних кліток оцінювали по фагоцитарному числу нейтрофілів, індексу поглинання і індексу переварювання стафілококів [7]. Кооперативне взаємодія кліткового і гуморального імунітету досліджували на мишах гібридних ліній (СВА·С57В1)·F1, ВАLB/С, СВА/Лас в відповідності з методическими вказаннями по вивченню впливу факторів оточуючої і виробничої середовища на іммунобіологічну реактивність. По закінченні підострого опыта мишей іммунізували еритроцитами барана. На 4–6-е сутки після введення Т-зависимого антигену виділяли селезенку, визначали селезеночний індекс, загальне кількість ядродержачих кліток (ЯСК) в селезенці і число ЯСК на мг тканини органу, кількість розеткообразуючих кліток, реакцію бласттрансформації лімфоцитів в відповідь на кліточний стимул – фітогемаглютинин (ФГА), ліпополісахариди (ЛПС), специфічний алерген; показателі пошкодження нейтрофілів, гемолизинпродуцуючу функцію ЯСК, антителообразуючу і антигенсвязивающую функцію іммунокомпетентних кліток. Гомотрансплантаційну активність кліток лімфатических вузлів оцінювали по рівню інгібіції аллогенного ендоклонінеобрання у мишей лінії ВАLB/С. Функціональну активність Т- і В-лімфоцитів визначали по індексу стимуляції кліток лімфатических вузлів і спленоцитів митогенами ФГА і ЛПС в реакції бласттрансформації. Експресію на лімфоцитах селезенки  $E_1$ ,  $F_c$ ,  $C_3$ -рецепторів

вивчали в реакції Е-, ЕА-, ЕАС-розеткообразования. Спосібність Т- і В-лімфоцитів к кооперативному взаємодію при реалізації реакцій гуморального імунітету вивчали в системі переносу інтактних кліток кісткового мозку ( $5 \times 10^6$ ) і тимоцитів ( $1 \times 10^7$ ) летально (8,5 Гр) облученим животним. Синтез ДНК, РНК і білка в лімфомиелоцитарних клітках іммунізованих еритроцитами барана мишей оцінювали по рівню включення *in vitro* радіоактивних предшественників –  $^3\text{H}$ -тимідин,  $^3\text{H}$ -уридин і  $^{14}\text{C}$ -лейцин. Результати досліджень статистически обробили з використанням критерію Стюдента–Фішера [8].

**Результати і їх обговорення.** Вивчення впливу олигоэфиров в дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на крысах популяції Вистар виявило підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, індексів поглинання і переварювання стафілококів на 10-е сутки спостереження і зниження цих показателів к закінченню підострого опыта (табл. 1), що свідечує про інгібування кліткового імунітету.

Динаміка структурної диференціровки іммунокомпетентних кліток в лімфатических вузлах і селезенці крыс під впливом олигоэфиров в дозі 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> свідечує про угнетення плазмоцитарної реакції, супроводжуваної збільшенням частоти зрілих плазматических кліток. Плазмобласти – основні продуценти іммуноглобулінів – зустрічалися в формі єдиничних кліток. В небагато більшій кількості виявлялися незрілі клітки плазматического ряду (табл. 2).

Таблиця 1. Влияние олигоэфиров в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на фагоцитарную активність нейтрофілів ( $M \pm m$ )

Вещество	Фагоцитарное число	Индекс поглощения	Индекс переваривания	Поглощение стафил. на 1 активн. нейтрофил	Переваривание стафил. на 1 активн. нейтрофил
Контроль	72,35±6,20	6,74±0,25	0,93±0,06	7,80±0,44	2,20±0,16
Л-803	38,42±2,36*	4,10±0,18*	0,50±0,04*	3,50±0,27*	0,97±0,03*
Л-655-2-100	41,36±1,72*	3,95±0,22*	0,43±0,03*	3,48±0,19*	1,15±0,06*

\*  $p < 0,05$ .

Таблиця 2. Влияние олигоэфиров в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на плазмоцитарную реакцию селезенки и лимфатических узлов крыс ( $M \pm m$ )

Вещество	Селезенка			Лимфатические узлы		
	незрелые клетки	зрелые клетки	сумма	незрелые клетки	зрелые клетки	сумма
Контроль	14,3±0,7	20,5±1,6	34,8±1,2	15,8±0,9	18,7±1,2	33,6±1,1
Л-803	9,2±0,8*	38,2±2,7*	41,7±1,5*	10,1±0,8*	33,4±1,6*	43,2±1,3*
Л-655-2-100	9,4±0,7*	37,5±1,4	46,3±1,1*	9,5±0,7*	32,6±1,3*	41,8±1,2*

\*  $p < 0,05$ .

Известно, что информация об антигене, передаваемая от макрофагов к лимфоцитам, является пусковым механизмом в становлении как гуморального (плазмобласт), так и клеточного (иммунный лимфоцит) иммунитета. Поэтому степень макрофагально-плазмочитарной трансформации лимфоидной ткани отражает напряженность иммуногенеза и прежде всего уровень выработки антител клетками плазмочитарного ряда, который был ингибирован в условиях подострого опыта.

Изучение влияния олигоэфиров на гуморальный и клеточный иммунитет мышей гибридной линии СВА/Лас показало ингибирование жизнеспособности иммунокомпетентных клеток тимуса и селезенки в тесте с трипановым синим, снижение селезеночного и тимусного индексов, общей клеточности и количества иммунокомпетентных клеток на мг ткани селезенки и тимуса в опытах с 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> (табл. 3).

Значительное количество работ указывает на то, что кожные покровы участвуют не только в формировании неспецифической резистентности, но и в развитии специфических иммунных реакций. Оценка состояния аутофлоры и бактерицидности кожи белых крыс выявила значительный рост кишечной палочки и снижение бактерицидности кожных покровов, что является следствием ингибирования защитных иммунных сил организма. Особенно сильно эти показатели были выражены у животных, подвергавшихся воздействию 1/10 ДЛ<sub>50</sub>. Следует отметить прямую корреляционную связь ( $R=+0,92$ )

между показателями фагоцитарной активности нейтрофилов и бактерицидностью кожных покровов. Обнаруженные в эксперименте нарушения часто наблюдаются при развитии вторичных иммунодефицитных состояний, системной патологии в организме в виде васкулитов, заболеваний соединительной ткани, органов дыхания, пищеварения, кожных покровов и др. [1, 5, 7].

Исследования гемолизинпродуцирующей способности ЯСК селезенки показали, что олигоэфиры в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> снижали удельную литическую концентрацию и количество литических концентраций вследствие ингибирования функциональной активности ЯСК (табл. 4).

Олигоэфиры марок Л-803 и Л-655-2-100 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> снижали процент розеткообразующих клеток, содержание лейкоцитов, реакцию бласттрансформации лимфоцитов с ФГА и увеличивали показатель повреждения нейтрофилов, а также бласттрансформацию лимфоцитов с аллергеном. В сыворотке крови отмечалось повышение уровня гистамина, однако способность белков плазмы связывать гистамин существенно снижалась (табл. 5).

Оценка иммунологической реактивности мышей линии (СВА·С57ВL)·F1 показала, что ксенобиотики в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> значительно снижали содержание антителообразующих клеток, индекс стимуляции клеток лимфатических узлов в реакции бласттрансформации на ФГА и ЛПС, процентное содержание экспрессирующих E<sub>1</sub>-, F<sub>c</sub>-, C<sub>3</sub>-рецепторов лимфоцитов, количество спленоцитов интакт-

Таблица 3. Влияние олигоэфиров в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на состояние клеточного иммунитета у мышей линии СВА/Лас ( $M \pm m$ )

Вещество	Селезенка			Тимус		
	селезеночн. индекс, %	общая клеточность, млн	кол-во клеток на мг ткани, млн	тимусный индекс, %	общая клеточность, млн	кол-во клеток на мг ткани, млн
Контроль	1,67±0,04	168,3±9,5	0,62±0,05	0,36±0,02	38,2±1,79	0,56±0,03
Л-803	0,82±0,06*	76,2±4,3*	0,27±0,03*	0,18±0,015*	22,3±1,05*	0,22±0,016*
Л-655-2-100	0,93±0,08*	69,5±3,2*	0,31±0,02*	0,24±0,018*	19,6±1,27*	0,26±0,020*

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Влияние T-зависимого антигена (эритроциты барана) в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на гемолизинпродуцирующую способность спленоцитов мышей линии СВА/Лас ( $M \pm m$ )

Вещество	Селезеночн. индекс, %	Кол-во ЯСК, млн	Кол-во клеток на мг ткани, млн	Кол-во литических концентраций в 1 млн спленоцитов
Контроль	1,57±0,16	72,46±4,20	0,623±0,040	165,40±7,10
Л-803	0,72±0,18*	54,30±2,68*	0,270±0,012*	35,74±1,86*
Л-655-2-100	0,69±0,07*	58,26±3,40*	0,315±0,016*	37,90±2,10*

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 5. Влияние олигоэфиров в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на иммунобиологическую реактивность мышей линии СВА/Лас (M±m)

Вещество	Розеткообразующие клетки, %	ППН, %	РБТЛ, %		Гистамин, моль/л	Титр антигистаминного фактора (норма 1:280–1200)
			с аллергеном	с ФГА		
Контроль	48,4±1,75	0,22±0,015	5,62±0,84	48,6±1,7	0,03±1,6	1:670,5±8,6
Л-803	21,6±1,3*	0,48±0,02*	41,33±2,67*	9,35±0,84*	0,44±0,020*	1:58,6±2,45*
Л-655-2-100	23,5±2,2*	0,53±0,04*	39,25±1,84*	10,12±1,14*	0,48±0,023*	1:60,7±3,56*

Примечания: 1. ППН – показатель повреждения нейтрофилов; РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов.

2. \* p<0,05.

ных и иммунизированных эритроцитами барана мышей, формирующих розеткообразование (табл. 6). В условиях подострого воздействия препаратов на организм экспериментальных животных активность клеток лимфатических узлов и селезенки в подавлении аллогенного эндоколонеобразования снижалась в зависимости от дозы воздействия ксенобиотиков (p<0,05). Вещества в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> приводили к ингибированию гомотрансплантационной активности клеток лимфатических узлов и селезенки, что имеет важное значение в развитии механизмов гистосовместимости органов и тканей, подтверждает способность ксенобиотиков тормозить дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов, которые сопря-

жены с ингибированием реакции эндоколонеобразования в иммунокомпетентных органах и тканях.

Анализ розеткообразования иммунными спленоцитами выявил снижение количества и процентного содержания антигенсвязывающих клеток (связывающих 6–8 и более 8 эритроцитов барана). Данные результаты свидетельствуют о подавлении изучаемыми ксенобиотиками иммунного ответа лимфоцитами и их функциональной активности на иммунизацию ксеногенными эритроцитами, что подтверждалось снижением общего количества и процентного содержания антигенсвязывающих клеток. Изучение способности Т- и В-лимфоцитов к кооперативному взаимодействию выявило у летально облученных

Таблица 6. Влияние олигоэфиров в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> на состояние клеточного и гуморального иммунитета мышей линии (СВА·С57В)·F1 в подостром опыте (M±m)

Показатель	Контроль	Л-803	Л-655-2-100
Число АОК	(2,98±0,17)×10 <sup>4</sup>	(1,54±0,17)×10 <sup>4</sup> *	(1,51±0,20)×10 <sup>4</sup> *
Ингибция антителообразования		46,5*	47,2*
Индекс стимуляции клеток лимфатических узлов в реакции бласттрансформации на ФГА	17,20±1,80	8,10±0,54*	8,30±0,42*
Подавление реакции бласттрансформации на ФГА, %		51,5*	50,9*
Индекс стимуляции в реакции бласттрансформации на ЛПС лимфоцитов селезенки мышей	9,40±1,10	4,20±0,30*	4,50±0,45
Подавление реакции бласттрансформации на ЛПС лимфоцитов селезенки, %		53,1	50,6
Содержание экспрессирующих Е-рецепторы лимфоцитов, %	17,40±1,70	12,36±0,72*	13,58±0,95*
Содержание экспрессирующих Fe-рецепторы лимфоцитов, %	9,70±0,63	5,90±0,54*	6,15±0,47*
Содержание экспрессирующих С <sub>3</sub> -рецепторы лимфоцитов, %	53,40±2,80	40,50±1,76*	43,80±2,15*
Количество спленоцитов интактных мышей, формирующих розетки с эритроцитами барана (на 10 <sup>6</sup> клеток)	350,60±12,40	225,30±8,90*	234,20±10,70*

\* p<0,05.

животных, получавших  $5 \times 10^6$  клеток костного мозга и  $5 \times 10^7$  тимоцитов от животных, подвергшихся влиянию Л-803 и Л-655-2-100, существенное снижение количества антигенсвязывающих клеток по сравнению с животными, получавшими клетки от интактных

при антигенной стимуляции экспериментальных животных (табл. 7).

Таким образом, результаты изучения состояния кооперативного взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета свидетельствуют, что под воздействием 1/10 и

Таблица 7. Влияние олигоэфиров в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на уровень включения <sup>3</sup>H-тимидина, <sup>3</sup>H-уридина и <sup>14</sup>C-лейцина в клетки селезенки интактных и иммунизированных мышей, подвергавшихся воздействию в подостром опыте

Вещество	Уровень включения в клетки мышей (M±m)		
	<sup>3</sup> H-тимидин	<sup>3</sup> H-уридин	<sup>14</sup> C-лейцин
	<i>Интактные</i>		
Контроль	(6,3±0,5)×10 <sup>3</sup>	(6,6±0,5)×10 <sup>3</sup>	(10,9±0,7)×10 <sup>3</sup>
Л-803	(3,7±0,4)×10 <sup>3*</sup>	(4,3±0,5)×10 <sup>3*</sup>	(5,7±0,5)×10 <sup>3*</sup>
Л-655-2-100	(4,1±0,6)×10 <sup>3*</sup>	(4,5±0,6)×10 <sup>3*</sup>	(5,8±0,6)×10 <sup>3*</sup>
	<i>Иммунизированные</i>		
Контроль	(8,8±0,7)×10 <sup>3</sup>	(11,5±0,8)×10 <sup>3</sup>	(18,6±0,7)×10 <sup>3</sup>
Л-803	(5,6±0,6)×10 <sup>3*</sup>	(7,2±0,6)×10 <sup>3*</sup>	(10,9±0,8)×10 <sup>3*</sup>
Л-655-2-100	(5,4±0,4)×10 <sup>3*</sup>	(7,3±0,7)×10 <sup>3*</sup>	(11,2±0,7)×10 <sup>3*</sup>

\* p<0,05.

мышей (p<0,05). Олигоэфиры в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> подавляли инкорпорацию <sup>3</sup>H-тимидина, <sup>3</sup>H-уридина и <sup>14</sup>C-лейцина в иммунокомпетентные клетки, что указывает на торможение процессов синтеза ДНК, РНК и белка. Сходная динамика обмена нуклеиновых кислот и белка отмечалась и

1/100 ДЛ<sub>50</sub> олигоэфиры ингибируют клеточный и гуморальный иммунитет, в основе которого лежат нарушения кооперативных взаимодействий между Т- и В-лимфоцитами, сопряженных с подавлением синтеза РНК, ДНК и белка. Во всех случаях 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не влияла на иммунную систему.

### Литература

1. Гаркави Л.Х., Колпак В.В., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентности организма. Ростов-на-Дону, 1990. 923 с.
2. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. и др. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов. Белгород, 2001. 442 с.
3. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных водоемов. Харьков: Торнадо, 2000. 438 с.
4. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Харьков, 2000. 397 с.
5. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. К.: Здоров'я, 1981. 208 с.
6. Хантов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология. М., 2001; 4: 4–6.
7. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. Структурно-метаболические механизмы формирования нарушенной клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем. Харьков, 2001. 413 с.
8. Вознесенский В.Л. Первичная обработка экспериментальных данных. Л.: Наука, 1962. 82 с.

### КООПЕРАТИВНА ВЗАЄМОДІЯ КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ В ПІДГОСТРОМУ ДОСЛІДІ ПІД ВПЛИВОМ ОЛІГОЕФІРІВ

М.А. Ващук, В.І. Жуков, Д.І. Маракушин, Ю.К. Резуненко

Вивчено вплив простих поліефірів в умовах підгострого дослідження на стан кооперативної взаємодії клітинного і гуморального імунітету в реалізації імунних реакцій. Встановлено, що на рівні субтоксичних доз дані речовини пригнічують утворення антитіл, антигенозв'язуючу властивість, диференціювання, проліферацію і кооперативну взаємодію іммунокомпетентних клітин, формуючи в організмі розвиток Т-залежних та імунодефіцитних станів, лейкопенії, а також знижують активність макрофагально-плазмоцитарної трансформації лімфоїдної тканини і блокують синтез в імунокомпетентних органах і тканинах ДНК, РНК і білка.

**Ключові слова:** поліефіри, імунокомпетентні клітини, фагоцитоз.

---

**COOPERATIVE INTERACTION OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN SUBACUTE EXPERIMENT UNDER THE INFLUENCE OF OLIGOETHERS*****M.A. Vaschuk, V.I. Zhukov, D.I. Marakushin, Yu.K. Rezunenko***

It has been studied an influence of single polyethers in subacute experiment conditions on the state of cooperative interaction of cellular and humoral immunity in realization of immune reactions. It has been established that on the level of subtoxic doses, given substances suppress antibody-production, antigen-fixing ability, differentiation, proliferation and cooperative interaction of immunocompetent cells, forming the development in the organism of T-dependent immunodeficiency conditions, leukopenia, as well as reduce the activity of macrophago-plasmocytic transformation of lymphoid tissue and inhibit the synthesis of DNA, RNA, and protein by the immunocompetent organs and tissues.

***Key words:*** *polyesters, immunocompetent cells, phagocytosis.*

*Поступила 05.12.06*

## СТАН NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ І ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО МЕДІАТОРНОГО ЦИКЛАЗНОГО КАСКАДУ ПІД ВПЛИВОМ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ В УМОВАХ ПІДГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

*О.В. Сіренко, В.І. Жуков*

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківський державний медичний університет*

Вплив досліджуваних органічних сумішей визначався в активації NOS, підвищенні вмісту окису азоту та метгемоглобіну, різноспрямованих змінах активності аденілат- і гуанілатциклази, збільшенні показників НАД<sup>+</sup>-Н-цитохром-С-редуктази та напруженні монооксигеназної мітосомальної системи. Отримані дані свідчать про активацію метаболічних і вільнорадикальних процесів в організмі щурів, що підтверджує напруження адаптаційних реакцій під впливом ксенобіотиків.

**Ключові слова:** поліолі, окис азоту, циклічні нуклеотиди, адаптація.

Велику увагу сучасних науковців привертає здатність живих організмів до адаптаційно-приспосувальних реакцій та утримання гомеостазу на оптимальному рівні в умовах стресу [1–3]. Однією з умов стресу є значне навантаження хімічними речовинами, що широко використовуються в народному господарстві, побуті. До таких речовин відносяться велика кількість органічних сумішей, синтезованих на основі поліолів, у тому числі нові марки гальмівних, охолоджувальних і гідравлічних рідин, вплив яких на організм людини здебільшого є невідомим. Визначення окремих структурно-метаболічних перебудов, що виникли внаслідок надходження в організм хімічних патогенів, дозволяє дослідити комплексні зміни в функції серцево-судинної, нервової, імунної, дихальної та інших систем, кооперативна взаємодія яких забезпечує гомеостатичну рівновагу та здатність організму до адаптації.

Останнім часом велику увагу привертає до себе окис азоту як біологічно активний поліфункціональний регулятор великої кількості метаболічних процесів [1–5], але дані про динаміку NO-синтазної системи в умовах навантаження ксенобіотиками в сучасній науковій літературі майже відсутні. У той же час відомо, що газоподібний хімічний медіатор NO відіграє універсальну роль у регуляції фізіологічних функцій систем організму як у нормі, так і в патології як патогенетичний регуляторний медіаторний фактор формування зрушень гомеостатичної функції [4, 5]. NO передає сигнал з рецепторів мембран на внутрішньоклітинні структури, беручи участь у формуванні міжклітин-

ного молекулярного зв'язку та підтримці внутрішньоклітинного метаболізму. NO впливає на судинний тонус, секрецію нейро-медіаторів і гормонів, нейротрансмісію, але у той же час є потенційно токсичною молекулою, рівень якої в організмі зростає при багатьох патологічних станах – неврологічних, онкологічних процесах, гіпертензії, гломерулонефриті тощо. Відома цитотоксична дія NO – у разі підвищення вмісту він стимулює апоптоз, але в залежності від типу клітини і її біохімічного стану може виявляти цитостатичні властивості [5]. NO легко проходить крізь біологічні мембрани та реагує з великою кількістю сполук, тому що в хімічному відношенні є вільним радикалом, що і зумовлює різноспрямованість його дії. NO-синтаза (NOS) каталізує утворення NO у відповідь на фізичну, біологічну або хімічну стимуляцію. NO здатний активізувати гуанілатциклазу, впливаючи, таким чином, на синтез цГМФ і внутрішньоклітинний медіаторний каскад, роль якого у підтриманні оптимального клітинного метаболізму відома. Поліфункціональність NO як регулятора структурно-метаболічних процесів робить актуальним дослідження його рівнів і стану NO-синтазної системи в умовах тривалого навантаження хімічними речовинами.

Метою роботи було визначення впливу органічних сумішей на основі поліолів на стан NO-синтазної системи та внутрішньоклітинного медіаторного каскаду в умовах підгострого експерименту.

**Матеріал і методи.** Експеримент проведено на 96 щурах популяції Вістар (самці, самиці) масою (180±10) г, яким протягом 45 днів

щоденно внутрішньошлунково вводили 0,184 г/кг охолоджувальної рідини (ОР-40); 0,16 г/кг гальмівної рідини «Роса» (ГР); 0,117 г/кг гідравлічної рідини (ГдР), що дорівнює 1/100 ДЛ<sub>50</sub> цих сумішей. Основним компонентом усіх багатоскладових органічних сумішей є поліюлі (лапролі) різних марок. Контрольну групу склали тварини, яким вводили 2 мл води. Наприкінці експерименту щурів забивали методом цервікальної дислокації під легким ефірним наркозом. Враховуючи, що NO синтезується клітинами після каталізу NOS з амінокислоти L-аргініну, NO-синтазу систему оцінювали за вмістом метгемоглобіну в крові, L-аргініну та L-цитруліну в плазмі, нітритів у сироватці крові, активністю аденілат- і гуанілатциклазної системи та НАДФ·Н-діафрази. Динаміку L-аргініну і L-цитруліну досліджували методом іонообмінної хроматографії на автоматичному аналізаторі амінокислот ААА-339 (Чехія) за інструкцією. Використовували стандартні розчини амінокислот фірми «Lachema». Активність аденілатциклази (АЦ) визначали в грубій мембранній фракції за методом В.А. Ткачука зі співавт. [6]. Середовище інкубації для визначення активності АЦ – 50 мкМ трис-НCl (рН – 7,5), 6 мкМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мкМ креатинфосфату, 0,5 мг/мл креатинфосфокінази, 10 мкМ теофіліну, 3 мкМ АТФ. Використовували ефектори NaF – 10 мМ, ізопротеренол – 10<sup>-5</sup> М. Активність гуанілатциклази (ГЦ) визначали у наступному середовищі інкубації: 50 мкМ трис-НCl (рН – 7,5), 4 мкМ MgCl<sub>2</sub>, 4 мкМ креатинфосфату, 0,7 мг/мл креатинфосфокінази, 10 мкМ теофіліну, 1 мкМ гуанозинтрифосфату (ГТФ). Реакцію ініціювали додаванням біоматеріалу, після чого 3 хв тримали на водяній бані та центрифугували 10 хв при 1000 g. Холосту пробу не інкубували. Активність аденілат- і гуанілатциклазної системи оцінювали за концентрацією у надосадовій рідині продуктів ферментативної реакції (цАМФ, цГМФ). Активність фосфодіестерази (ФДЕ), цГМФ і цАМФ як факторів, що опосередковують ефекти NO, визначали радіоізотопними методами у препаратах мембран мікросом мозку за стандартною методикою з використанням

реактивів сАМР Ria Kit (Чехословаччина). Динаміку НАДФ·Н-діафрази досліджували гістохімічними методами, заснованими на реакції відновлення нітросинього тетразолію завдяки електронам НАДФ·Н [7]. НАДФ·Н-цитохром-С-редуктазу активність оцінювали спектрофотометрично на двопробеновому спектрофотометрі «Spectrum UV VIS» (Німеччина). Виходячи з положення, що функції та властивості NOS дуже близькі до ролі цитохрому P<sub>450</sub>, досліджували стан монооксигеназної системи мікросом ендоплазматичного ретикулулу. Інтенсивність мікросомального окиснення визначали, реєструючи показники дихальної, ферментативної активності та вмісту цитохромів P<sub>450</sub> і b<sub>5</sub> [8]. Непрямий метод кількісної реєстрації NO засновано на реакції молекули з оксигемоглобіном, що виникає через її тропність до гемму. Метгемоглобін, що утворюється в реакції, визначали за Горном спектрофотометрично, вміст NO<sub>2</sub> у сироватці крові – колориметрично за Грісом, що також дозволяє оцінити рівні NO [2]. Отриманий фактичний матеріал оброблено на ПК методами варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Визначене в усіх випадках підвищення рівнів метгемоглобіну свідчить про здатність досліджуваних органічних речовин порушувати динаміку NO та NOS (табл. 1).

Вміст метгемоглобіну в крові щурів зростав в усіх випадках, тоді як аналіз динаміки L-аргініну та L-цитруліну виявив різноспрямовані зміни показників – підвищення концентрації L-цитруліну та зниження концентрації L-аргініну. Такі зміни рівнів амінокислот в плазмі крові щурів свідчать про інтенсифікацію синтезу NO і узгоджуються з активацією NOS (нейрональної, індукційної, ендотеліальної), яка каталізує окиснення субстрату L-аргініну до L-цитруліну. Відомо, що NO є нестабільною молекулою з малою тривалістю життя (із-за неспареного електрону) і швидко трансформується в стабільний метаболіт (NO<sub>2</sub>), тому зростання вмісту нітратів у сироватці крові експериментальних тварин підтверджує активацію синтезу NO під впливом органічних сумішей [4].

Таблиця 1. Вплив органічних речовин (1/100ДЛ<sub>50</sub>) на динаміку NOS та рівні NO в організмі щурів у підгострому експерименті (M±m)

Показник	ГдР	ОР-40	ГР	Контроль
Метгемоглобін, кров, %	12,36±0,32*	8,22±0,12*	9,16±0,14*	1,73±0,23
L-аргінін, плазма, нмоль/мл	24,17±0,76	22,13±1,04	25,53±0,81	26,07±0,84
L-цитрулін, плазма, нмоль/мл	21,74±0,98*	19,14±0,78	19,07±0,82	16,03±0,72
NO <sub>2</sub> , сироватка крові, нмоль/мл	21,37±0,98*	26,15±1,54*	26,98±1,63*	8,96 ±0,54

\* p<0,05.

NO є потужним активатором гуанілатциклазного каскаду та утворення цГМФ, який ініціює велику кількість фізіологічних процесів і є медіатором широкого спектра захворювань [6]. У проведенні внутрішньоклітинних сигналів важливу роль відіграє також аденілатциклазна медіаторна система. Порушення трансформації мембранного стимулу в реакцію клітинного метаболізму може негативно впливати на здатність клітини адаптуватися до стресу. Дані про структурно-функціональний стан цих систем під впливом складних органічних речовин наведено в табл. 2.

ферменту та здатності клітини до опосередкування мембранних сигналів. Визначене зменшення активності аденілатциклазної системи добре співвідноситься з динамікою ФДЕ, яка гідролізує циклічні нуклеотиди до малоактивних лінійних АМФ і ГМФ, наслідком чого є їхня інактивація. На відміну від АЦ, яка локалізована виключно на мембранах, ГЦ активна і в цитоплазматичній формі, а пригнічення активності АЦ призводить до збільшення концентрації цГМФ, у тому числі в тканинах [6]. Визначена в експерименті динаміка активності циклічних нуклеотидів добре узгоджується з цим положенням і дає

Таблиця 2. Дія органічних речовин (1/100 ДЛ<sub>50</sub>) на стан внутрішньоклітинного медіаторного циклазного каскаду в органах і тканинах щурів ( $M \pm t$ )

Показник, орган, тканина	ОР-40	ГР	ГдР	Контроль	
АЦ (моль цАМФ/мг білка/хв), кора головного мозку	64,15±5,15*	64,79±4,68*	65,21±4,97*	103,12±8,54	
цАМФ (фмоль/мг білка/хв), кора головного мозку	261,49±14,17*	267,86±12,37*	269,67±15,74*	476,44±19,02	
цАМФ (пмоль/мл), плазма крові	170,68±13,21*	184,35±12,11*	189,54±12,27*	114,11±7,82	
ГЦ (моль цГМФ/мг білка/хв), кора головного мозку	1,93±0,15*	1,86±0,07*	2,07±0,19*	0,73±0,05	
цГМФ (фмоль/мг білка/хв), кора головного мозку	88,46±5,11*	92,14±5,34*	94,06±6,15*	47,95±2,24	
цГМФ (пмоль/мл), плазма крові	4,90±0,23*	5,73±0,21*	6,12±0,28*	9,34±0,81	
ФДЕ (фмоль/мг білка/хв), кора головного мозку	8,83±0,41*	8,74±0,46*	9,34±0,57*	5,02±0,11	
Аденілатциклаза, головний мозок	пмоль цАМФ/мг білка	0,61±0,01*	0,52±0,01*	0,410±0,002*	11,30±0,01
	ізопротеренол	0,47±0,002*	0,41±0,001*	0,380±0,001*	1,14±0,02
	NaF	0,79±0,02*	0,76±0,02*	0,730±0,03*	1,82±0,07
Аденілатциклаза, печінка	пмоль цАМФ/мг білка	2,64±0,03*	1,67±0,01	0,210±0,001*	1,93±0,01
	ізопротеренол	2,68±0,05	2,35±0,04	0,330±0,002*	2,74±0,02
	NaF	3,85±0,08	1,96±0,03*	0,52±0,02*	3,12±0,05

\*  $p < 0,05$ .

Встановлено різноспрямовану реакцію досліджуваних систем на дію органічних сумішей. Відмічено зниження активності АЦ у тканинах головного мозку та печінки і підвищення в плазмі крові, і, навпаки, активність ГЦ збільшувалася у тканинах, а в плазмі була вірогідно зниженою. Порушення в метаболічній системі АЦ/цАМФ, особливо зниження аденілатциклазної активності на фоні зростання вмісту цАМФ в плазмі, призводить до метаболічного дисбалансу клітини в умовах хімічного стресу. Додавання в середовище інкубації ізопротеренолу та NaF не впливало на активність АЦ у тканинах, що також свідчить про зниження синтезу

можливості припустити здатність досліджуваних речовин негативно впливати як на стимулюючу функцію цАМФ, так і на гальмівну функцію цГМФ, внаслідок чого можуть виникати порушення клітинного метаболізму.

Зареєстровані зміни можуть свідчити про активацію NOS під впливом складних сумішей на основі поліолів, що призводить до збільшення кількості молекул NO в організмі. NO – поліфункціональна молекула, яка відіграє важливу регуляторну роль у метаболічних процесах і міжклітинній взаємодії, але у той же час збільшення концентрації NO призводить до виникнення її цитотоксичних

властивостей, індукції процесів ПОЛ, зниження антиоксидантного клітинного потенціалу, пригнічення активності деяких ферментів тощо. Відомо, що ця молекула пересувається незалежно від мембранозв'язуючих рецепторів у сусідні клітини, де відбуваються нітрозилування та зміна активності металовмісних білків, а молекула NO може бути включена до утворення активних форм кисню [3, 5]. Останні можуть обумовити структурно-функціональні uszkodження клітини, які призводять до порушень внутрішньоклітинного метаболізму. Виходячи з цього припущення, вивчали стан мікросомальної оксигеназної системи гепатоцитів щурів, яка однією з перших реагує на вплив хімічних агентів утворенням активних форм кисню.

Встановлено, що 1/100 ДЛ<sub>50</sub> досліджуваних речовин підвищувала вміст цитохрому P<sub>450</sub>, здатний активувати кисень шляхом зв'язування та стабілізації вільних радикалів, стимулювала НАДФ·Н та НАД·Н-цитохром-С-редуктазну активність мікросом гепатоцитів, активувала НАДФ·Н-діафорузу (p<0,05), що підтверджує інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення.

Отже, отриманий фактичний матеріал свідчить про надмірну активацію органічними сумішами NOS і підвищення рівнів NO, напруження аденілат-гуанілатциклазної системи, інтенсифікацію вільнорадикального окиснення в органах і тканинах щурів, що пов'язане з напруженням гомеостатичних адаптаційних реакцій організму в умовах дії субтоксичних доз органічних сумішей.

### Література

1. Красовский Г.Н., Цыганенко А.Я., Зайцева О.В. и др. Поверхностно-активные вещества как модуляторы L-аргининзависимого синтеза оксида азота и NO-синтазной активности. Токсикол. вестник 2003; 2: 2–5.
2. Dawson T.M., Bredt D.S., Fotuhi M. et al. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991; 88: 7797–801.
3. Nathan C., Xie G. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls. Cell 1994; 79: 189–223.
4. Рябов Г.А., Азизов Ю.М. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности. Анестезиол. и реаниматол. 2001; 1: 8–13.
5. Moncada S., Higgs A. Mechanisms of disease: the L-arginine – nitric oxide pathway. New Engl. J. Med. 1993; 329: 2002–12.
6. Ткачук В.А., Балденков Г.Н., Щеглова М.В. Соотношение скоростей синтеза и распада циклического аденозин-3', -5' монофосфата в скелетных мышцах кролика. ДАН СССР 1976; 228, 2: 490–493.
7. Посібник з експериментально-клінічних досліджень біології та медицини. Під ред. І.П. Кайдашева. Полтава, 1996. 271 с.
8. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsoms. Biol. Chem. 1964; 239, 7: 2379–85.

### СОСТОЯНИЕ NO-СИНТАЗНОЙ СИСТЕМЫ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕДИАТОРНОГО КАСКАДА ПРИ ДЕЙСТВИИ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

**Е.В. Сиренко, В.И. Жуков**

Влияние исследуемых органических смесей выражалось в активации NOS, повышении содержания оксида азота и метгемоглобина, разнонаправленных изменениях активности аденилат- и гуанилатциклазы, увеличении показателей НАД·Н-цитохром-С-редуктазы и напряжении монооксигеназной микросомальной системы. Полученные данные свидетельствуют об активации метаболических

### Висновки

1. Органічні суміші на основі поліолів викликали активацію NOS, що підтверджується підвищенням швидкості синтезу L-цитруліну з L-аргініну, зростанням рівнів метгемоглобіну в крові та окису азоту в сироватці крові щурів.

2. Вплив ксенобіотиків на аденілат-гуанілатциклазну систему виявлявся зниженням активності аденілатциклазної системи у тканинах головного мозку та печінки і зростанням у плазмі крові, і, навпаки, активність гуанілатциклазна підвищувалася в тканинах, а в плазмі була вірогідно зниженою, що може свідчити про компенсаторне напруження цих систем.

3. 1/100 ДЛ<sub>50</sub> досліджуваних сумішей збільшувала вміст цитохрому P<sub>450</sub>, стимулювала НАДФ·Н та НАД·Н-цитохром-С-редуктазну активність, що підтверджує інтенсифікацію утворення активних форм кисню.

4. Несприятлива дія складних сумішей на основі поліолів на організм щурів обумовлена їх здатністю надмірно стимулювати метаболічні та окислювальні процеси, сприяти підвищенню рівнів окису азоту в сироватці крові, що може обумовити розвиток деструктивних процесів у тканинах і органах експериментальних тварин.

Перспективним є визначення впливу складних органічних сумішей на основі поліолів на стан клітинної мембрани та ультраструктур, що дасть змогу узагальнити провідні механізми дії речовин на структурно-функціональні ланки гомеостазу організму.

и свободнорадикальных процессов в организме крыс, что подтверждает напряжение адаптационных реакций на воздействие ксенобиотиков.

*Ключевые слова:* полиолы, оксид азота, циклические нуклеотиды, адаптация.

**INFLUENCE OF ORGANIC MIXES ON NO-SYNTHASE OXYDATION SYSTEM AND NUROMEDIATEN  
REGULATION OF ENDOCELLULAR SYSTEM DYNAMICS DURING SUBACUTE EXPERIMENT**

*E.V. Sirenko, V.I. Zjkov*

Ability of organic mixes to activate NO-synthase oxidation system, nitric oxide and methemoglobin content, to influence activity adenilat- and guanilatciklase systems, levels of NAD·H-cytochrom-C-reduc-tase was showed. Interdependency of activity metabolic and free-radical processes in rats organism de-tected the tensity of adaptation reactions in xenobiotics conducting.

*Key words:* poliols, nitric oxide, cyclic nucleotides, adaptation.

*Поступила 27.12.06*

## ВПЛИВ АТЕРОГЕННОГО КСЕНОБІОТИКА ПОЛІОКСИЕТИЛЕНОКСИПРОПІЛЕНТРИОЛУ НА СТАН ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ МЕДІАЦІЇ

*О.А. Наконечна*

*Харківський державний медичний університет*

За умов дії атерогенного ксенобіотика вивчено вміст циклічних нуклеотидів і активність ферментів їхнього метаболізму в крові та неокортексі головного мозку експериментальних тварин. Встановлено підвищення активності гуанілатциклазної на тлі зниження активності аденілатциклазної месенджерної системи, що свідчить про інтегративні порушення стану внутрішньоклітинного метаболізму.

**Ключові слова:** *циклічні нуклеотиди, аденілатциклаза, гуанілатциклаза, фосфодіестераза, поліоксиетиленоксипропілентріол.*

У теперішній час організм зазнає вплив багатьох шкідливих антропогенних факторів, серед яких стресові, отруєння організму ксенобіотиками, харчування продуктами, багатими на холестерин, тощо. Перелічені фактори спричинюють розвиток атеросклерозу, який призводить до інвалідності та смертності населення. Основними патофізіологічними ланками формування атеросклерозу є, по-перше, порушення метаболізму ліпідів, що виявляється підвищенням рівня загального холестерину, триацилгліцеролів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності та зниженням ліпопротеїнів високої щільності у крові, по-друге, порушення проникності судинної стінки та запальна реакція в ендотелії судин.

Багатьма авторами було встановлено розвиток атеросклеротичних змін у судинах піддослідних тварин при пероральному надходженні в організм синтетичних іоногенних поверхнево-активних речовин [1, 2]. Ці сполуки здатні порушувати ліпідний обмін, викликаючи гіперхолестеринемію, зміни вмісту ліпопротеїнів у крові та стимулювати вільнорадикальну патологію. До сполук з атерогенною дією належить поліоксиетиленоксипропілентріол, який широко використовується в різних галузях промисловості [1, 2].

Внутрішньоклітинні ефекти багатьох ендогенних, а також екзогенних біологічно активних речовин, що взаємодіють в основному з мембранними рецепторами клітин, реалізуються за участю систем вторинних посередників, до яких належить система циклічних нуклеотидів,  $Ca^{2+}$ -мобілізуюча поліфосфоінзитидна система та ін. [3, 4].

Доведено, що один з найважливіших механізмів, який опосередковує численні ефек-

ти біогенних моноамінів, у тому числі катехоламінів (гормонів стресу), полягає в стимуляції утворення циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ) та циклічного 3',5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ). Вони вважаються посередниками регуляторних впливів на організм хімічних сполук, токсинів, метаболітів обміну, деяких медіаторів, гормонів тощо. За участю циклічних нуклеотидів відбувається трансформація та трансдукція міжклітинних взаємодій у внутрішньоклітинні [5, 6].

Визначенню цАМФ та цГМФ як «вторинних месенджерів», що запускають складні біохімічні процеси, присвячені численні роботи, насамперед пов'язані з вивченням синтезуючих і катаболізуючих цАМФ і цГМФ ферментів: аденілатциклази (КФ 4.6.1.1), гуанілатциклази (КФ 4.6.1.2), фосфодіестеразоциклічних нуклеотидів (КФ 3.1.14.17 та 3.1.14.18), а також взаємозв'язку циклічних нуклеотидів з біогенними моноамінами, катехоламінами [3–8].

Метою даної роботи було дослідити стан системи вторинних посередників – вміст циклічних нуклеотидів і активність ферментів їхнього метаболізму – в організмі експериментальних тварин за умов тривалого впливу атерогенного ксенобіотика – поліоксиетиленоксипропілентріолу.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на статевозрілих 3-місячних щурах-самцях популяції Вістар масою 180–220 г по 20 тварин в експериментальній і контрольній групах. Тваринам протягом 2,5 місяців один раз на добу внутрішньошлунково натщесерце за допомогою зонда вводили розчин поліоксиетиленоксипропілентріолу (ПОЕОПТ, молекулярна маса 3000 Од.) у дозі

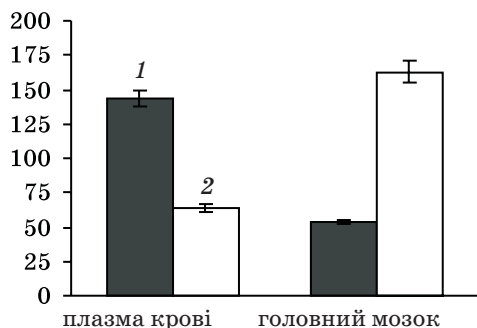
0,5 г/кг маси тварин. По закінченні експерименту тварин декапітували гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію внутрішньочеревно у дозі 50 мг/кг маси [9].

Вміст цАМФ і цГМФ в плазмі крові та гомогенатах головного мозку визначали радіоімунними методами з використанням наборів реактивів фірми «Amersham» (Великобританія) і виражали в нмоль/мл (у крові) та пмоль/мг білка (у тканині). Білок визначали за методом Lowry [10]. Активність аденілатциклази (АЦ) визначали методом [11] із незначними модифікаціями, гуанілатциклази (ГЦ) – методом [12] у мембранній фракції неокортексту головного мозку за накопиченням продуктів ферментативної реакції – цАМФ і цГМФ, тобто за різницею між дослідною та контрольною пробами, і виражали в пмоль цАМФ/хв·мг білка та пмоль цГМФ/хв·мг білка. Активність фосфодіестерази (ФДЕ) у гомогенатах неокортексту головного мозку визначали методом [12, 13].

Для статистичної обробки результатів використовували t-критерій Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [14].

**Результати та їх обговорення.** Рівень циклічних нуклеотидів у клітинах залежить від балансу активності ферментів їхнього синтезу та катаболізму – Ац, Гц і ФДЕ.

Дослідження процесів внутрішньоклітинної медіації в організмі експериментальних тварин за умов впливу ПООПТ виявило зміну практично усіх ланок системи вторинних месенджерів. В плазмі крові спостерігали підвищення вмісту цАМФ у середньому на 43 % та зниження вмісту цГМФ на 36 % за умов впливу ксенобіотика порівняно з контролем. У неокортексі головного мозку ці показники мали протилежну спрямованість. Так, під впливом ПООПТ вміст цАМФ зменшувався на 47 %, а вміст цГМФ збільшувався на 63 % порівняно з контрольною групою тварин (рисунок).



Вміст цАМФ (1), цГМФ (2) в плазмі крові та головному мозку щурів за умов впливу ПООПТ. Вміст в контрольній групі тварин прийнято за 100 %

Вплив досліджуваного ксенобіотика призводить до статистично достовірного зниження активності аденілатциклази у неокортексі тварин (у середньому на 31 %) та збільшення активності гуанілатциклази (на 130 %) порівняно з контролем. Вміст у контрольній групі тварин прийнято за 100 % ( $p < 0,05$  відносно контролю). Також спостерігалось збільшення активності ФДЕ на 56 %.

Одержані результати свідчать про те, що вплив ПООПТ призводить до активації гуанілатциклазної й гальмування аденілатциклазної месенджерних систем, можливо, через зміну активності рецепторів, спряжених з цими системами; зниження аденілатциклазної активності та підвищення гуанілатциклазної є наслідком мембранотропних ефектів цих речовин. Як відомо, елементи аденілатциклазного й гуанілатциклазного комплексів є інтегральними мембранними білками, тому активність аденілатциклази та гуанілатциклази найбільшою мірою залежить від стану клітинних мембран [5]. Враховуючи мембранотропну дію ПООПТ, слід очікувати порушення процесів утворення і вивільнення синаптичних везикул, механізмів зворотного захоплення медіатора, конформаційного стану рецепторних молекул, які кооперативно пов'язані зі станом фосфоліпідного оточення рецепторів. За даними багатьох авторів [1–3, 12] такі метаболічні зміни перш за все спостерігаються внаслідок інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів.

Стан системи вторинних посередників у неокортексі тварин за умов дії ПООПТ, на нашу думку, є відображенням суттєвих змін у інтегративній системі нейрогормон – рецептор – внутрішньоклітинний циклазний каскад.

Система циклічних нуклеотидів у експериментальних тварин характеризується пригніченням ланки АЦ–цАМФ і активацією ланки ГЦ–цГМФ, що може пояснюватися стимульованим станом рецепторів ( $D_2$ -дофамінових,  $S_1$ -серотонінових), які пригнічують активність аденілатциклази, і таких (зокрема  $\alpha_1$ -адренорецепторів і  $S_2$ -серотоніно-рецепторів), що стимулюють фосфоінозитидний каскад, учасником якого є гуанілатциклаза.

Таким чином, аналіз отриманих результатів свідчить про наявність глибоких інтегративних порушень внутрішньоклітинного метаболізму в організмі експериментальних тварин за умов впливу атерогенного ксенобіотика – поліоксетиленоксипропілен-тріолу, в основі яких лежить мембранна патологія.

**Література**

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Под ред. Ю.А. Зозули. К.: Наук. думка, 1997. 420 с.
2. Жук В.И., Логинова Г.А., Перепадя В.В., Никитина И.В. Состояние антиоксидантной системы и окислительно-восстановительных процессов у белых крыс при пероральном воздействии простых полиэфиров и макроциклических эфиров: Сб. научн. тр. ХГМУ «Медицинская экология, гигиена, гигиена производственной и окружающей среды». Харьков, 1994: 54–57.
3. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. М.: Медицина, 1990. 176 с.
4. Greengard P. Possible role for cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. *Nature* 1976; 260: 101–108.
5. Sutherland E., Robinson G. The role of cyclic 3',5'-AMP in responses to catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Revs.* 1966; 18, 1: 145–162.
6. Tsang D., Lal S. Effect of monoamine receptor agonists and antagonists on cyclic AMP accumulation. *Pharmacol. Rev.* 1977; 55, 6: 1263–69.
7. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов. М.: Медицина, 1978. 325 с.
8. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. Кишинев, 1989. 220 с.
9. Ланг С.М., Уилсон Д. Лабораторная крыса. Лабораторные животные 1993; 3, 2: 100–110.
10. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265–275.
11. Юдаев Н.А., Афиногенова С.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М.: Наука, 1976. 379 с.
12. Чирков Ю.Ю., Тыщук И.А., Белушкина Н.Н. Гуанилатциклаза тромбоцитов крови человека. *Биохимия* 1987; 52, 6: 956–963.
13. Kuo J.F., Shoji M., Brackett N.L. Phosphodiesterase activity. The method of determination. *J. Cycl. Nucl. Res.* 1978; 4: 463–474.
14. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1990. 154 с.

**ВЛИЯНИЕ АТЕРОГЕННОГО КСЕНОБИОТИКА ПОЛИОКСИЭТИЛЕНОКСИПРОПИЛЕНТРИОЛА НА СОСТОЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ МЕДИАЦИИ****О.А. Наконечная**

Под влиянием атерогенного ксенобиотика изучено содержание циклических нуклеотидов и активность ферментов их метаболизма в крови и неокортексе головного мозга экспериментальных животных. Установлено повышение активности гуанилатциклазной на фоне снижения активности аденилатциклазной мессенджерной системы, что свидетельствует об интегративных нарушениях состояния внутриклеточного метаболизма.

**Ключевые слова:** циклические нуклеотиды, аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфодиэстераза, полиоксиэтиленоксипропиленetriол.

**INFLUENCE OF ATHEROGENIC XENOBIOTIC POLYHYDROXYETHYLENPROPYLENTRIOLE ON INTRACELLULAR MEDIATION STATE****О.А. Наконечная**

The given research represents evaluation of cyclic nucleotides contents and their metabolism enzymes activity in blood and brain neocortex of experimental animals. The results established the increase in guanylate cyclase messenger system activity on the background of decrease in the activity of adenylate cyclase messenger system. This fact may point out at integral disturbances of intracellular metabolism state.

**Key words:** cyclic nucleotides, guanylate cyclase, adenylate cyclase, phosphodiesterase, hypercholesterolemia.

Поступила 18.12.06

## ТЕРАПІЯ

### ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЛАЗМАТИЧНИЙ РІВЕНЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ

*Т.В. Ащеулова*

*Харківський державний медичний університет*

Вивчено вміст С-реактивного білка (СРБ) та величину швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в плазмі крові 88 пацієнтів у динаміці антигіпертензивного лікування. Встановлено підвищення значень СРБ та ШОЕ у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), які можуть використовуватися як маркери системного запалення. Комбінація бета-адреноблокатор + діуретик і монотерапія іАПФ викликають достовірне зниження ШОЕ у хворих на АГ. При призначенні комбінації антагоніст рецепторів ангіотензину II + антагоніст кальцію спостерігалось більш значне зменшення плазматичного вмісту СРБ, ніж при комбінації бета-адреноблокатор + діуретик або монотерапія іАПФ.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, системне запалення, С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів, антигіпертензивне лікування.

Останнім часом досить активно вивчається роль системного запалення в патогенезі серцево-судинних захворювань, серед яких значне місце займає артеріальна гіпертензія (АГ). Так звана «імунозапальна гіпотеза» розвитку АГ нині стала домінантною парадигмою. У зв'язку з цим виникло питання: які маркери запалення мають прогностичне значення у кардіальних пацієнтів? На підставі експериментальних і клінічних даних з'ясовано, що системне імунозапалення може бути зумовлено дисбалансом між про- і антизапальними цитокінами, активність яких вивчалася в цьому контексті при серцево-судинній патології [1]. Однак у зв'язку з тим, що визначення цитокінів у клінічній практиці є досить обмеженим через економічні причини, спостерігається зростання інтересу до більш доступних маркерів, таких як С-реактивний білок (СРБ) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [2].

Багатьма проспективними епідеміологічними дослідженнями було виявлено, що підвищення рівня СРБ є предиктором розвитку застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, церебрального інсульту, раптової коронарної смерті та захворювань периферичних судин. Відзначено високу прогностичну цінність підвищеного рівня СРБ у хворих на стабільну стенокардію, гострий коронарний синдром й дилатаційну кардіоміопатію [3, 4]. Досліджено взаємозв'язок між ШОЕ та прозапальними цитокінами у 159 хворих на серцеву недостатність (СН). Спостережен-

ня тривало близько 7 років і показало, що ШОЕ корелює з циркулюючим рівнем прозапальних цитокінів. Більш високий рівень ШОЕ (>15 мм/г) є потужним предиктором смертності хворих від СН, незалежно від встановлених факторів ризику [5]. Відзначено підвищений рівень СРБ у нормотензивних осіб, у яких в майбутньому розвинулася есенціальна гіпертензія [6]. У пацієнтів з АГ СРБ є незалежним предиктором прогресування атеросклерозу [7].

Отже, результати вказаних досліджень свідчать про те, що підвищені рівні СРБ і ШОЕ можуть бути предикторами розвитку ряду серцево-судинних захворювань. Існує незначна кількість повідомлень щодо з'ясування їх патогенетичного значення при АГ. Практично відсутні дослідження впливу бета-адреноблокаторів (ББ), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II), антагоністів кальцію (АК) і діуретиків (Д) на рівень СРБ і ШОЕ у хворих на АГ. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення рівнів СРБ і ШОЕ в плазмі крові в динаміці антигіпертензивного лікування.

**Матеріал і методи.** Виконано комплексне клінічне обстеження 88 хворого. Верифікацію діагнозу АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів (2004 р.) і Європейським товариством з артеріальної гіпертензії / Європейським товариством з кардіології (ESH/ESC) [8].

Вміст СРБ у плазмі крові визначали імуноферментною тест-системою за кількістю С-реактивного протеїну («Укрмедсервіс», Донецьк). Згідно з нормативами системи, у здорових осіб рівень СРБ не перевищує 5 мг/л. У дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, супутньою онкопатологією, гострими та хронічними запальними захворюваннями, цукровим діабетом. Клініко-гемодинамічну ефективність лікування оцінювали через 3 місяці.

При обробці отриманих даних використали стандартні методи варіаційної статистики. Достовірність розбіжностей між показниками визначили за допомогою t-критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз виконали з обчисленням парних коефіцієнтів кореляції Пірсона.

**Результати та їх обговорення.** Середній вік обстежених становив  $(54,94 \pm 1,05)$  роки, тривалість АГ –  $(9,21 \pm 0,89)$  років. Значення ШОЕ на момент включення пацієнтів у дослідження –  $(9,49 \pm 0,58)$  мм/год. Підвищений вміст СРБ у плазмі крові визначено у 59 хворих (67,05 %) при середній величині  $(6,23 \pm 0,33)$  мг/л, що перевищує нормальний показник. Кореляційним аналізом виявлено позитивний зв'язок між ШОЕ та віком ( $r=0,23$ ;  $p=0,029$ ), частотою серцевих скорочень (ЧСС) ( $r=0,32$ ;  $p=0,036$ ), СРБ ( $r=0,27$ ;  $p=0,05$ ); між СРБ та віком ( $r=0,25$ ;  $p=0,046$ ), ЧСС ( $r=0,18$ ;  $p=0,049$ ), систолічним артеріальним тиском (САТ) ( $r=0,31$ ;  $p=0,047$ ).

Отримані нами результати практично співпадали з висновками раніше проведених досліджень, в яких показано прогностичне

значення зростання вмісту СРБ при есенціальній гіпертензії [9–12].

Пацієнтів було розділено на три групи в залежності від призначеної терапії: 1-ша ( $n=35$ ) отримувала комбінацію ББ+Д [бісопролол  $(6,14 \pm 0,36)$  мг/добу + індапамід  $2,5$  мг/добу]; 2-га ( $n=28$ ) – іАПФ (еналаприл  $10$  мг/добу або фозиноприл  $20$  мг/добу); 3-тя ( $n=25$ ) – АРА II+АК [кандесартан  $(5,91 \pm 0,43)$  мг/добу + лацидипін  $(3,49 \pm 0,19)$  мг/добу].

Порівняльну характеристику пацієнтів до та після лікування наведено в таблиці.

Хворі суттєво не різнилися за віком, тривалістю АГ і рівнем АТ на момент включення у дослідження. Статистично достовірне зменшення ЧСС відзначено лише у хворих 1-ї групи ( $p=0,00008$ ); САТ і ДАТ – у хворих усіх груп ( $p<0,05$  для всіх випадків). Значення ШОЕ знижувалося достовірно у пацієнтів 1-ї ( $p=0,008$ ) та 2-ї ( $p=0,0005$ ) груп і недостовірно у хворих 3-ї групи ( $p=0,052$ ). В усіх групах спостерігалось зниження вмісту СРБ, однак у пацієнтів 1-ї групи, які отримували комбінацію ББ+Д, та 3-ї групи, які отримували комбінацію АРА II+АК, це зниження було достовірним ( $p=0,0005$  і  $p=0,000001$  відповідно), а у пацієнтів 2-ї групи – недостовірним ( $p=0,057$ ).

Нами проаналізовано частоту виявлення підвищеного рівня СРБ у групах пацієнтів з різними схемами антигіпертензивного лікування.

Серед пацієнтів 1-ї групи підвищений вміст СРБ визначено у 17 (48,57 %) до лікування і у 7 (20 %) після лікування; 2-ї групи – відповідно у 22 (78,57 %) і у 14 (50 %),

*Порівняльна характеристика груп пацієнтів в залежності від комбінації антигіпертензивних препаратів ( $M \pm m$ )*

Показник	1-ша група (ББ+Д)	2-га група (іАПФ)	3-тя група (АРА II+АК)
Вік, роки	$50,94 \pm 1,92$	$58,28 \pm 10,01$	$56,80 \pm 1,31$
Тривалість АГ, роки	$8,19 \pm 1,29$	$10,01 \pm 1,69$	$9,38 \pm 1,71$
ЧСС, уд/хв			
до лікування	$84,22 \pm 2,17$	$80,74 \pm 1,91$	$77,50 \pm 1,82$
після лікування	$75,31 \pm 1,17$	$76,84 \pm 0,70$	$76,88 \pm 0,74$
САТ, мм рт. ст.			
до лікування	$171,37 \pm 3,42$	$168,27 \pm 4,84$	$179,84 \pm 5,76$
після лікування	$129,69 \pm 1,70$	$130,80 \pm 1,59$	$128,00 \pm 1,64$
ДАТ, мм рт. ст.			
до лікування	$103,07 \pm 1,63$	$103,80 \pm 1,57$	$106,15 \pm 2,91$
після лікування	$78,15 \pm 1,31$	$78,92 \pm 1,03$	$79,52 \pm 0,97$
ШОЕ, мм/год			
до лікування	$8,69 \pm 0,71$	$9,21 \pm 0,98$	$11,00 \pm 1,37$
після лікування	$6,86 \pm 0,82$	$6,90 \pm 0,69$	$7,96 \pm 1,04$
СРБ, мг/л			
до лікування	$5,86 \pm 0,61$	$6,26 \pm 0,48$	$6,81 \pm 0,59$
після лікування	$3,85 \pm 0,41$	$5,14 \pm 0,42$	$3,68 \pm 0,38$

3-ї групи – у 20 (80 %) і у 10 (40 %). У пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відмічено однаково зниження частоти виявлення підвищеного рівня СРБ – на 28,57 %, у пацієнтів 3-ї групи більш суттєве зниження – на 40 %.

#### Висновки

Одержані результати свідчать про підвищення швидкості осідання еритроцитів та С-реактивного білка у хворих на АГ, які мо-

жуть використовуватися в якості маркерів системного запалення. Комбінація ББ+Д та монотерапія іАПФ викликають достовірне зниження швидкості осідання еритроцитів у хворих на АГ. При призначенні комбінації АРА II+АК спостерігалось більш значне зменшення плазматичного вмісту С-реактивного білка, ніж при комбінації ББ+Д або монотерапії іАПФ.

#### Література

1. Blankenberg S., Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation* 2006; 114: 1557–60.
2. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure. *Arch. Mal. Courrier* 2002; 95: 204–212.
3. Lloyd-Jones D.M., Liu K., Tian L., Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 35–42.
4. Danesh J., Wheeler J.G. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *NEJM* 2004; 14, 350: 1387–97.
5. Sharma R., Rauchhaus M., Ponikowski P.P. et al. The relationship of the erythrocytes sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 523–528.
6. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
7. Hashimoto H., Kitagawa K., Hougaku H. et al. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke* 2004; 35: 1625–30.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–53.
9. Yeh E.T., Willerson J.T. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; 107: 370–371.
10. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335–62.
11. Azra M., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1118–22.
12. Bautista L.E., Lopez-Jaramillo P., Vera L.M. et al. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J. Hypertens.* 2001; 19: 857–861.

#### ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

*Т.В. Ащеулова*

Изучены содержание С-реактивного белка (СРБ) и величина скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в плазме крови 88 пациентов в динамике антигипертензивного лечения. Показано повышение значений СРБ и СОЭ у больных артериальной гипертензией (АГ), которые могут быть использованы в качестве маркеров системного воспаления. Комбинация бета-адреноблокатор + диуретик и монотерапия иАПФ вызывали достоверное снижение СОЭ у больных АГ. При назначении комбинации антагонист рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция наблюдалось более значительное уменьшение плазматического содержания СРБ по сравнению с пациентами, которые получали комбинацию бета-адреноблокатор + диуретик или монотерапия иАПФ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, системное воспаление, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, антигипертензивное лечение.

#### INFLUENCE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON PLASMATIC LEVEL OF MARKERS SYSTEMIC INFLAMMATION

*Т.В. Ashcheulova*

Plasma levels of C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 88 patients in dynamic of antihypertensive treatment have been examined. The study showed elevated CRP and ESR levels in the patients with arterial hypertension (AH) that can be used as markers of systemic inflammation. Beta-adrenoblockers + diuretics combination and monotherapy by angiotensin converting enzyme inhibitors caused statistically significant ESR decreasing in patients with AH. In treatment by combination of angiotensin II receptor antagonist + calcium channel antagonists more significant reduction of plasma CRP levels was observed as compared with patients treated by beta-adrenoblockers + diuretics combination or monotherapy by angiotensin converting enzyme inhibitors.

**Key words:** arterial hypertension, systemic inflammation, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, antihypertensive treatment.

Поступила 15.01.07

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА С МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*А.В. Бильченко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Обследовано 313 больных гипертонической болезнью I–III стадий. Обнаружена взаимосвязь гипертрофии левого желудочка с показателями вариабельности сердечного ритма (ВСР) у мужчин при отсутствии таковой у женщин. Наиболее значимую связь по данным многофакторного регрессионного анализа с показателями автономной нервной регуляции имела систолическая функция левого желудочка. У больных гипертонической болезнью с низкой фракцией выброса обнаружены низкие значения как абсолютной мощности спектра, так и всех спектральных компонент при более низком соотношении низкочастотной компоненты и высокочастотной. Также обнаружена взаимосвязь автономной нервной регуляции с диастолической функцией левого желудочка. В группе больных с нарушенной диастолической функцией левого желудочка определялись низкие значения общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма и спектральных компонент, которые демонстрировали парадоксальные реакции в ходе активного тилт-теста.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, автономная нервная система, систолическая функция левого желудочка, диастолическая функция левого желудочка, гипертрофия левого желудочка.

В результате перегрузки давлением и объемом при артериальной гипертензии происходят изменения морфофункционального состояния сердца, заключающиеся в формировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дилатации и нарушении геометрии ЛЖ [1–3]. Полагают, что значительную роль в процессах ремоделирования ЛЖ играет автономная нервная система [4]. В свою очередь, ремоделирование ЛЖ приводит к нарушению электрической стабильности миокарда, что отражается на изменении индексов вариабельности сердечного ритма (ВСР) [5, 6]. Однако исследования взаимосвязи морфофункциональных изменений миокарда ЛЖ и индексов ВСР дали противоречивые результаты, как подтверждающие [7, 8], так и не подтверждающие [9] связь этих изменений с дисфункцией автономной регуляции у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Целью данного исследования была оценка взаимосвязи изменений показателей ВСР и морфофункционального состояния левого желудочка у больных ГБ.

**Материал и методы.** Обследовано 313 больных ГБ I–III стадий в возрасте от 20 до 82 лет, средний возраст –  $(52 \pm 11)$  лет. Среди обследованных 161 мужчина в возрасте от 20 до 79 лет, средний возраст –  $(50 \pm 12)$  лет, и

152 женщины в возрасте от 28 до 82 лет, средний возраст –  $(54 \pm 10)$  лет.

Условия и методы исследования изложены нами ранее в работе [10]. Оценивали следующие параметры: общую мощность вариационного спектра (TP), мощность спектра в области очень низких (VLF), низких (LF) и высоких (HF) частот; соотношение мощностей низко- и высокочастотной областей спектра (LF/HF), а также относительный вклад очень низких ( $VLF_{norm}$ ), низких ( $LF_{norm}$ ) и высоких ( $HF_{norm}$ ) частот в спектр ВСР, стандартная девиация RR-интервалов (SdRR), процент смежных интервалов RR, разница продолжительности которых не превышает 50 мс ( $pNN_{50}$ ), триангулярный индекс (HRV-Ti) [11]. Морфофункциональное состояние миокарда ЛЖ определяли с помощью УЗИ по стандартным методикам. ГЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)  $>125$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $>110$  г/м<sup>2</sup> у женщин. Систолическую функцию ЛЖ оценивали по величине фракции изгнания (ФИ), диастолическую – по отношению амплитуды пика пассивного наполнения к амплитуде пика систолы предсердий (Е/А) на основании доплер-эхокардиограммы митрального кровотока. Полученные данные статистически обработали. Для оценки взаимосвязи показателей ис-

пользовали корреляционный и многофакторный регрессионный анализ.

**Результаты.** Несмотря на то, что многофакторный регрессионный анализ не показал взаимосвязи индексов ВСП с ИММЛЖ (табл. 1), сопоставление групп больных позволило выявить взаимосвязь ГЛЖ с показателями ВСП у мужчин при отсутствии таковой у женщин (табл. 2).

поненты были ниже более чем в два раза по сравнению с больными без ГЛЖ. Отношение LF/HF в положении лежа было незначительно больше у мужчин с ГЛЖ по сравнению с больными без ГЛЖ.

В группе мужчин с ГЛЖ в ходе тилт-теста отмечалось падение величины TP более чем в два раза, в то время как у больных без ГЛЖ уменьшение TP было существенно ме-

*Таблица 1. Взаимосвязь морфофункционального состояния ЛЖ со спектральными показателями variability сердечного ритма у больных с ГБ (n=313) по данным многофакторного регрессионного анализа*

Фактор	TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	VLF безр	LF, мс <sup>2</sup>	LF безр	HF, мс <sup>2</sup>	HF безр	LF/HF безр
ФИ	0,116	0,138	0,139	0,059	-0,074	0,028	-0,164*	0,121
Е/А	0,087	0,133	0,056	-0,006	-0,086	0,015	0,011	-0,029
ИММЛЖ	0,050	0,089	0,099	-0,004	-0,065	0,002	-0,060	0,063

*Примечания:* 1. ФИ – фракция изгнания; Е/А – амплитуда пика пассивного наполнения / амплитуда пика систолы предсердия; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ.

2. \* p<0,05.

*Таблица 2. Спектральные показатели variability сердечного ритма*

Больные ГБ	Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup> (n)	Положение	TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>
Мужчины	<125 (74)	Лежа	1371±1560	723±984
		Стоя	1289±1578	678±645
	>125 (87)	Лежа	1031±997	626±623
		Стоя	693±503	401±320
Женщины	<110 (74)	Лежа	994±927	556±630
		Стоя	768±681	461±443
	>110 (78)	Лежа	968±964	532±544
		Стоя	746±839	437±442

*Примечание.* \* p<0,05; \*\* p<0,01 (между группами больных с ГЛЖ и без ГЛЖ).

У больных ГБ мужчин с ГЛЖ были ниже как общая мощность спектра, так и величины спектральных компонент (табл. 2).

У мужчин с ГЛЖ как абсолютная величина HF, так и относительный вклад HF-ком-

ненте выражено. Следует также отметить реакцию спектральных компонент на тилт-тест у больных с ГЛЖ: возрастал вклад симпатической компоненты за счет уменьшения доли других спектральных компонент.

*Таблица 3. Спектральные показатели variability сердечного ритма*

Фракция выброса ЛЖ, % (n)	Положение	TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>
<50 (32)	Лежа	547±280	303±154	155±106
	Стоя	687±404	436±323	202±157
50–60 (80)	Лежа	933±889	558±600	242±312
	Стоя	760±1108	408±458	216±394
>60 (201)	Лежа	1253±1282	674±784	335±388
	Стоя	972±1057	551±519	279±466

*Примечание.* p<0,05.

У больных ГБ женщин в отличие от мужчин базальная величина общей мощности спектра и абсолютные величины отдельных компонент спектра так же, как и баланс компонент спектра ВСП, не отличались в группах больных без ГЛЖ и с ГЛЖ. Реакции на активный тилт-тест у женщин с наличием ГЛЖ в целом носили тот же характер, что и у больных без ГЛЖ как по направленности изменений, так и по величине.

Наиболее значимую связь по данным многофакторного регрессионного анализа с показателями автономной нервной регуляции имела систолическая функция ЛЖ, что подтверждается также данными корреляционного анализа. У больных ГБ с низкой фракцией выброса выявлены низкие величины как абсолютной мощности спектра, так и всех спектральных компонент при более низком соотношении симпатика к парасимпатике (табл. 3).

и отношением LF/HF в состоянии покоя ( $r=+0,161$ ;  $p=0,039$ ). Аналогичная по силе, но недостоверная корреляционная связь была выявлена между фракцией выброса ЛЖ и величиной общей мощности спектра ВСП ( $r=+0,146$ ;  $p=0,062$ ). Высокочастотная компонента ВСП практически не коррелировала с фракцией выброса ( $r=+0,056$ ;  $p=0,472$ ).

В группе больных с нарушенной диастолической функцией ЛЖ отмечались низкие значения общей мощности спектра ВСП и спектральных компонент, демонстрировавшие парадоксальные реакции в ходе активного тилт-теста (табл. 4). Отношение LF/HF в положении лежа имело линейную зависимость от диастолической функции, достигая минимального значения в группе больных с  $E/A > 1,42$ . Отношение LF/HF увеличивалось у больных ГБ всех групп, при этом величина реакции была наибольшей в группе больных с  $E/A > 1,42$ .

*у больных ГБ с ГЛЖ и без ГЛЖ в покое и при активном тилт-тесте ( $M \pm \delta$ )*

LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>	LF/HF безр	SdRR, мс	pNN <sub>50</sub> , мс	HRVTi, мс
390±469	246±431	3,07±2,18	39±25	15±24	6,58±4,17
400±623	206±590	4,62±3,65	33±18	10±19	5,93±3,51
276±303	121±183*	3,17±1,82	34±14	6±11	5,91±2,26
214±207	66±100**	5,63±4,11	34±12	2±1	5,66±1,67
226±185	173±236	2,19±1,57	29±10	7±8	5,49±5,07
168±157	118±212	3,64±3,36	33±15	2±2	5,75±2,84
241±294	173±343	2,53±1,77	25±12	4±6	4,59±2,51
191±362	110±217	3,51±2,76	27±14	2±2	4,88±2,57

Анализ корреляционных взаимоотношений показателей ВСП и морфофункционального состояния ЛЖ показал, что фракция изгнания ЛЖ достоверно положительно коррелировала с абсолютной величиной VLF ( $r=+0,157$ ;  $p=0,044$ ); LF ( $r=+0,161$ ;  $p=0,040$ )

Анализ корреляционных взаимосвязей показал, что ММЛЖ коррелировала достоверно только с величиной общей мощности ВСП после ортостатической нагрузки ( $r=+0,166$ ;  $p=0,04$ ). Диастолическая функция демонстрировала взаимосвязь с относительным

*у больных с различной фракцией выброса ЛЖ в покое и при активном тилт-тесте ( $M \pm \delta$ )*

HF, мс <sup>2</sup>	LF/HF безр	SdRR, мс	pNN <sub>50</sub> , мс	HRVTi, мс
87±74	2,24±1,37	25±1	2±2	4,94±1,03
50±28	4,71±3,95	36±6	6±10	5,08±1,18
134±162	2,62±1,70	30±14	4±7	5,18±1,76
125±482	4,17±3,51	34±16	2±3	6,08±2,53
221±427	3,07±2,07	36±19	11±19	6,18±3,41
132±242	4,39±3,44	31±15	5±13	5,54±2,74

Таблиця 4. Спектральні показателі варіабельності серцевого ритму у больних с різничної діастолічної функцією ЛЖ в покое и при активном тилт-тесте (M±δ)

Отношение Е/А (n)	Положение	TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>
<0,56 (25)	Лежа	1007±1206	454±431	334±506	218±566
	Стоя	1084±1492	465±393	360±546	243±758
0,56–1,42 (137)	Лежа	1098±1137	646±760	275±324	165±286
	Стоя	760±1108	499±509	238±416	100±194
>1,42 (12)	Лежа	1209±914	515±342	372±303	273±342
	Стоя	882±880	475±478	182±180	151±255

Продолжение таблицы

Отношение Е/А (n)	Положение	LF/HF безр	SdRR, мс	pNN <sub>50</sub> , мс	HRVTi, мс
<0,56 (25)	Лежа	3,08±1,94	26±7	7±5	4,32±0,91
	Стоя	4,72±3,79	33±8	4±7	5,26±0,93
0,56–1,42 (137)	Лежа	2,82±1,92	34±17	8±13	5,87±2,76
	Стоя	4,18±3,33	31±15	3±4	5,79±2,53
>1,42 (12)	Лежа	2,77±1,98	40±25	23±29	7,55±4,92
	Стоя	5,39±4,54	34±22	10±12	5,35±3,71

Примечание. p<0,05.

вкладом VLF. Взаимосвязь с другими индексами ВСР отсутствовала. Следует отметить, что ГЛЖ взаимосвязана с дисфункцией автономной регуляции у мужчин, причем в основном с нарушением парасимпатического контроля. Такая взаимосвязь обусловлена, по-видимому, преобладанием относительной симпатикотонии у мужчин и парасимпатикотонии у женщин. Это предположение подтверждается тем, что повышение симпатической активности и увеличение LF-компоненты было выявлено в большинстве исследований у больных ГВ с гипертрофией [5, 6, 12].

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о взаимосвязи автономной регуляции с систолической функцией ЛЖ у больных ГВ. Снижение индексов ВСР у больных с дисфункцией ЛЖ оказывается особенно выраженным при систолической дисфункции и свидетельствует об ослаблении влияния парасимпатической нервной систе-

мы [13], что косвенно подтверждается также исследованием [14]. ВСР также взаимосвязана с диастолічною дисфункцією ЛЖ [15].

#### Выводы

1. Нарушения автономной регуляции у больных с гипертонической болезнью взаимосвязаны с изменениями гемодинамики и процессами ремоделирования левого желудочка.

2. Нарушения автономной регуляции коррелируют не столько с базальным уровнем артериального давления, сколько с дисфункцией, прежде всего систолической, левого желудочка.

3. Ремоделирование левого желудочка коррелирует с автономной регуляцией только у мужчин преимущественно в результате нарушения парасимпатического контроля, что обусловлено относительной симпатикотонией у мужчин и парасимпатикотонией у женщин.

#### Литература

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. К., 2004. 83 с.
2. Grandi A.M., Maresca A.M., Giudici E. et al. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. Am. J. Hypertens. 2006; 19 (2): 199–205.
3. Cuspidi C., Mancia G., Ambrosioni E. et al. APROS Investigators. Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). J. Hum. Hypertens. 2004; 18 (12): 891–896.
4. Konrady A.O., Rudomanov O.G., Yacovleva O.I., Shlyakhto E.V. Power spectral components of heart rate variability in different types of cardiac remodelling in hypertensive patients. Med. Sci. Monit. 2001; 7 (1): 58–63.

5. Shipilova T., Pshenichnikov I., Kaik J. et al. Arterial hypertension, left ventricular geometry and QT dispersion in a middle-aged Estonian female population. *Blood Press.* 2003; 12 (1): 12–18.
6. Passino C., Franzoni F., Gabutti A. et al. Abnormal ventricular repolarization in hypertensive patients: role of sympatho-vagal imbalance and left ventricular hypertrophy. *Int. J. Cardiol.* 2004; 97: 57–62.
7. Pagani M., Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton. Neurosci.* 2001; 20, 90: 76–82.
8. Passino C., Magagna A., Conforti F. et al. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J. Hypertens.* 2003; 21 (2): 445–451.
9. Akdeniz B., Guneri S., Badak O. Arrhythmia risk and noninvasive markers in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2002; 2 (2): 121–129; AXVII.
10. Більченко А.В. Прогностическое значение variability сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. *Эксперим. і клін. медицина* 2007; 1: 109–113.
11. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the Europ. Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europ. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
12. Ohmori S., Matsumura K., Kajioka T. et al. Left ventricular mass predicted by a single reading of ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2000; 23 (4): 311–316.
13. Бобров В.А., Жаринов О.И., Волченко Г.В., Кутура О.Е. Эффекты блокатора  $\beta$ -адренергических рецепторов бизопрлола у больных с тяжелой сердечной недостаточностью: переносимость, влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма и качество жизни. *Укр. терапев. журн.* 2001; 3, 2: 38–42.
14. Kearney M.T., Zaman A., Eckberg D.L. et al. Cardiac size, autonomic function and 5-year follow-up of chronic heart failure patients with severe prolongation of ventricular activation. *J. Card. Fail.* 2003; 9 (2): 93–99.
15. Galetta F., Franzoni F., Prattichizzo F. et al. Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa. *J. Adolesc. Health.* 2003; 32 (6): 416–421.

#### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ З МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

**О.В. Більченко**

Обстежено 313 хворих на гіпертонічну хворобу I–III стадій. Виявлено взаємозв'язок гіпертрофії лівого шлуночка із показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) у чоловіків при відсутності такого у жінок. Найбільш значущий зв'язок за даними багатофакторного регресійного аналізу з показниками автономної нервової регуляції мала систолічна функція лівого шлуночка. У хворих на гіпертонічну хворобу з низькою фракцією викиду виявлені низькі значення як абсолютної потужності спектра, так і всіх спектральних компонент при більш низькому співвідношенні низькочастотної компоненти і високочастотної. Також виявлено взаємозв'язок автономної нервової регуляції з діастолічною функцією лівого шлуночка. У групі хворих з порушеною діастолічною функцією лівого шлуночка відзначалися низькі значення загальної потужності спектра ВСР і спектральних компонентів, що демонстрували парадоксальні реакції в ході активного тілт-тесту.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, серцево-судинне захворювання, автономна нервова система, систолічна функція лівого шлуночка, діастолічна функція лівого шлуночка, гіпертрофія лівого шлуночка.

#### RELATIONSHIP OF HEART RATE VARIABILITY WITH MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF LEFT VENTRICULAR IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

**O.V. Bilchenko**

313 patients with I–III stages of hypertension were included in study. Analyses of groups with and without hypertrophy show relation between LVH and HRV in men and absence of such relation in women. The systolic function has the most powerful relation with HRV according to regressive analyses. Decrease of HRV indexes: total power, spectral components and low relation LF/HF was observed in patients with decreased LV systolic function. Diastolic function of LV was related also with HRV. Decrease of LV diastolic function was associated with fall of total power and spectral components. Also abnormal reactions on tilt-test were found in patients with disturbed diastolic function.

**Key words:** hypertension, cardiovascular disease, autonomic nerve system, systolic function of left ventricular, diastolic function of left ventricular, hypertrophy of left ventricular.

Поступила 12.12.06

## НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*М.Н. Кочуева*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Показаны особенности иммунологического статуса у больных с диастолической сердечной недостаточностью различной этиологии, отражающие механизмы развития основного заболевания.

**Ключевые слова:** *иммунная система, цитокины, клеточное звено, гуморальное звено.*

Универсальный механизм прогрессирования сердечной недостаточности (СН) любой этиологии – ремоделирование сердца, одним из основных компонентов которого является диастолическая дисфункция [1]. Прогрессирование дисфункции сердца, независимо от факторов начального повреждения миокарда, «управляется» одними и теми же нейроэндокринными системами [2]. При этом основные проявления ремоделирования тесно связаны с системой цитокинов, содержание которых зависит от состояния факторов клеточного и гуморального иммунитета [3]. Причастность иммунной системы к патогенезу хронической сердечной недостаточности не вызывает сомнений [4]. Выявлен существенный вклад иммунологических механизмов в патогенез СН [5, 6]. Однако большинство исследований касалось больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) сердца, а участие иммунологических факторов в развитии диастолического варианта СН изучено недостаточно [5]. При сравнительном иммунологическом исследовании у больных различных нозологий, являющихся моделями диастолической дисфункции ЛЖ сердца, были выявлены общие закономерности нарушений иммунологического статуса: повышение сывороточных концентраций интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей- $\alpha_1$  (ФНО- $\alpha_1$ ), увеличение показателей гуморального звена иммунной системы и снижение клеточных факторов. При этом статистически значимые корреляции с параметрами диастолической функции ЛЖ сердца имели только сывороточные концентрации ИЛ-4 и ИЛ-6, что позволило предположить, что эти цитокины участвуют в механизмах развития диастолической дисфункции ЛЖ независимо от ее этиологии [7]. Учитывая наличие филогене-

тической общности последовательности иммунологических реакций на повреждающие факторы, можно считать доказательством этого предположения ответ на вопрос, «какие иммунологические показатели являются дискриминантами нозологической принадлежности больных с диастолическим вариантом СН и относятся ли к ним ИЛ-4 и ИЛ-6?».

Целью данного исследования явилось выявление параметров иммунологического статуса, характеризующих нозологические особенности иммунных механизмов развития основных заболеваний, и уточнение «иммунологических портретов» обследованных групп больных с диастолическим вариантом СН.

**Материал и методы.** В исследование включены 57 женщин в возрасте от 18 до 60 лет с диастолической СН II функционального класса (NYHA), имеющих одинаковый псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ сердца, обусловленный его нарастающей диастолической жесткостью. Среди них было 19 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (классификация ВОЗ, МОГ, 1999 г.), 17 больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких II рентгенологической стадии (СЗ) и 21 больная системной склеродермией (ССД). Диастолический вариант СН верифицирован в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского общества кардиологов [8]. Исследование включало общеклинические и иммунологические методы. Выявить иммунологические показатели, являющиеся дискриминантами нозологической принадлежности больных с диастолическим вариантом СН, позволило проведение дискриминантного анализа изучаемых иммунологических параметров – математического аналога дифференциальной диагностики [9]. Контрольную группу составили

24 практически здоровые пациентки того же возраста. Обработка результатов выполнена с использованием методов непараметрической статистики [9].

**Результаты.** Для обследованных больных были характерны повышение активности цитокинового и гуморального звеньев иммунной системы, угнетение активности клеточного звена иммунитета и снижение количества и бактерицидной активности фагоцитирующих нейтрофилов. По данным дискриминантного анализа, дискриминирующими иммунологическими признаками для трех нозологий явились концентрации в крови ИЛ-1, ФНО- $\alpha_1$ , количество Т-лимфоцитов (Тл), Т-супрессоров (Тс), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитирующих нейтрофилов (ФН) и фагоцитарное число (ФЧ). Каждый из выбранных параметров участвовал в формировании новых латентных (скрытых) переменных, характеризующих каждую из групп. Таких переменных было выявлено 2 (Root 1 и Root 2). По абсолютной величине факторных коэффициентов переменных можно было определить наиболее важные параметры иммунного статуса, по которым воспроизводятся «иммунологические портреты» нозологий. В первой переменной наибольший вклад в оценку иммунологического состояния пациентов вносили величины ФНО- $\alpha_1$ , Тс и ЦИК, во второй – количество Тл. Эти показатели имели наибольшую информационную значимость в оценке состояния иммунной системы у больных разных нозологических групп.

Структура новых латентных переменных представлена в таблице, в которой факторные коэффициенты при каждом из выбранных параметров отражают их степень участия в характеристике иммунологического статуса больных всех нозологических групп.

При сравнении величин параметров, дискриминирующих нозологии, оказалось, что

*Факторная структура латентных переменных, характеризующих состояние иммунологического статуса у больных с диастолической СН*

Переменные	Root 1	Root 2
ИЛ-1	-0,101170	-0,147080
ФНО- $\alpha_1$	0,217892	-0,173430
Тл	-0,091190	0,438892
Тс	-0,246670	-0,133350
ЦИК	0,452170	-0,108260
ФН	-0,038920	0,006721
ФЧ	-0,031770	0,162125

у больных ГБ имели место максимальные значения медиан количества в крови Тл, ФН и ФЧ и минимальные значения медиан концентраций ИЛ-1, ФНО- $\alpha_1$  и ЦИК. При статистически значимом увеличении медиан концентраций в крови цитокинов ( $p < 0,05$ ) медианы показателей иммунограммы у больных ГБ не имели достоверных отличий от медиан аналогичных показателей группы контроля ( $p > 0,05$ ). У больных ССД медианы концентраций ИЛ-1 и Тс имели минимальные значения, а медианы концентраций ФНО- $\alpha_1$  и ЦИК – максимальные. У больных СЗ значения медиан Тл, ФН и ФЧ оказались минимальными, а значения медиан концентрации в крови ИЛ-1 – максимальной. Параметры иммунологического статуса у больных СЗ и ССД статистически значимо отличались от аналогичных показателей группы контроля ( $p < 0,05$ ). На диаграмме рассеивания в координатах полученных новых переменных отчетливо видно достоверное разделение нозологических групп по выбранным дискриминирующим нозологии параметрам (рисунок).

Таким образом, выявлены параметры иммунологического статуса, характеризую-

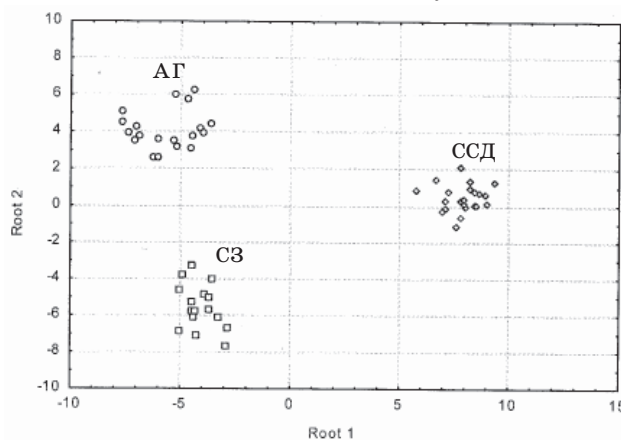


Диаграмма рассеивания дискриминантного анализа показателей иммунологического статуса обследованных больных

щие особенности иммунных механизмов развития основных заболеваний.

**Обсуждение.** В основе повышения диастолической жесткости миокарда лежит увеличение его интерстициального компонента [1]. Механизмы деградациии интерстициального матрикса и активации фиброза в миокарде имеют ряд общих стимулов, не зависящих от нозологии. Так, доказаны фиброзогенные эффекты ИЛ-4 и ИЛ-6, уровень которых может увеличиваться при различных по этиологии заболеваниях [3, 10]. Выявлена группа иммунологических показателей, формирующих «иммунологические портреты» нозологических групп и достоверно их различающих. Такими показателями оказались сывороточные концентрации ИЛ-1 и ФНО- $\alpha_1$ , количество в крови Тл, Тс, ЦИК, ФН и величина ФЧ. Сывороточные концентрации Ил-4 и ИЛ-6, «претендующих» на роль универсальных участников механизмов развития диастолической СН, в группу нозологических дискриминант не вошли, что доказывало их участие в повышении диастолической жесткости миокарда и развитии диастолического варианта СН у больных всех трех нозологических групп. Согласно иммуновоспалительной концепции прогрессирования СН эволюцию дисфункции ЛЖ сердца определяет неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, возникающая при нарушении микроциркуляции и индуцирующая синтез цитокинов, тесно связанных с другими факторами иммунной системы [4]. Как известно, у больных ГБ нарушения микроциркуляции обусловлены эндотелиальной дисфункцией и вазоконстрикцией мелких резистивных артерий и увеличением периферического сосудистого сопротивления, у больных СЗ в основе расстройств микроциркуляции лежит системное гранулематозное воспаление, а у больных ССД – системный аутоиммунный процесс с вовлечением сосудистого русла и прежде всего его периферического звена. Первопричиной активации иммунной системы могут являться различные факторы, инициирующие гипоксию тканей и нарушения микроциркуляции в них [4, 11]. Известно, что активированные лимфоциты и макрофаги синтезируют большое количество ФНО- $\alpha_1$ , экспрессирующего молекулы клеточной адгезии, от которых зависит проникновение лейкоцитов через эндотелий в ткани и дальнейшее развитие иммунного воспаления [4]. Иммунное воспаление, начинаясь с клеточных реакций и синтеза иммунокомпетентными клетками цитокинов, предполагает их закономерное переключение на гуморальные эффекты, приближающие патологический воспали-

тельный процесс к стадии исхода, которым является не что иное, как усиление пролиферативных процессов и фиброзирование [11]. Преобладание гуморальных реакций иммунной системы у наблюдаемых больных свидетельствовало о длительности заболевания – продолжительность анамнеза заболевания от момента его установления составляла не менее трех лет. Филогенетически детерминированная последовательность иммунологических реакций в патологическом процессе предполагает не только наличие общих закономерностей иммунного ответа на повреждение при разных нозологических формах, а и определенную общность участия в патогенезе заболеваний [11]. Свидетельством этого являлось участие ИЛ-4 и ИЛ-6 в повышении диастолической жесткости ЛЖ сердца и развитии диастолического варианта СН у больных разных нозологических групп. У обследованных больных ГБ, СЗ и СД наиболее важными иммунологическими детерминантами нозологических форм явились сывороточная концентрация ФНО- $\alpha_1$ , количество Тл, Тс и ЦИК.

#### Выводы

1. У больных с диастолическим вариантом сердечной недостаточности различной этиологии угнетение активности клеточного звена иммунитета и экспрессия гуморальных факторов и цитокинов отражает общность иммунного ответа организма на патологический процесс, при этом каждая нозологическая форма имеет особенности иммунологического статуса, патогенетически связанные с развитием основного заболевания.

2. Особенности иммунологического статуса у больных с диастолической сердечной недостаточностью II ФК определяют комплекс показателей, наиболее информативными среди которых являются сывороточная концентрация ФНО- $\alpha_1$  и количество в крови Т-лимфоцитов, Т-супрессоров и циркулирующих иммунных комплексов.

3. Приведенные данные являются описательным фрагментом изучения роли иммуновоспалительных факторов в механизмах развития широко распространенного, но мало изученного, диастолического варианта сердечной недостаточности. Изучение взаимосвязей иммунных механизмов развития диастолической сердечной недостаточности с механизмами структурно-функционального ремоделирования левого желудочка сердца будет способствовать разработке методов патогенетической терапии больных с нарушениями диастолического наполнения левого желудочка сердца.

**Литература**

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердечная недостаточность 2002; 3, 4 (14): 190–195.
2. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность 2002; 3, 4 (14): 161–163.
3. Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности. Клин. медицина 2003; 81, 2: 4–7.
4. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения: Учеб. пособие. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006. 288 с.
5. Амосова Е.Н., Шпак Я.В., Недождий А.В., Продусевич Л.В. Изменение содержания цитокинов в сыворотке у больных с диастолической сердечной недостаточностью. Укр. кардіол. журн. 2003; 4: 62–64.
6. Целуйко В.И., Кравченко Н.А. Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности. Укр. терап. журн. 2004; 4: 70–76.
7. Кочуева М.Н. Общие и индивидуальные иммунологические маркеры диастолической сердечной недостаточности у больных различных нозологических групп. Медицина сегодня и завтра 2005; 4: 61–63.
8. Europ. Study Group on Diastolic Heart Failure. How to Diagnose Diastolic Heart Failure. Eur. Heart J. 1998; 19: 990–1003.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
10. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. Chest. 2000; 117, 4: 1162–72.
11. Клиническая иммунология. Под ред. А.В. Караулова. М.: Медицина, 1999. 603 с.

**НОЗОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ДІАСТОЛІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

**М.М. Кочуева**

Представлені особливості імунологічного статусу у хворих на діастолическу серцеву недостатність різної етіології, які відображають механізми розвитку основного захворювання.

**Ключові слова:** імунна система, цитокіни, клітинний ланцюг, гуморальний ланцюг.

**NOSOLOGIC FEATURES OF IMMUNOLOGIC STATUS AT THE PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE OF VARIOUS ETIOLOGY**

**M.N. Kochueva**

It is devoted the features of immunologic status at the patients with diastolic heart failure of various etiology. This is reflects of the mechanisms of development the basic disease.

**Key words:** immune system, cytokines, cellular and humoral part.

Поступила 30.01.07

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*Е.В. Шайтуро*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изложены современные представления об особенностях диагностики и лечения больных с метаболическим синдромом. Показано, что важную роль в диагностике метаболического синдрома играет комплексное обследование больных, которое включает измерение окружности талии, измерение артериального давления, определение уровня триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой плотности, уровня глюкозы натощак и/или проведения теста толерантности к глюкозе. Важное значение имеют диета, нормализация углеводного и липидного обмена, лечение гипертонической болезни, коронарного атеросклероза, аритмий. Применение  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков, статинов имеет важное значение для улучшения прогноза и выживаемости этой группы больных.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Метаболический синдром – это симптомокомплекс, включающий ожирение (абдоминально-висцеральное), инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушение гемостаза, гиперурикемию и микроальбуминурию [1–3].

Впервые данный синдром, так называемый синдром X, или синдром инсулинорезистентности, объединяющий по механизмам возникновения артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз, описал J. Reaven [4]. В последующем к метаболическому синдрому были добавлены и другие нарушения, такие как гиперурикемия, микроальбуминурия [2, 5].

Общепринятой классификации метаболического синдрома не существует. Некоторые авторы выделяют скрытую и явную формы заболевания [6, 7]. В качестве скрытой формы рассматривают дислипидемию (без клинических проявлений), нарушение толерантности к углеводам, обнаруживаемое при нагрузочных пробах. К явным формам обычно относят выраженные симптомы одного или нескольких его проявлений [7, 8].

**Этиология и патогенез метаболического синдрома.** Ведущими факторами, способствующими развитию метаболического синдрома (МС), являются генетическая предрасположенность, чрезмерное потребление жиров с пищей, гиподинамия. В настоящее время установлено, что основная роль в патогенезе МС принадлежит инсулинорезистентности и вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемии. Они приводят к снижению чувствительности инсулиновых рецепторов, и, как результат, и глюкоза, и жиры, посту-

пающие с пищей, накапливаются в жировой ткани. Одновременно подавляется распад жиров, что способствует прогрессированию висцерального ожирения. На этом фоне постепенно истощается островковый аппарат  $\beta$ -клеток, что вначале ведет к нарушению толерантности к глюкозе, а затем к инсулинонезависимому сахарному диабету [1, 6, 8]. Итогом всех этих процессов является висцеральное ожирение [1, 8, 9]. В последующем адипоциты начинают секретировать свободные жирные кислоты в воротную вену печени, что приводит к значимому увеличению синтеза апобелка В, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) и снижению липопротеидов высокой (ЛПВП) плотности [9]. Развивающаяся дислипидемия приводит к нарушению функции сосудистого эндотелия и преобладанию вазоконстрикторных эффектов. Это обусловлено избыточной секрецией эндотелина-1, тромбосана и снижением образования оксида азота и простаглицлина [10, 11]. Такие сдвиги в значительной степени способствуют развитию и становлению артериальной гипертензии [5, 6]. Происходят изменения гемодинамики, обусловленные повышением активности симпатической нервной системы [2, 10]. Это приводит к увеличению ударного объема, периферического сосудистого сопротивления, частоты сердечных сокращений [1, 6]. Одновременно повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушается функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5, 8, 12]. Такие изменения способствуют задержке ионов натрия почками, развивается гиперволемия [1, 6, 7]. На этом фоне значительно усиливается пролиферация

гладкомышечных клеток сосудов, еще в большей степени повышается периферическое сосудистое сопротивление [10, 11]. В этих условиях в адипоцитах повышается синтез инсулиноподобного фактора роста, лептина, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ангиотензина II и других физиологически активных веществ [1, 2, 6].

Результатом этого является усиление влияния инсулина на гипоталамус, гипофиз, надпочечники, снижение активности синтеза фибринолиза, возникает предрасположенность к быстрому образованию атеросклеротических бляшек, тромбозам [5].

Типичными клиническими признаками и симптомами МС, особенно при наличии ожирения, являются жалобы на одышку, нередко повышенную утомляемость, сонливость, полидипсию, иногда сухость кожи, гиперкератоз [5, 8, 10]. Нередко на фоне МС наблюдаются клинические проявления, характерные для сахарного диабета, атеросклероза, артериальной гипертензии и т. д. [3, 11]. Диагностическими критериями МС являются наличие сахарного диабета 2-го типа или нарушений толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, дислипидемия, микроальбуминурия, гиперурикемия, нарушение гемостаза, ожирение (индекс массы тела – ИМТ > 30), артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.) [3, 13]. При наличии нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2-го типа для диагностики МС требуются еще два из перечисленных критериев [3, 7, 10]. Если у больного отсутствуют признаки нарушения углеводного обмена, рекомендуется оценить чувствительность периферических тканей к инсулину [2, 3].

В настоящее время при обследовании больных МС следует выполнить следующее: 1) определить степень ожирения с помощью вычисления ИМТ и выявить абдоминально-

висцеральное ожирение по отношению окружности талии к окружности бедер (если он более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин, то это косвенный признак абдоминально-висцерального ожирения) [1, 3, 5, 7]; 2) определить массу висцерального жира с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии; 3) выявить артериальную гипертензию, измеряя АД в условиях поликлиники или стационара или с помощью холтеровского мониторирования [3, 5, 8]; 4) для обнаружения нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности провести тест на толерантность к глюкозе с определением концентраций как глюкозы, так и инсулина в плазме крови; определить уровень инсулина в крови натощак; вычислить показатель НОМА-IR (так называемая «модель оценки гомеостаза» для инсулинорезистентности), который определяется по формуле: [уровень инсулина натощак (мЕД/мл)  $\times$  уровень глюкозы натощак (ммоль/л)]/22,5; 5) провести тест на наличие толерантности к инсулину (гипогликемическую пробу); 6) определить показатели липидного обмена, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови; показатели гемостаза и выраженность микроальбуминурии (табл. 1) [2, 5].

Лечение больных с МС проводят с помощью средств, влияющих на основные патогенетические звенья его развития [1, 5, 6, 13]. Для этого проводят лечение ожирения и нарушений углеводного обмена с помощью диеты, медикаментозных средств [1, 9]. Лечение нарушений углеводного обмена предполагает назначение таких медикаментозных средств, как метформин внутрь по 500 мг 1–3 раза в сутки или акарбоза внутрь по 50–100 мг 3 раза в сутки [5, 14].

Важное значение имеет лечение атерогенной дислипидемии статинами, фибратами, омега-3 жирными кислотами [5, 9, 10]. Для

Таблица 1. Показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом и нарушениями сердечного ритма ( $M \pm m$ )

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных			
		1-я (n=12)	2-я (n=11)	3-я (n=12)	4-я (n=10)
Общий холестерин, ммоль/л	До лечения	6,82 $\pm$ 0,17	7,15 $\pm$ 0,20	7,24 $\pm$ 0,23	7,09 $\pm$ 0,18
	После лечения	5,71 $\pm$ 0,19	5,59 $\pm$ 0,21	5,67 $\pm$ 0,29	5,73 $\pm$ 0,17
Триглицериды, ммоль/л	До лечения	3,11 $\pm$ 0,13	2,98 $\pm$ 0,14	3,16 $\pm$ 0,19	3,09 $\pm$ 0,16
	После лечения	2,60 $\pm$ 0,12	2,54 $\pm$ 0,18	2,72 $\pm$ 0,12	2,49 $\pm$ 0,19
ХС ЛПНП, ммоль/л	До лечения	4,52 $\pm$ 0,17	4,69 $\pm$ 0,19	5,06 $\pm$ 0,21	4,81 $\pm$ 0,12
	После лечения	3,26 $\pm$ 0,21	3,26 $\pm$ 0,18	3,46 $\pm$ 0,23	3,39 $\pm$ 0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,10 $\pm$ 0,04	1,01 $\pm$ 0,06	0,69 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,04
	После лечения	1,22 $\pm$ 0,07	1,19 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,04	0,98 $\pm$ 0,05

Примечание.  $p > 0,05$ ; достоверность различий между показателем до и после лечения.

нормализации АД назначают ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, которые являются препаратами выбора для больных с МС, так как они улучшают показатели углеводного обмена и снижают инсулинорезистентность [8]. Обычно назначают эналаприл внутрь по 5–20 мг 2 раза в сутки, периндоприл внутрь 2–8 мг 1 раз в сутки, моэксиприл внутрь 7,5–15 мг 1 раз в сутки, возможно назначение и других ингибиторов АПФ [5].

В последнее время для лечения артериальной гипертензии у больных с МС используют антагонисты рецепторов ангиотензина II [5]. Как и ингибиторы АПФ, эти препараты блокируют систему ренин–ангиотензин–альдостерон путем связывания ангиотензина II с рецепторами 1-го типа ангиотензина II, независимо от пути его образования [5]. Большинство известных клинических эффектов ангиотензина II, таких как вазоконстрикция, выделение катехоламинов, антидиуретического гормона, пролиферация кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов опосредуется рецепторами 1-го типа ангиотензина II, и поэтому такая избирательная селективная их блокада приводит к нейтрализации отрицательных эффектов ангиотензина II [7, 8]. Наиболее часто для лечения больных назначают кандесартан по 4–32 мг 1 раз в сутки, эпросартан по 300–600 мг 1 раз в сутки, ирберсартан по 75–300 мг однократно внутрь, лозартан по 25–50 мг 1 раз в сутки, телмисартан по 20–80 мг 1 раз в сутки, валсартан по 80–160 мг 1 раз внутрь однократно [5, 12].

В последнее время интерес кардиологов привлекают антиаритмические эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных, страдающих сердечной недостаточностью, при гипертрофии миокарда левого желудочка [12]. Это может иметь важное значение и для больных с МС, так как аритмии существенно влияют на прогноз, ухудшая течение основного заболевания [11, 12]. Это относится как к желудочковой экстрасистолии, так и к фибрилляции предсердий [12]. Как ингибиторы АПФ, так и блокаторы рецепторов к ангиотензину II способствуют снижению частоты фибрилляции предсердий и могут предупреждать обусловленные мерцательной аритмией осложнения. Клинические антиаритмические эффекты данных препаратов при фибрилляции предсердий могут быть связаны с предупреждением структурного ремоделирования миокарда предсердий [12]. Может иметь значение и прямое действие ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II на ионные каналы [2, 12]. Даль-

нейшие исследования позволят установить тонкие механизмы антиаритмического действия препаратов.

Важное значение имеет использование кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов. Среди них оптимальными являются метопролол 100 мг 2 раза в сутки, бисопролол 2,5–10,0 мг 1 раз в сутки или метопролол (ретардная форма) по 50–200 мг 1 раз в сутки [8]. Важное свойство  $\beta$ -блокаторов – их антиаритмические эффекты. При наличии у больных с МС экстрасистолии (как суправентрикулярной, так и желудочковой) их назначение особенно желательно [6, 8]. Среди других препаратов, которые используют для лечения артериальной гипертензии, следует назвать антагонисты кальция, такие как верапамил по 80 мг 3 раза в сутки или дилтиазем 80–180 мг 1–2 раза в сутки [6]. Назначают также пролонгированные препараты дигидропиридинового ряда: амлодипин 5–10 мг 1 раз в сутки, лацидипин 4–8 мг 1 раз в сутки, фелодипин внутрь 5–10 мг 1 раз в сутки, нифедипин 10–80 мг 1–2 раза в сутки [5, 7]. В некоторых случаях назначают агонисты I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов, которые оказывают антигипертензивное действие, улучшают показатели липидного обмена, снижают инсулинорезистентность. Чаще всего назначают моксонидин внутрь по 0,2–0,4 мг 1–2 раза в сутки или рилменидин внутрь по 1–2 мг 1–2 раза в сутки. Эти препараты не вызывают синдрома отмены [5, 15].

Для усиления эффектов других антигипертензивных препаратов назначают диуретики. Обычно предпочтение отдают индапамиду (ретардные формы), который назначают внутрь по 1,5 или 2,5 мг 1 раз в сутки [5, 10].

Для лечения нарушений сердечного ритма у больных с МС предпочтение, по-видимому, следует отдавать  $\beta$ -блокаторам, особенно для лечения больных ишемической болезнью сердца; при высоком риске внезапной смерти больным с недостаточностью кровообращения чаще всего назначают амиодарон, при суправентрикулярной экстрасистолии – антагонисты кальция верапамил или дилтиазем [5, 12]. При проведении лечения следует учитывать возможность развития у больных побочных эффектов, характерных для назначаемых препаратов [9].

Оценка эффективности лечения больных с МС проводится на основании того, как полно нормализовались гемодинамические показатели, а также показатели углеводного и липидного обмена [5]. Для больных с МС уровень АД без сопутствующего сахарного диабета – менее 140/90 мм рт. ст. [7, 9], а с сахарным диабетом – менее 130/80 мм рт. ст. [10]. Уровень глюкозы натощак в крови дол-

жен быть менее 6 ммоль/л, а через 2 часа после приема 75 г глюкозы – менее 7,8 ммоль/л [8]. Уровень холестерина (ХС) ЛПНП в крови должен быть не менее 2,6 ммоль/л, а ХС ЛПВП >1,15 ммоль/л (табл. 2).

жет привести к обратному развитию симптомов. В этом случае прогноз, как правило, благоприятный. При метаболическом синдроме, осложненном атеросклерозом, сахарным диабетом 2-го типа, тяжелой артери-

Таблица 2. Показатели кардиогемодинамики в процессе проведения гиполипидемической терапии

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных			
		1-я (n=12)	2-я (n=11)	3-я (n=12)	4-я (n=10)
КСО, см <sup>3</sup>	До лечения	69,5±2,3	72,3±2,2	72,5±1,9	73,4±2,7
	После лечения	68,8±1,8*	71,4±2,7*	72,5±1,9*	72,7±4,1*
КДО, см <sup>3</sup>	До лечения	133,7±4,9	131,7±3,2	134,6±4,8	152,5±3,8
	После лечения	132,8±4,2*	128,7±4,2*	132,7±4,1*	151,3±3,9*
УО, см <sup>3</sup>	До лечения	65,4±2,7	61,8±3,9	62,4±3,1	67,8±2,9
	После лечения	64,8±2,8*	63,3±6,8*	64,7±4,2*	66,3±3,2*
ФВ, %	До лечения	54,5±1,8	53,7±1,8	51,3±1,9	52,2±2,6
	После лечения	55,3±1,7*	54,2±2,3*	52,2±1,8*	51,7±2,0*
Число суправентрикулярных экстрасистол (за сутки)	До лечения		829±14		
	После лечения		673±11 <sup>#</sup>		
Число желудочковых экстрасистол (за сутки)	До лечения			652±15	
	После лечения			418±16 <sup>#</sup>	
Частота пароксизмов мерцательной аритмии	До лечения				2,02±0,08
	После лечения				2,12±0,09*
Число приступов стенокардии	До лечения	2,49±0,24	2,52±0,30	2,63±0,41	2,56±0,38
	После лечения	1,58±0,32 <sup>#</sup>	1,68±0,28 <sup>#</sup>	1,69±0,32 <sup>#</sup>	1,59±0,34 <sup>#</sup>
Тест с 6-минутной ходьбой	До лечения	392±19	398±18	376±18	319±17
	После лечения	474±16 <sup>#</sup>	480±19 <sup>#</sup>	493±21 <sup>#</sup>	326±18 <sup>#</sup>
ЧСС, уд/мин	До лечения	72,3±4,1	70,4±4,6	70,8±6,2	69,4±3,2
	После лечения	71,7±3,6*	73,3±3,6*	72,2±3,7*	70,3±4,3*
САД, мм рт. ст.	До лечения	132,7±4,9	133,9±3,3	128,7±3,2	132,7±3,8
	После лечения	131,8±3,2*	131,7±2,7*	131,7±3,7*	134,3±4,9*
ДАД, мм рт. ст.	До лечения	71,4±2,9	73,4±3,1	72,8±2,9	74,4±2,8
	После лечения	69,9±3,2*	72,2±2,9*	74,9±3,1*	72,2±2,1*

Примечание. \* p>0,05; <sup>#</sup> p<0,05; достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таким образом, прогноз у больных с метаболическим синдромом определяется наличием или отсутствием осложнений. Если у больных нет атеросклероза и сахарного диабета, то обычно адекватная терапия мо-

альной гипертензией, прогноз неблагоприятный. Предполагается, что даже у этих больных комплексная терапия может предотвратить развитие инсультов, инфарктов, снизит риск внезапной смерти.

### Литература

1. *Vupm A.* Ожирение и метаболический синдром. Обзоры клинической кардиологии 2006; 5: 2–10.
2. *McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R.* Insulin resistance and cardiovascular disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 713–718.
3. *Alberti K.J., Zimmet P.Z.* Definition, diagnosis and classifications of diabetes mellitus and its complications; Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: professional report of a WHD consultation. Diabetes Med. 1998; 15: 539–553.

4. *Reaven J.M.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
5. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтера, 2005: 341–348.
6. *Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.* Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. М.: Медпрактика, 2002. 128 с.
7. *Мамарбаева К.М., Мычка В.Б., Чазов Е.И.* Артериальная гипертензия и метаболический синдром. *Consilium medicum* 2004; 6, 5: 3–7.
8. *Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е.* Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология* 2002; 42, 4: 73–77.
9. *Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В.* Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. *Consilium medicum* 2006; 8, 5: 54–58.
10. *Braunwald E.A.* Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th, Phyladelphia–London–Токуо, 2005: 848–874.
11. *Isomaa B., Lahti K., Almgren P., Nissen M.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
12. *Ehrlich R., Hohnloser S., Nattel S.* Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Europ. Heart J.* 2006; 27, 5: 512–518.
13. *Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I.* Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute. Am. Heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
14. *Zimmet P., Collier G.* Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: Sinking the iceberg. *Drugs* 1999; 58: 21–28.
15. *Перова Н.В., Олферов А.М., Мамедов М.Н. и др.* Моксонидин корригирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме. *Обзоры клинической кардиологии* 2006; 5: 41–46.

#### МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

*О.В. Шайтуро*

Викладені сучасні уявлення про особливості діагностики та лікування хворих з метаболічним синдромом. Показано, що важливу роль в діагностиці метаболічного синдрому відіграє комплексне обстеження хворих, котре включає вимірювання талії, артеріального тиску, визначення рівня тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, рівня глюкози натщесерце і/або проведення тесту на толерантність до глюкози. Важливе значення має дієта, нормалізація вуглеводного та ліпідного обміну, лікування гіпертонічної хвороби, коронарного атеросклерозу, аритмій. Використання β-блокаторів, інгібіторів АПФ, діуретиків, статинів має важливе значення для поліпшення прогнозу і виживаності цієї групи хворих.

*Ключові слова:* метаболічний синдром, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

#### METABOLIC SYNDROME: MODERN STATE OF PROBLEM

*O.V. Shaythuro*

The modern aspects of diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome have been presented. The important role in diagnosis of metabolic syndrome the complex examination of patients, wich should contain the following component of circumference of waist, measuring of blood pressure, level of HDL cholesterol, level of triglycerides, the level of glucose of blood plasma or carrying out of test of glucose tolerance. The importance have diet and normalization of carbohydrates and lipids metabolism, the treatment of artherial hypertension, ischemic heart disease, arrhythmias. The prescribing of β-blockers, ACE inhibitors, diuretics, statins and antiarrhythmics drugs promotes improvement of survival rate and quality of life in these patients.

*Key words:* metabolic syndrome, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment.

*Поступила 22.02.07*

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*В.Н. Хворостинка, Н.К. Александрова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 35 беременных с явлениями пиелонефрита на фоне сахарного диабета. Проведена сравнительная оценка эффективности растительного препарата Канефрон Н. Показано положительное влияние комбинированной терапии на показатели бактериологического исследования мочи, эрадикацию возбудителя и снижение рецидивов, а также обострений хронического или гестационного пиелонефрита.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, беременность, сахарный диабет, Канефрон Н.

При сахарном диабете (СД) нередко наблюдается инфекция мочевых путей, которая способствует ухудшению функционального состояния почек, особенно при клинических проявлениях диабетической нефропатии. Частота пиелонефрита у больных СД достигает 35 %, что в 7–8 раз выше, чем в общей популяции. Это объясняется рядом факторов: снижением иммунологической реактивности организма; глюкозурией, которая создает благоприятные условия для размножения микрофлоры в моче; нарушением вегетативной регуляции тонуса и моторики мочевых путей вследствие диабетической нейропатии; ухудшением кровоснабжения почки (интерстициальной ткани), лоханок и чашечек. Следовательно, клиническое значение инфекции мочевыводящих путей у больных СД велико и определяется высокой частотой, провоцированием и поддержанием декомпенсации углеводного обмена, возможным дополнительным нарушением функций почек, частым возникновением опасных осложнений. Это значение еще больше возрастает при беременности [1, 2]. Так, среди беременных женщин инфекции почек и мочевыводящей системы составляют, по данным разных авторов, от 10 до 20 %. В Украине их распространенность составила 15,51 % и продолжает увеличиваться [3, 4].

Наиболее часто у беременных женщин встречается гестационный пиелонефрит. Это острое заболевание, впервые возникшее во время беременности. Особую проблему представляет пиелонефрит у беременных, страдающих СД. Частота урогенитальной инфекции у этого контингента составляет 62 %, в том числе пиелонефрит наблюдается у 44 % больных. Кроме того, острый пиелонефрит или обострение хронического может приводить к внутриутробному инфицированию плода, амнионту, преждевременным родам,

а также послеродовым гнойно-воспалительным осложнениям. Традиционная терапия почечной инфекции, обычно применяемая у беременных женщин, в случае СД оказывается недостаточно эффективной, что связано с нарушенным кровоснабжением, поэтому антибиотики хуже проникают к очагам воспаления; моча у больных СД нередко имеет кислую реакцию, что снижает активность многих антибиотиков; снижена иммунологическая реактивность организма, что способствует более частому возникновению рецидивов гестационного или повторных обострений хронического пиелонефрита [2, 5, 6].

Для оптимизации терапии пиелонефрита у беременных СД стали использовать растительный препарат Канефрон Н, который включает экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Клинические наблюдения показывают, что Канефрон Н оказывает спазмолитическое (эфирные масла устраняют рефлекторный спазм мочевых путей, улучшают пассаж мочи, уменьшают боль), вазодилаторное (эфирные масла расширяют почечные артерии, улучшают кровоснабжение), противовоспалительное (розмариновая кислота тормозит выделение медиаторов воспаления), антибактериальное (фенокарбоновые кислоты, фталиды, флавоноиды действуют против широкого спектра бактерий) и диуретическое (эфирные масла опосредованно через улучшение кровоснабжения и функции эпителия почечных канальцев, фенокарбоновые кислоты прямо за счет повышения осмотического давления в просвете почечных канальцев) действие, повышает рН мочи, поддерживая ее при систематическом применении на уровне 6,2–6,8 [3, 4, 7, 8].

Целью исследования явилась оценка эффективности использования растительного препарата Канефрон Н у беременных женщин с пиелонефритом на фоне СД.

**Материал и методы.** В условиях отделения экстрагенитальной патологии беременных ХОКБ обследовано 35 беременных женщин с пиелонефритом на фоне СД 1-го типа. Средний возраст обследуемых ( $28,6 \pm 2,5$ ) года. Средняя длительность СД ( $8,6 \pm 1,4$ ) года. Степень компенсации углеводного обмена оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), который определяли калориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой, средний уровень ( $7,1 \pm 1,2$ ) %. Для оценки выраженности проявлений диабетической нефропатии согласно Mogensen определяли уровни креатинина, мочевины сыворотки крови и микроальбуминурии иммуноферментным методом. Диагноз гестационного пиелонефрита (ГП) устанавливали на основании жалоб – слабость, боли в поясничной области, лихорадка, дизурические явления, лабильные показатели гликемии. Для верификации диагноза проводили клинический анализ мочи, крови, анализ мочи по Нечипоренко (показатели контролировали до и после лечения), который являлся основополагающим в постановке ГП при наличии более 4 тыс. лейкоцитов в 1 мл мочи. Обязательным было бактериологическое исследование мочи с определением степени и характера бактериурии, а также чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Для исключения обструкции мочевыводящих путей проводили УЗИ почек.

Канефрон Н назначали в различные сроки беременности. Показанием к назначению явился ГП или обострение хронического пиелонефрита (ХП). Больные были разделены на две группы: I (основная, принимавшая дополнительно Канефрон Н) – 18 чел., и II (контрольная) – 17 чел. Канефрон Н назначали в виде раствора (водно-спиртовой экстракт) по 50 капель 3 раза в день в течение 4 недель. Во всех случаях больные начинали принимать фитопрепарат одновременно с антибиотиком и продолжали принимать его после отмены последнего. Группу сравнения составили 30 беременных с СД 1-го типа и пиелонефритом, которые находились в клинике ранее – до начала использования Канефрона Н.

Полученные данные обработали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Распределение возбудителей пиелонефрита у больных при бактериологическом исследовании было следующим: ассоциация микроорганизмов с КОЕ менее  $1 \cdot 10^5$ /мл – 32,4 % (25 больных, из них 14 с ГП, 11 – с обострением ХП), *E. coli* – 27,8 % (20, соответственно 11 и 9), *St. Epidermidis* – 10 % (9, 6, 3), *Klebsiella* – 8,8 % (8, 3, 5), *Proteus* – 3,3 % (3, все с ХП), *St. aureus* –

2,2 % (2 с ГП) и другие – 5,4 % (5, 4, 1). Вместе с тем у 7,8 % больных (7 с ГП) определялась «стерильность» мочи, а у 52,4 % больных в моче были обнаружены грибы *Candida*.

В большинстве случаев диагноз устанавливали во время планового лабораторного обследования стационарных больных при отсутствии ярких клинических проявлений. В такой ситуации антибиотикотерапию назначали с учетом характера и чувствительности микрофлоры после получения результатов бактериологического исследования. При наличии отрицательного или неопределенного результата посева, а также при клинических проявлениях острой почечной инфекции (повышение температуры, болевой и дизурический синдромы) антибиотикотерапию назначали эмпирически.

Дополнительное включение Канефрона Н в терапию пиелонефрита у беременных с СД существенно повысило ее эффективность. Так, у больных с явными клиническими проявлениями заболевания раньше на 2–3 дня наступало улучшение самочувствия – исчезали болевой синдром, дизурические явления, никтурии. В среднем на 1 день раньше нормализовалась температура тела. У больных ГП из I группы нормализация анализов мочи после 7 первых дней лечения наступала в 89,8 % случаев (16 больных), а во II группе – в 74,2 % (13 пациенток,  $p < 0,05$ ). Что касается больных с ХП, то соответственно в 75 % случаев (12 чел.) и 56,2 % (15 чел.),  $p < 0,05$ . Эрадикация возбудителя после окончания курса антибиотикотерапии в I группе произошла у 77,8 % больных, во II группе – у 67,5 %,  $p < 0,05$ . Следует отметить, что ни у одной больной I группы не определялась массивная бактериурия, а у 58 % больных при повторном исследовании через 2 недели приема Канефрона Н без антибиотикотерапии моча оказалась стерильной. Таким образом, процент эрадикации в I группе повысился до 89,9 %. Во II группе больных, не получавших Канефрон Н, с нестерильными посевами после курса антибиотикотерапии у 7 пациенток бактериурия оставалась массивной (КОЕ  $> 10^5$ /мл), что требовало назначения повторного курса лечения.

Наиболее значимым эффектом включения Канефрона Н в лечение пиелонефрита у беременных с СД явилось снижение числа рецидивов или повторных обострений.

Так, в I группе рецидив ГП наступил только у 1 больной (5,6 %), повторное обострение во время беременности ХП – у 3 (23,2 %), во II группе – соответственно у 12 (35,4 %;  $p < 0,05$ ) и 14 (56,2 %;  $p < 0,01$ ).

Полученные результаты позволили уменьшить количество повторных курсов антибак-

териальной терапии во время беременности и, возможно, способствовали снижению частоты хронизации почечной инфекции после перенесенного ГП. Кроме того, у обследованных больных уровень креатинемии и урикемии не отличался от контрольных значений ( $p < 0,05$ ). Пациенты имели сохраненную клубочковую функцию почек. Скорость клубочковой фильтрации была повышенной у больных обеих групп по сравнению с контролем: ( $162,4 \pm 10,2$ ) и ( $161,2 \pm 9,8$ ) мл/мин против ( $106,9 \pm 4,4$ ) мл/мин;  $p < 0,05$ ; повышенным был и уровень микроальбуминурии – ( $56,5 \pm 4,3$ ) и ( $56,8 \pm 5,1$ ) мг/сут против ( $15,0 \pm 0,31$ ) мг/сут,  $p < 0,05$ , что свидетельствует о повышенном гемодинамическом напряжении на почки. На фоне проведенной терапии показатели имели тенденцию к нормализации, однако степень выраженности их была различной: у беременных, принимавших базисную терапию, скорость клубочковой фильтрации составила ( $142,7 \pm 11,2$ ) мл/мин, микроальбуминурии – ( $42,3 \pm 2,1$ ) мг/сут, у пациенток, в терапии которых использовался дополнительно Канефрон Н, эти показатели составили ( $107,2 \pm 8,6$ ) мл/мин и ( $15,5 \pm 1,8$ ) мг/сут соответственно,  $p < 0,05$ , что свидетельствует о позитивном ренопротективном влиянии Канефрона Н и, вероятно, обусловлено

влиянием последних на метаболизм ткани почек посредством улучшения кровообращения.

Таким образом, включение в комплексную терапию беременных, страдающих пиелонефритом на фоне СД, Канефрона Н является оправданным, так как снижает риск развития опасных для жизни осложнений, а также может быть рекомендовано и для профилактического использования.

#### Выводы

1. Комплексная терапия пиелонефрита у беременных на фоне сахарного диабета способствует восстановлению в более ранние сроки микрофлоры мочи и в 89,9 % случаях полной эрадикации возбудителя.

2. Дополнительное включение в терапию пиелонефрита у беременных в сочетании с сахарным диабетом Канефрона Н значительно улучшает клиническое течение заболевания, способствует снижению числа рецидивов и повторных обострений заболевания.

3. Комплексная терапия, вероятно, способна оказывать нефропротекторное действие, вследствие чего может считаться терапией выбора для лечения и профилактики осложнений у беременных с пиелонефритом и сахарным диабетом.

#### Литература

1. Вернигородский В.С., Вдовиченко Н.Н. Современные проблемы сахарного диабета и беременности. Винница, 2003. 128 с.
2. Иваськів К. Особенности лечения хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом. Ліки України 2005; 4 (93): 57–58.
3. Медведь В.І. Особливості антибактеріальної терапії під час вагітності. Мистецтво лікування 2004; 4: 9–13.
4. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 33th ed. Ed. by D.N. Gilbert, R.C. Muellering, M.A. Sande. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy Inc., 2003.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 239 с.
6. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. Geerlings S.E., Brouwer E., Van Kessel K. et al. Eur. J. Invest. 2000; 30 (11): 995–1001.
7. Березняков И.Г. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом. Клини. антибиотикотерапия 2002; 3: 23–25.
8. Meiland R., Geerlings S.E., Hoepelman A. Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. Drugs 2000; 62 (13): 1859–68.

#### ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПІЕЛОНЕФРИТУ У ВАГІТНИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

**В.М. Хворостінка, Н.К. Александрова**

Обстежено 35 вагітних з ознаками піелонефриту на тлі цукрового діабету. Проведена порівняльна оцінка ефективності застосування рослинного препарату Канефрон Н. Доведено позитивний вплив комбінованої терапії на показники бактеріологічного дослідження сечі, ерадикацію збудника інфекції та зниження рецидивів або загострень хронічного та гестаційного піелонефриту.

**Ключові слова:** піелонефрит, вагітність, цукровий діабет, Канефрон Н.

#### PHARMACOTHERAPY PECULIARITIES OF PYELONEPHRITIS IN PREGNANT WITH DIABETES MELLITUS

**V.N. Khvorostinka, N.K. Alexandrova**

35 pregnant with pyelonephritis and diabetes mellitus were examined. Comparative estimations effectiveness of plants drugs – Kanefron H was carried. Combine treatment promotes renewal of bacteriological urine investigations, infection eradications, decrease of infection attacks and intensify chronic or gestational pyelonephritis. Also combine therapy have positive renoprotective effects.

**Key words:** pyelonephritis, pregnancy, diabetes mellitus, Kanefron H.

Поступила 15.12.06

## ВПЛИВ БІЛКОВО-ЕНЕРГЕТИЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА ФОРМУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*О.В. Граніна*

*Харківський державний медичний університет  
Харківська обласна клінічна лікарня*

Доведено, що порушення білкового обміну та метаболізму гомоцистеїну у хворих на ЦД викликає структурно-функціональні зміни нирок, що веде до формування діабетичної нефропатії. Порушення стану системи коагуляції крові супроводжується розвитком коагулопатії, зниженням ендотеліального шару судин, що викликає експресію фібрoneктину та сприяє розвитку діабетичної нефропатії.

**Ключові слова:** цукровий діабет, нефропатія, білково-енергетична недостатність, гомоцистеїн, фібрoneктин.

Найбільшу загрозу для життя хворих на ЦД становить ураження нирок – діабетична нефропатія (ДН) [1–3]. ДН являє собою комплекс різноманітних патогенетичних змін судинно-клубочково-канальцевого апарату нирок. Патогенез ДН зумовлений дією багатьох факторів: генетичних, метаболічних, імунологічних і гемодинамічних [4]. Серед факторів, які сприяють формуванню ДН, виділяють синдром білково-енергетичної недостатності, що негативно впливає на трофічні процеси. Привертає увагу зростання гомоцистеїну, що викликає ангіотоксичну та нефротоксичну дію [5, 6].

Надійним доклінічним критерієм діагностики ДН вважається мікроальбумінурія, яка свідчить про ураження клубочків нирок. Гіперфільтрація та гіперперфузія нирок виявляються вже в дебюті ЦД, а структурні зміни в клубочках – при тривалості ЦД не менше ніж 5 років [7–10].

Нові знання про патогенетичні фактори ДН у хворих на ЦД дозволяють поліпшити діагностику, профілактику та лікування даних пацієнтів.

Метою дослідження було визначення впливу білково-енергетичної недостатності та гіпергомоцистеїнемії на формування ДН у хворих на ЦД.

**Матеріал і методи.** Обстежено 147 хворих на ЦД, які знаходилися на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова. Серед обстежених було 72 (49,0 %) хворих на ЦД 1-го типу (1-ша група) та 75 (51,0 %) хворих на ЦД 2-го типу (2-га група). Діагноз встановлювали відповідно до класифікації ЦД (ВООЗ, 1995, 1999).

ДН визначали з урахуванням класифікації С.Е. Mogensen (1983). У кожній групі хворих на ЦД в залежності від типу було виділено по три підгрупи з доклінічними ступенями ДН. При ЦД 1-го типу до 1-ї підгрупи входило 20 (13,6 %) хворих, до 2-ї – 33 (22,4 %); до 3-ї – 19 (12,9 %) хворих; при ЦД 2-го типу – відповідно 21 (14,3 %), 32 (21,8 %) та 22 (15,0 %) хворих. Контрольну групу склали 20 здорових донорів. Середня тривалість захворювання при ЦД 1-го типу становила ( $13,60 \pm 0,53$ ) роки, при ЦД 2-го типу – ( $10,90 \pm 0,55$ ) років. Хворі на ЦД 1-го та 2-го типів переважно були із субкомпенсованим станом вуглеводного обміну (36,7 та 40,8 %), а також із тяжким (83,8 %) та середньотяжким (15,6 %) перебігом.

При клінічному обстеженні у хворих на ЦД 1-го типу індекс маси тіла (ІМТ) у 1-й підгрупі відповідав нормативним показникам, а у 2-й та 3-й підгрупах підвищувався до рівня І стадії ожиріння. У хворих на ЦД 2-го типу ІМТ зростав від І стадії ожиріння у 1-й підгрупі до II – у 3-й підгрупі хворих. Збільшення ІМТ і андрогенний тип ожиріння можуть бути віднесені до факторів ризику при ДН. Верифікацію діагнозу ЦД із ДН у обстежених хворих здійснювали з використанням лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Стан вуглеводного обміну оцінювали по результатах визначення рівня глюкози натще в сироватці крові, показниках середнього добового вмісту глюкози натщесерце (ГКН), середньої постпрандіальної глікемії (ГКП), середньої амплітуди коливань глікемії протягом доби (ГКА), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Концентрацію інсуліну визначали методом радіоімунологічного аналізу.

Функціональний стан нирок визначали з урахуванням дослідження сечі за Зимницьким і Нечипоренком, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації сечовини, креатиніну та екскреції мікроальбумінів (ЕМА) із сечею. Білковий баланс оцінювали за вмістом загального білка та білкових фракцій у сироватці крові. Стан ферментного обміну оцінювали за вмістом амінотрансфераз (АСТ, АЛТ) у сироватці крові. Рівень гомоцистеїну визначали методом імуноферментного аналізу. Стан системи коагуляції крові оцінювали по показниках протромбінового індексу (ПТІ), фібриногену, фібрoneктину.

Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** У всіх обстежених хворих виявлено вірогідне підвищення глюкози натще в сироватці крові. Показники вуглеводного обміну (ГКН, ГКП, ГКА, HbA1c) вірогідно підвищувались у хворих усіх підгруп [11, табл. 1]. При цьому рівень ГКН, ГКП, ГКА та HbA1c у сироватці крові хворих із ДН 3-го ступеня при ЦД 1-го типу був вірогідно більшим у порівнянні з ідентичною підгрупою з ЦД 2-го типу. Показники глікозильованого гемоглобіну вірогідно збільшувались паралельно формуванню ДН у всіх підгрупах хворих. Зростаюча інсулінова недостатність перебігала з вірогідно прогресуючим індексом чутливості до інсуліну (індекс НОМА), який вірогідно переважав при ДН 2-го та 3-го ступенів у хворих на ЦД 2-го типу.

Функціональний стан нирок змінювався на тлі зростаючої глікемії, а також рівня креатиніну, сечовини, ЕМА, ШКФ і наявності С-реактивного протеїну (СРП). Установлено, що рівень креатиніну в сироватці крові вірогідно збільшувався при кожному наступному ступені ДН. При ДН 1-го ступеня у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів рівень креатиніну був менше ніж 100 мкмоль/л, при ДН 2-го ступеня – в межах 100–110 мкмоль/л, а при ДН 3-го ступеня – > 110 мкмоль/л, але не вище 125 мкмоль/л з переважанням у 2-й та 3-й підгрупах при ЦД 2-го типу порівняно з ідентичними показниками при ЦД 1-го типу. Ідентично креатиніну змінювався і рівень сечовини з вірогідним підвищенням у всіх підгрупах при ЦД 1-го та 2-го типів. Характерні зміни встановлені і з боку показників ШКФ, які вірогідно підвищувались при ДН 1-го та 2-го ступенів до 120–155 мл/хв, а при ДН 3-го ступеня до 120–105 мл/хв. Виявлено також вірогідне збільшення ЕМА із сечею при ДН 1-го ступеня до 24 мг/добу, при ДН 2-го ступеня до 100 мг/добу та при

ДН 3-го ступеня до 307 мг/добу. Відзначено також, що перебіг ЦД 1-го та 2-го типів супроводжувався вірогідним збільшенням СРП у сироватці крові, що зростав при ДН 1, 2 та 3-го ступенів.

Формування ДН у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів перебігало на фоні прогресуючих метаболічних процесів, які проявлялися змінами білкового, ферментного обміну та стану коагулограми (таблиця). Порушення білкового обміну відбувалося з помірно прогресуючим розвитком диспротеїнемії.

У хворих усіх підгруп відзначено вірогідне зниження рівня загального білка в сироватці крові, прогресуючий розвиток гіпоальбумінемії, а також гіпер- $\alpha_1$ - та  $\gamma$ -глобулінемії зі зниженням коефіцієнта атерогенності.

Порушення білкового обміну при ДН у хворих на ЦД може бути наслідком гепатorenального синдрому, що перебігає зі зростаючими змінами амінокислотного складу, які супроводжуються пригніченням утворення та засвоєння білків, а також розвитком синдрому білково-енергетичної недостатності. Відомо, що при дефіциті інсуліну глікогенез стимулюється глюкагоном, що веде до використання амінокислоти аланіну для синтезу глюкози в печінці та підсиленого розпаду тканинного білка, який є джерелом цієї амінокислоти. На тлі гіперглікемії, прогресуючої диспротеїнемії, накопичення аланіну в організмі зростають порушення функціонального стану нирок з розвитком ДН.

Прогресуючі метаболічні порушення супроводжувалися підвищенням активності індикаторних ферментів трансаміназ (АСТ та АЛТ) у сироватці крові при 2-му і 3-му ступені ДН у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів.

Зміни білкового та ферментного обміну є відображенням синдрому цитолізу, що, певно, було викликано порушенням структурно-функціонального стану паренхіми нирок. Формування ДН сприяло розвитку синдрому білково-енергетичної недостатності.

Зростаючий рівень HbA1c негативно впливав на рівень загального білка та альбумінів у сироватці крові і позитивно на концентрацію глобулінів, що може бути пов'язане зі змінами синдрому імунного запалення в залежності від глікемії та ступеня ДН.

Прогресуючі структурно-функціональні зміни нирок у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів супроводжувалися також змінами стану системи коагуляції крові, що проявлялося вірогідним збільшенням показників ПТІ, фібриногену, фібрoneктину в сироватці крові з найбільш вираженими змінами при ДН 3-го ступеня. Зміни показників системи коагуляції крові перебували в залежності від прямого кореляційного впливу HbA1c.

## Показники білкового, ферментного обмінів та коагулограми

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі	
		1-ша група	
		1-ша підгрупа (n=20)	2-га підгрупа (n=33)
Загальний білок, г/л	68,00±0,73	65,40±0,47*	63,30±0,21*
Альбуміни, %	56,10±0,38	54,50±0,24*	52,40±0,13*
α <sub>1</sub> -глобуліни, %	7,58±0,18	8,65±0,22*	8,68±0,12*
α <sub>2</sub> -глобуліни, %	9,44±0,28	9,55±0,12	9,52±0,13
β-глобуліни, %	11,20±0,28	10,30±0,13	10,80±0,17
γ-глобуліни, %	15,60±0,27	17,00±0,17*	18,60±0,12*
Коефіцієнт атерогенності	1,27±0,02	1,19±0,01*	1,10±0,01*
АСТ, ммоль/л	0,42±0,04	0,47±0,01	0,53±0,01*
АЛТ, ммоль/л	0,46±0,04	0,49±0,01	0,57±0,01*
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,08±0,90	10,70±0,21* #	13,10±0,25*
ПТІ, %	89,40±0,30	91,30±0,76	92,10±0,32*
Фібриноген, г/л	3,70±0,36	3,75±0,07	5,40±0,12*
Фібронектин, мкг/мл	340,50±8,00	386,40±7,40*	395,20±5,40*

Примітка.\* p<0,05, порівняно з контролем; # p<0,05, при порівнянні ідентичних підгруп 1-ї

Установлено також прямий кореляційний зв'язок між рівнем фібронектину та показниками ГКН (r=+0,73), ПТІ (r=+0,89), фібриногену (r=+0,52), а також негативний кореляційний вплив на концентрацію інсуліну (r=-0,21), рівень загального білка (r=-0,78), альбумінів (r=-0,92), показники ШКФ (r=-0,9).

Підтверджується гіпотеза про те, що фібронектин є одним із протеїнів екстрацелюлярного матриксу, який відіграє важливу роль у регуляції клітинної міграції та формуванні ДН. Фібронектин є маркером ендотеліальної дисфункції, а також ураження ендотелію і судин у хворих на ЦД. Незадовільний глікемічний контроль призводить до «васкулотоксичного» ефекту ЦД із зниженням ендотеліального шару судин, викликає екскрецію фібронектину та формування ДН.

Розвиток ДН у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів супроводжувався також вірогідним підвищенням рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Вважають, що коливання концентрації гомоцистеїну в сироватці крові може бути пов'язане з генетичними дефектами, що спричиняють неповноцінність ферментативних систем, які забезпечують процеси метаболізму гомоцистеїну. Підвищення гомоцистеїну в сироватці крові мало прямий кореляційний вплив на рівень ГКН (r=+0,82), НbA1c, сечовини (r=+0,74), ЕМА (r=+0,48) та негативно впливало на показники ШКФ (r=-0,88), рівень загального білка (r=-0,93), альбумінів (r=-0,87), що підсилювалося про-

цесами ангиотоксичності та нефротоксичності і сприяло формуванню ДН.

Аналізуючи результати дослідження, слід відзначити, що зміни білкового, ферментного обмінів, вмісту гомоцистеїну та стану системи коагуляції крові при ЦД тісно пов'язані із хронічною гіперглікемією та проявляються гіпопротеїнемією, диспротеїнемією, гіперферментемією, коагулопатією, які залежать від ступеня ДН.

Зростаючі порушення функціонального стану нирок супроводжуються формуванням синдромів білково-енергетичної недостатності, цитолізу та імунного запалення, які відображають метаболічні зміни в організмі. Важливу роль у прогресуючих метаболічних порушеннях відіграють фібронектин і гомоцистеїн, які мають зв'язок із багатьма біохімічними факторами та можуть бути прогностичними маркерами у формуванні ДН.

#### Висновки

1. Порушення білкового обміну та метаболізму гомоцистеїну у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів сприяє розвитку синдрому білково-енергетичної недостатності та інтоксикації з нефротоксичністю, що викликає структурно-функціональні зміни нирок і веде до формування діабетичної нефропатії.

2. Порушення стану коагуляції крові у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів супроводжується розвитком коагулопатії, зниженням ендотеліального шару судин, що викликає експресію фібронектину та сприяє розвитку діабетичної нефропатії.

у хворих на ЦД із діабетичною нефропатією ( $M \pm m$ )

на ЦД			
3-тя підгрупа (n=19)	2-га група		
	1-ша підгрупа (n=21)	2-га підгрупа (n=32)	3-тя підгрупа (n=22)
60,50±0,23*	64,60±0,55*	60,70±0,19* #	58,60±0,26* #
50,10±0,27*	53,80±0,34*	51,40±0,29* #	48,40±0,26* #
8,86±0,24*	8,74±0,16*	8,80±0,16*	8,70±0,24*
9,51±0,23	9,86±0,23	9,80±0,21	9,60±0,23
11,00±0,43	10,10±0,21	10,30±0,38	10,80±0,25
20,60±0,26*	17,50±0,43*	19,70±0,16* #	21,50±0,17* #
1,00±0,01*	1,16±0,01*	1,02±0,03*	0,98±0,01*
0,59±0,01*	0,49±0,02	0,56±0,01*	0,61±0,01*
0,61±0,01*	0,52±0,02	0,59±0,01*	0,62±0,01*
19,50±0,47*	9,50±0,25*	13,50±0,21*	19,80±0,46*
95,40±1,2*	92,50±0,35*	103,70±2,00*	104,60±1,40* #
6,40±0,15*	4,14±0,21	4,92±0,16*	4,83±0,12* #
432,50±6,4*	380,60±9,70*	412,30±8,20*	473,40±3,20* #

та 2-ї груп.

3. Визначені рівні фібрoneктину та гомоцистеїну в сироватці крові у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів можуть бути діагнос-

тичними та прогностичними маркерами у формуванні та розвитку діабетичної нефропатії.

### Література

1. Воронцов А.В., Шестакова М.В. Диabeticкая нефропатия: патогенез и лечение. Проблемы эндокринологии 1996; 42, 4: 37–42.
2. Синяченко О.В., Казанов В.Н., Файнерман В.В. Поверхностное натяжение крови и мочи при диabeticкой нефропатии. Нефрология 2003; 7, 1: 40–47.
3. Семидоцкая Ж.Д., Чернякова И.А., Красовская Е.А., Березовский А.Е. Парциальные функции почек у больных диabeticкой нефропатией. Эксперим. і клін. медицина 2002; 1: 54–56.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диabeticкая нефропатия. М., 2000. 225 с.
5. Refsum H., Ueland P.M., Nygaard O. Homocysteine and cardiovascular disease. Ann. Rev. Med. 1998; 49: 31–62.
6. Bostom A.G., Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology and potential relationship to atherosclerotic outcomes. Kidney Int. 1997; 52, 1: 10–20.
7. Тронько М.Д., Кравченко В.І. Епідеміологія цукрового діабету в Україні. Діабет і життя 1997; 1: 8–10.
8. Балаболкин М.И., Кришинская В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. Терап. архив 1999; 71, 10: 12–15.
9. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диabetология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
10. Chaturvedi N., Bandinelli S., Mangili R. et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycaemic threshold. Kidney Int. 2001; 60: 219–227.

### ВЛИЯНИЕ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Е.В. Гранина**

Доказано, что нарушения белкового обмена и метаболизма гомоцистеина у больных сахарным диабетом вызывают структурно-функциональные изменения почек, что ведет к формированию диabeticкой нефропатии. Нарушение состояния системы коагуляции крови сопровождается развитием коагулопатии, снижением эндотелиального слоя сосудов, что вызывает экспрессию фибронектина и способствует развитию диabeticкой нефропатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нефропатия, белково-энергетическая недостаточность, гомоцистеин, фибронектин.

**EFFECT OF PROTEIN-CALORIE DEFICIENCY AND HYPERHOMOCYSTEINAEMIA ON FORMATION OF THE DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS*****E.V. Granyna***

The effect produced by protein-calorie deficiency and hyperhomocysteinaemia on the formation of diabetic nephropathy (DN) was determined in 147 examined patients with diabetic mellitus. It is proved that disturbances in protein and homocysteine metabolisms in patients with diabetic mellitus cause structural-functional changes and formation of DN. A disturbed state of the blood coagulation system is accompanied by the development of coagulopathy and a decrease of the endothelial layer of vessels, it causing fibronectin expression and contributing to the development of DN.

**Key words:** *diabetes mellitus, nephropathy, protein-calorie deficiency, homocysteine, fibronectin.*

*Поступила 13.02.07*

## СТАН ЕКЗОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

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

*Харківський державний медичний університет*

Обстежено 43 хворих на ревматоїдний артрит. Клінічні прояви ураження підшлункової залози виявлені лише у 29 хворих, які характеризувалися наявністю больового і диспептичного синдромів. При лабораторно-інструментальному дослідженні (панкреатичний сік, вміст еластази I в калі) відмічені патологічні зсуви у всіх хворих. Зроблено висновок про доцільність використання лабораторних тестів для визначення стану екзокринної функції підшлункової залози у хворих на ревматоїдний артрит.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, екзокринна функція, підшлункова залоза.

Ревматоїдний артрит (РА) належить до найбільш тяжких хронічних захворювань людини, а його терапія залишається однією з найскладніших проблем сучасної медичної науки. В патогенезі РА цитокиновий каскад відіграє ключову роль в розгортанні ланцюжка імунізапальних реакцій. Ревматоїдне запалення зумовлене порушенням балансу прозапальних (інтерлейкін-1 — ІЛ-1, фактор некрозу пухлин альфа — ФНП- $\alpha$  тощо) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокинів з перевагою синтезу перших над другими [1–4]. Т-клітинно-моноцитомacroфагальний механізм з цитокиновим каскадом переважне значення має на ранніх стадіях РА, у той час як на пізніх домінують автономні імунні механізми на основі взаємодії генотипно змінених синовіоцитів з компонентами позаклітинного матриксу. Інша гілка патогенезу РА — порушення гуморального імунітету. Активація В-клітин також виникає під впливом ІЛ-1 та ІЛ-4, після чого В-лімфоцити трансформуються в плазматичні клітини, які виробляють антитіла з наступним утворенням імунних комплексів, у тому числі комплексу IgG-РФ (ревматоїдний фактор). Якщо клітинно-опосередковані механізми відіграють провідну роль в ураженні суглобів, то гуморальні імунні порушення відповідальні перед усім за позасуглобові прояви РА [5–8].

Вказані дані обґрунтовують, з одного боку, необхідність раннього терапевтичного впливу з метою призупинити патологічний процес на неінвазивній відносно хряща стадії (базова терапія), з іншого — використання елімінаційних процедур (наприклад, плазмаферез) у хворих з позасуглобовими проявами РА.

Ураження ендокринних залоз, особливо підшлункової залози, пов'язане з багатьма факторами. Серед них можна відмітити роз-

ростання сполучної тканини в підшлунковій залозі, розвиток ревматоїдних васкулітів, токсичну дію лікарських препаратів (азатиоприну, метотрексату та ін.), неоднозначний вплив глюкокортикоїдів на підшлункову залозу.

Вивченню функціонального стану органів травлення у хворих на РА присвячено багато наукових досліджень, що тривають і зараз [9, 10]. Однак літературні дані часто суперечливі та носять узагальнюючий характер, а в ряді робіт приводяться результати лише окремих клінічних спостережень [11–13].

Метою роботи було визначення стану екзокринної функції підшлункової залози у хворих на РА.

**Матеріал і методи.** В умовах ревматологічного відділення ХОКЛ (база кафедри факультетської терапії ХДМУ) було обстежено 43 хворих на РА у фазі загострення (I ступінь активності — 9 хворих, II — 28, III — 6 хворих), з тривалістю захворювання 5 років і більше. Серед них було 28 жінок і 15 чоловіків у віці 35–58 років, середній вік ( $42,4 \pm 1,8$ ) роки. Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв Американської асоціації ревматологів. У всіх хворих спостерігалась суглобова форма захворювання. Переважала повільно прогресуюча форма перебігу РА — у 38 (97 %) хворих, у 5 (3 %) хворих був швидко прогресуючий перебіг захворювання. У 27 (65 %) хворих виявлений запальний процес II ступеня активності, I ступінь спостерігався у 9 хворих, III — у 7; функціональний тест Лее склав від 6 до 24 балів. У 26 пацієнтів відмічено серопозитивний, у 17 — серонегативний РА. Функціональні порушення суглобів I ступеня виявлено у 12 пацієнтів (18 %), II ступеня — у 24 (65 %), III ступеня — у 7 (17 %) пацієнтів. Переважно були уражені проксимальні міжфалангові та п'яснофалангові суглоби — 100 %, промі-

невоzap'ясні — 84 %, гомілкові — 60 %, колінні — 59 %. При рентгенографії суглобів I стадія виявлена у 6 хворих, II — у 18, III — у 16 та IV — у 3 хворих. Серопозитивні за ревматоїдним фактором варіанти захворювання діагностовані у 27 хворих (42,2 %). Усі хворі отримували базисну терапію: 13 пацієнтів — метотрексат, 11 — азатіоприн, 12 — сульфасалазин, 7 — сульфасалазин+преднізолон (10 мг), табл. 1. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

імунологічних показників активності аутоімунного запалення, а також показників функціонального стану зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, УЗД органів черевної порожнини. Зовнішньосекреторну функцію вивчали за загальноприйнятою методикою (солянокислий тест): у кожній порції дуоденального аспірату визначали об'єм і бікарбонатну лужність, вміст амілази, ліпази і трипсину. Крім того, у хворих визначали рівень вказаних ферментів у кро-

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Хворі на РА з активністю ступенів		
	I	II	III
Кількість хворих	9	27	7
Стать (чол/жін)	6/3	17/9	5/3
Середній вік, роки	48,4±1,8	50,3±1,9	47,5±2,1
Тривалість РА, років			
1-3	4	8	1
3-5	5	11	5
>5	—	8	1
Серопозитивний РА	6	19	1
Серонегативний РА	4	11	2
Ураження підшлункової залози	9	28	6
Базисна терапія:			
сульфасалазин	9	3	—
метотрексат	—	13	—
азатіоприн	—	11	—
комбінована терапія	—	—	7

Усім хворим було проведено комплексне (клінічне, біохімічне, імунологічне і рентгенологічне) обстеження, яке включало визначення функціонального стану опорно-рухового апарату, рентгенологічне дослідження уражених суглобів, дослідження показників гемограми, коагулограми, визначення в сироватці крові гострофазових показників,

ві, проводили копрологічне дослідження калу (наявність стеатореї, креатореї, амилореї) та дослідження імунореактивної фекальної еластази 1 (визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози).

**Результати та їх обговорення.** У всіх хворих у тій чи іншій мірі були виявлені ознаки ураження підшлункової залози. Однак

Таблиця 2. Показники панкреатичного соку у хворих

Показник	Значення показника		
	натще		через 20 хв
	контроль	хворі на РА	контроль
Об'єм, мл	28,1±3,2	25,6±3,7*	30,1±2,8
Бікарб. лужність, мекв/л	24,8±0,7	21,8±1,4	26,2±2,9
Амілаза, од/мл	882,1±11,6	579,0±10,9	890,7±11,2
Трипсин, од/мл	178,3±8,4	134,8±6,7	189,7±7,9
Ліпаза, од/мл	5,9±0,4	4,6±0,9	6,7±0,3

p<0,001.

клінічні прояви порушення її екзокринної функції виявлені лише у 29 хворих на РА (67,4 %). Частіше за все спостерігалися скарги на періодичний біль у мезогастрії і біля пупка (15 хворих; 34,7 %), здуття живота (24; 55,8 %), порушення випорожнення (14; 32,5 %). При пальпації відмічено болючість у зонах Шофара (16 пацієнтів; 37,2 %), Губергриця–Скульського (11; 25,6 %), Мейо–Робсона (7; 16,3 %).

При УЗД органів черевної порожнини були виявлені неоднорідність структури підшлункової залози з ділянками підвищеної ехоцильності (17 хворих; 39,5 %), нерівномірний контур підшлункової залози (9; 20,9 %), зменшення розмірів залози (6; 13,9 %), дифузне підвищення ехоцильності (22; 51,1 %).

При дослідженні панкреатичного соку у хворих об'єм дуоденального аспірату натщесерце та вміст у ньому бікарбонатів були декілька нижче за норму: (25,6±3,7) мл та (24,8±0,7) мекв/л відповідно при нормі (28,1±3,2) мл та (21,8±1,4) мекв/л, однак статистично значущих розбіжностей не визначено ( $p>0,01$ ). Секреція амілази, трипсину та ліпази була вірогідно зниженою: (579,0±7,9), (134,8±6,7), (4,6±0,9) од/мл відповідно при нормі (882,1±11,6), (178,3±8,4) та (5,9±0,4) од/мл,  $p<0,001$ , у той же час рівень цих ферментів в крові не відрізнявся від нормативних показників ( $p>0,01$ ).

У відповідь на введення подразника в перший 20-хвилинний період кількість секрету, що відділявся, збільшувалась приблизно однаково як у здорових, так і у хворих на РА, однак середні показники в останніх були більш низькими ( $p>0,01$ ). В подальшому в процесі стимуляції у хворих на РА відмічено поступове зменшення об'єму панкреатичного соку, що відділявся, кількість його в кожній порції була менше за норму ( $p<0,001$ ). Динаміка секреції ферментів (амілази, трипсину та ліпази) після введення подразника в порівнянні з контрольними

показниками була менш значною (концентрація ферментів нижче за норму,  $p>0,01$ ), табл. 2. У той же час при паралельному визначенні вмісту цих ферментів в крові їхні показники виявились нормальними ( $p>0,01$ ).

Отже, у хворих на РА відмічено зниження вмісту основних компонентів панкреатичного соку як натщесерце, так і після стимуляції (введення подразника), у той час як концентрація цих ферментів у сироватці крові в ці періоди залишалась нормальною.

Визначення імунореактивної фекальної еластази 1 показало зниження її рівня нижче за 200 мкг/г калу (стандартний показник норми) у всіх обстежених хворих, що свідчило про порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози ( $p<0,05$ ).

Таким чином, у хворих на РА навіть при суглобовій формі захворювання спостерігаються порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Цей факт може бути зумовлений як розростанням сполучної тканини в підшлунковій залозі (дані УЗД) в результаті розгортання аутоімунних процесів, розвитком васкулітів, що погіршують кровообіг в підшлунковій залозі, так і токсичною дією лікарських засобів (азатиоприн, метотрексат) на ацінарні клітини, що призводить до підвищення в'язкості секрету. Вплив глюкокортикоїдів (преднізолону), з одного боку, стимулює зовнішньосекреторну активність підшлункової залози, з іншого — сприяє гіперкоагуляції та підвищенню в'язкості її секрету.

Вказані прояви порушення екзокринної функції підшлункової залози в кожному конкретному випадку можуть бути розцінені по-різному, однак скоріше за все їх можна охарактеризувати як розвиток хронічного панкреатиту — лікарського у випадках негативного впливу фармакологічних препаратів, ішемічного — у випадках наявності ревматоїдних васкулітів. При цьому незалежно від етіологічного чинника дані зміни потребують коригуючої терапії ферментними препаратами.

на ревматоїдний артрит і в контролі ( $M\pm t$ )

при введенні подразника				
хворі на РА	через 40 хв		через 60 хв	
	контроль	хворі на РА	контроль	хворі на РА
27,9±3,1*	31,1±3,8	26,3±3,2*	32,4±2,8	23,1±2,2*
22,1±1,1	28,1±3,2	22,3±2,6	28,1±3,2	20,4±1,9
598,1±9,9	962,4±10,2	533,6±10,3	934,7±10,6	498,7±10,1
155,7±7,9	200,7±11,4	122,9±9,1	182,3±8,9	120,7±10,8
5,3±0,2	7,1±0,9	5,9±0,2	6,9±0,5	4,7±0,3

**Висновки**

1. У хворих на ревматоїдний артрит при тривалому перебігу відмічаються зміни з боку екзокринної функції підшлункової залози, що частіше за все пов'язано з дією лікарських препаратів (формування хронічного лікарського панкреатиту) та розвитком ревматоїдних васкулітів (формування ішемічного панкреатиту).

2. Екзокринна недостатність підшлункової залози в 67 % випадків може мати клі-

нічні прояви у вигляді больового та диспептичного синдромів.

3. З метою визначення ураження підшлункової залози у хворих на ревматоїдний артрит можна використовувати УЗД органів черевної порожнини, дослідження дуоденального аспірату (панкреатичний сік), копрологічне дослідження калу та імунореактивного фекальної еластази 1. Остання є найбільш вірогідним тестом для визначення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

**Література**

1. Ягмур С.С. Хронический панкреатит — диагностика и лечение. Doctor 2006; 3–4: 63–66.
2. Мельниченко Л.Я. Хронический панкреатит: этиология, патогенез, классификация. Doctor 2006; 3–4: 60–62.
3. Линеvский Ю.В., Линеvская К.Ю., Воронин К.А. Синдром мальассимиляции и его лечение у больных хроническим панкреатитом. Мистецтво лікування 2006; 4: 13–15.
4. Jordan K.M., Azden N.K., Doherty Metal. «Eular Recommendation 2003. An Avoidance Based Approach to the Management of Knee Osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trails (Escisit)». Ann. Rheum. Dis. 2003; 62, 12: 1145–55.
5. Zhang W. Eular evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64: 669–681.
6. Сравнительная эффективность и безопасность целекоксиба и нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом. Укр. ревматол. журн. Дайджест 2002; 3 (9): 32–40.
7. Швец Н., Миронец В., Бенца Т., Павленко А. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: клиническое наблюдение. Ліки України 2004; 10 (87): 121–123.
8. Jordan S., White S. Non-steroid anti-inflammatory drugs: clinical issues. Nurs Stand. 2001; 15 (23): 45–52.
9. van Steenberg W., Peeters P., de Bont J. et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence form six cases. J. Hepatol. 1999; 247 (1): 153–155.
10. Zella J., DeLuca H. Vitamin D and autoimmune diabetes. Cell Biochem. 2002; 88: 216–222.
11. Гриценко І.І., Степанов Ю.М., Косицька С.В., Залевський В.І. Хронічні захворювання жовчної системи: проблеми лікування. Сучасна гастроентерологія 2003; 1 (II): 49–55.
12. Scattner A., Sokolovskaya N., Coben J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. J. Intern. Med. 2000; 247 (1): 153–155.
13. Merlani G., Fox M., Ochen H.P. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. Clin. Pharmacol. 2001; 57: 321–326.

**СОСТОЯНИЕ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

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

Обследовано 43 больных ревматоидным артритом. Клинические проявления поражения поджелудочной железы выявлены лишь у 29 больных, которые характеризовались наличием болевого и диспептического синдромов. При лабораторно-инструментальном исследовании (панкреатический сок, содержание эластазы 1 в кале) отмечены патологические сдвиги у всех больных. Сделан вывод о целесообразности использования лабораторных тестов для определения состояния экзокринной функции поджелудочной железы у больных ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, экзокринная функция, поджелудочная железа.

**EXOCRINE FUNCTION OF PANCREAS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

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

The inspection 43 patients with rheumatoid arthritis is carried out. In 29 patients was changes exocrine function of pancreas. It characterized by pain and dyspeptic syndroms in clinic and dystyrbanse contens in pancreatic juse and elastase 1 in stool. This tests can used in patients with rheumatoid arthritis for investigation of exocrine function of pancreas.

**Key words:** rheumatoid arthritis, exocrine function, pancreas.

Поступила 17.01.07

## ПЕДІАТРІЯ

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ*В.Г. Чернуский, А.Д. Морозова**Харьковский государственный медицинский университет*

На материале проведенного анализа акушерского анамнеза у матерей 228 детей, больных БА, прослежена роль эндогенных факторов течения беременности и родов в формировании развития и течения БА у детей.

**Ключевые слова:** дети, гестозы беременности, аутоенсибилизация, переменный иммунодефицит.

Проблема бронхиальной астмы (БА) остается одной из актуальных в клинической медицине в связи со значительной распространенностью этого заболевания как у взрослых, так и у детей различных возрастных групп, утяжелением его течения, трудностями диагностики, сложностями выбора индивидуальной терапии [1–3]. В основе патогенеза бронхиальной обструкции при БА лежит измененная реактивность бронхов (гиперреактивность), которая может возникать первично (врожденная) или вторично (вследствие изменения функционального состояния иммунной, эндокринной и нервной систем) [2, 3].

Среди всех причин, способствующих развитию БА у детей, наибольший интерес представляют эндогенные факторы риска, которые в дальнейшем формируют фон и особенности течения заболевания.

Неблагоприятные антенатальные или постнатальные факторы развития ребенка (конфликтные ситуации развития беременности, недоношенность, морфофункциональная незрелость органов и систем, в том числе и бронхолегочной, гипотрофия, анемия, рахит и др.) способствуют развитию различных транзиторных дисфункций иммунной системы. Нарушения иммунной системы при этом могут стать основными предрасполагающими факторами в развитии БА.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей антенатального развития плода, течения беременности и родов у матерей детей, больных БА.

**Материал и методы.** Изучали истории болезней 228 детей в возрасте от 5 до 14 лет, находящихся на стационарном лечении в

пульмонологическом отделении детской дорожной клинической больницы по поводу БА. Из них с инфекционно-аллергической формой БА было 82 ребенка, смешанной формой БА — 70 и атопической формой БА — 76 детей.

**Результаты и их обсуждение.** У практически здоровых детей врожденные или приобретенные биологические дефекты в дальнейшем могут стать основой для возникновения заболевания. Приобретенные биологические дефекты, формирующиеся в антенатальном и постнатальном периодах, могут быть связаны с патологией беременности у матерей детей, больных БА.

Изучение анамнеза в историях болезни показало, что абсолютное большинство детей имело в периоде внутриутробного развития физиологическую гистосовместимость с организмом матери, то есть, по данным анамнеза, беременность протекала нормально без гестозов I и II половины беременности (табл. 1).

Установлено, что 198 (86,8 %) детей родилось от матерей с нормально протекавшей беременностью и лишь 30 (13,1 %) — с осложненной.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что обследованные дети развивались в антенатальном периоде без гестозов беременности. Можно допустить следующее: эффект клинической гистосовместимости матери и плода в своем проявлении характеризуется клинически стертыми показателями трансплантационного иммунитета. При этом развитие плода протекает под контролем клинически невыраженного, но постоянного аллергического воздействия иммунокомпетентных систем матери, направлен-

Таблица 1. Количественные показатели течения беременности у матерей обследованных детей

Характер течения беременности и родов	Возраст детей			Всего (n=228)
	5 лет 1 мес – 7 лет (n=64)	7 лет 1 мес – 13 лет (n=92)	13 лет 1 мес – 15 лет (n=72)	
Нормально протекающая беременность	54 (23,7)	85 (37,3)	58 (25,4)	197 (86,4)
Беременность, протекающая с гестозом I половины	3 (1,3)	4 (1,7)	7 (3,1)	14 (6,1)
Беременность, протекающая с гестозом II половины	6 (2,6)	5 (2,2)	6 (2,6)	17 (7,4)
Нормальные роды	54 (23,7)	81 (35,5)	63 (27,6)	198 (86,8)
Осложненные роды	10 (4,4)	11 (4,8)	9 (3,9)	30 (13,1)

Примечание. В скобках — в %.

ных как против плода в целом, так и в отношении формирующихся систем и органов, в том числе и бронхолегочной. Следствием этого, очевидно, следует считать формирование в организме ребенка декретированных зон повышенной чувствительности к последующему патологическому поражению под воздействием различных экзо- и эндогенных факторов. Соотнося эти предпосылки к низкой частоте встречаемости данной патологии у детей, в акушерском анамнезе которых отмечены манифестно выраженные клинические проявления гестоза I половины беременности, можно предположить следующее. Генез гестозов, иммунологически характеризуемый реакциями несовместимости организма матери и плода, реализуется в определенные периоды беременности разрешающими реакциями гистосовместимости «антиген-антитело», после чего организм матери оказывается десенсибилизирован к плоду. Следовательно, дальнейшее развитие плода проходит вне трансплантационного иммунологического контроля матери. Данные табл. 1 не только в целом подтверждают этот гипотетический подход, но и свидетельствуют о том, что в плане возникновения данного заболевания у обследованных детей гестозы I половины беременности являются прогностически более благоприятными, чем гестозы II половины беременности.

Углубляя анализ данных аллергического анамнеза по особенностям антенатального развития обследованных детей, мы попытались установить коррелятивную зависимость между развитием БА и показателями кратности беременности и родов (табл. 2).

По данным анамнеза, большинство обследованных больных — 198 (86,8 %) — родились от 1-й нормально протекавшей беременности. Четкое соответствие кратности беременности и родов отмечено в анамнезе и для детей, родившихся от 2-й беременности.

При кратном соответствии 2-й беременности и родов уровень заболеваемости БА составил 41 (18,0 %), при 3-й беременности и 3-х родах данный показатель составил 15 (6,6 %). В параметрах установленной корреляции прослеживается снижение абсолютной частоты данного заболевания у детей с увеличением кратности соответствующих беременностей и нечетных родов, что, очевидно, может быть использовано как прогностический показатель данных оценки анамнеза (табл. 2).

Одновременно установлено, что срыв беременности также сопровождается существенным снижением частоты БА у детей. Очевидно, биологический эффект срыва беременности также состоит в десенсибилизации организма матери относительно плода по антигенам гистосовместимости и супрессии генов гистосовместимости, ответственных за аллергические, аутоиммунные процессы и апоптоз клеточно-тканевых структур в организме ребенка [2, 4–6].

Подобная трактовка данных пренатального аллергологического анамнеза у обследованных детей в какой-то мере подтверждается и данными литературы, например, В.А. Фрадкина [7] о том, что показатели реакции полиморфно-ядерных нейтрофилов на данный антиген у беременных женщин с гестозом не выходили за пределы нормы [5, 7].

Таким образом, проведенный анализ клинико-лабораторной характеристики БА у детей показывает, что как в диагностике, так и в идентификации ее клинических форм и степеней тяжести течения важное значение имеет всесторонняя оценка истории болезни, включающая детальный учет не только особенностей клинического проявления заболевания, данных лабораторного исследования, но и углубленный анализ сведений акушерского и постнатального анамнеза, направленных на выявление как первичного индуктивного фактора, так и неблагоприятных

Таблица 2. Показатели акушерского анамнеза у матерей обследуемых детей

Кратность беременности и родов	Клинические формы БА					
	инфекц.-аллергическая (n=82)		смешанная (n=70)		атопическая (n=76)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я беременность, 1-е роды	51	62,2	49	70,0	58	76,3
2-я беременность, 1-е роды	2	2,4	1	1,4	0	0
2-я беременность, 2-е роды	17	20,1	15	21,4	9	11,8
3-я беременность, 2-е роды	2	2,4	1	1,4	1	1,3
3-я беременность, 3-и роды	5	6,1	4	5,7	6	7,9
4-я беременность, 4-е роды	3	3,7	0	0	2	2,6
5-я беременность, 3-и роды	1	1,2	0	0	0	0
5-я беременность, 5-е роды	1	1,2	0	0	0	0
Всего	82	100	70	100	76	100

медико-биологических факторов, ответственных за развитие патогенеза заболевания.

Нами установлено, что БА у детей формируется на основе конфликтных иммунологических реакций, возникающих как в антенатальном, так и постнатальном периоде развития ребенка. Анализ анамнеза показал, что абсолютное большинство обследованных детей родилось от первой или четной беременности, протекавшей без определенных явлений гестоза, характерных для I и II половины беременности. Согласно данным [5–7], срыв беременности носит характер иммунологического разрешения, обуславливая толерогенный эффект в отношении иммунокомпетентных систем, ответственных за реакции гистосовместимости организма матери и плода. Одновременно аналогичный эффект, по-видимому, определяют и проявления гестозов I и II половины беременности. Первую, нормально протекавшую беременность в плане изложенного следует рассматривать как нереализованную десенсибилизацией иммуноконфликтную ситуацию в организме ребенка, проявляющуюся применительно к БА первичными деструктивными изменениями в бронхолегочной системе из-за активации Т-киллеров и агрессивных цитотоксических аутоантител.

Высокий уровень влияния аутосенсibilизации на органотканевые структуры, в том числе и бронхолегочные, способствует формированию иммунологической памяти по

Th<sub>2</sub>-типу, что приводит к развитию общевариабельного иммунодефицита, снижению элиминации вирусно-бактериальных агентов из организма, развитию хронического аллергического воспаления, апоптоза клеточно-тканевых структур и развитию аутоиммунного процесса в бронхолегочной системе у детей, больных БА.

#### Выводы

1. Первая или четная беременность у матерей детей, больных БА, протекавшая без гестозов I или II половины, не обуславливает толерогенный эффект в отношении иммунокомпетентных систем, ответственных за реакцию антигенов гистосовместимости организма матери и плода.

2. Первая или четная беременность у матери детей, больных БА, протекавшая без гестоза I или II половины, может формировать у плода высокий уровень аутосенсibilизации к клеточно-тканевым структурам организма, в том числе и к бронхолегочной системе.

3. Высокий уровень аутосенсibilизации к клеточно-тканевым структурам, в том числе и к бронхолегочным, может приводить к развитию вариабельного иммунодефицита, снижению элиминации вирусно-бактериальных агентов из организма, развитию хронического аллергического воспаления и аутоиммунного процесса в бронхолегочной системе у детей, больных БА.

#### Литература

1. Балаболкин И.И. Поллинозы у детей. Педиатрия 2000; 4: 88–93.
2. Беклемещев Н.Д. Иммунология и иммунорегуляция. М.: Медицина, 1996. 156 с.
3. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 603 с.

4. Каганов С.Ю. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1999. 367 с.
5. Фрадкин В.А. Диагностика аллергии реакциями нейтрофилов крови. М.: Медицина, 1985. 173 с.
6. Цыбульская И.С., Ткаченко Н.М., Большакова Г.Д. Влияние гестозов на состояние и развитие плода и ребенка. Вопросы охраны материнства и детства 1990; 95, 8: 66–71.
7. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах. Иммунология 1996; 1: 10–23.

#### РОЛЬ ЕНДОГЕННИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

**В.Г. Чернуський, Г.Д. Морозова**

На матеріалі проведеного аналізу акушерського анамнезу в матерів 228 дітей, хворих на БА, досліджено роль ендогенних факторів перебігу вагітності і пологів у формуванні розвитку і перебігу БА у дітей.

**Ключові слова:** діти, гестози вагітності, аутосенсibiлізація, вaріабiльний імунодефіцит.

#### ROLE OF ENDOGENIC FACTORS OF RISKS IN DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

**V.G. Chernuskiy, G.D. Morozova**

The role of endogenic factors of pregnancy process and labor in development forming of bronchial asthma in children is traced through the material of analysis of obstetric anamnesis in mothers of 228 children with bronchial asthma.

**Key words:** children, pregnancy gestoses, autosensibilization, variable immunodeficiency.

Поступила 28.02.07

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

### СИНДРОМ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА В СТРУКТУРЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ ЧАСТЬ III. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРГАНИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЙ\*

*С.С. Попова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучена динамика пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) крови через 1 и 2 часа после внутривенного введения 10 мг церукала в двух группах больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (СПГГ), сопровождающимся поликистозом яичников: одна — с гиперпролактинемией функционального характера, вторая — с микропролактиномами. Установлено, что степень увеличения уровня пролактина в условиях пробы с церукалом нередко не соответствует диагнозу, обнаружена отрицательная корреляционная связь между величинами прироста пролактина и ТТГ. После введения церукала у большинства больных с микропролактиномами, в отличие от больных с функциональными вариантами СПГГ, отмечено повышение уровня ТТГ в 1,4 раза и более. Оценка динамики ТТГ в условиях пробы с церукалом может быть использована для дифференцировки указанных вариантов гиперпролактинемий с целью повышения точности диагноза.

**Ключевые слова:** пролактин, тиреотропный гормон, микропролактинома, гиперпролактинемия функционального характера, церукал.

В многочисленных публикациях, посвященных поликистозу яичников (ПКЯ), большое внимание уделяется пролактинсекретирующей функции гипофиза, поскольку частота встречаемости гиперпролактинемии у данной категории больных составляет от 14 до 80 % [1].

Использование соматогенетического исследования с синдромологическим анализом, проведенного в клинике Института проблем эндокринной патологии АМН Украины, позволило среди эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ, выделить синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (СПГГ), определить характерные для него клинические и гормональные особенности [1, 2]. В выделенном варианте ПКЯ гиперпролактинемия является самостоятельной причиной или патогенетической основой морфофункциональных изменений в яичниках, соответствующих их поликистозу, причем существование этой связи общеизвестно [3, 4].

Известно также, что первичная гиперпролактинемия может быть связана с гор-

монально-активной аденомой гипофиза (пролактиномой), а также патологией аденогипофиза функционального характера. Дифференцировка последней с микропролактиномами, не регистрируемыми с помощью топических методов диагностики, представляется достаточно сложной. Это объясняется тем, что вследствие молекулярной неоднородности пролактина связанная с его избыточной продукцией клиническая симптоматика зачастую не соответствует степени гиперпролактинемии [3, 5].

Общепринятой и доступной для практического использования является проба с церукалом (метоклопрамидом), разработанная с целью дифференциальной диагностики микропролактином и функциональных вариантов гиперпролактинемий [6, 7]. Установлено, в частности, что у лиц с пролактиномами, обладающими функциональной автономностью, снижена реакция пролактотропов на стимуляцию антагонистами дофамина, каким является церукал. При гиперпролактинемии функционального характе-

\* Части I и II см. в списке литературы под номером 1 и 2.

ра в ответ на парентеральное и пероральное введение препарата уровень пролактина в крови повышается, но это повышение выражено значительно меньше, чем в норме. Однако степень прироста пролактина в условиях пробы с церукалом, позволяющая диагностировать функциональную гиперпролактинемию, точно не определена, а, по мнению некоторых исследователей, реакция аденогипофиза на блокаторы дофаминергических структур однотипна при опухолевых и неопухолевых формах гиперпролактинемии [8].

Предпринимаются попытки использования проб с антагонистами дофамина для дифференцировки синдрома склерокистозных яичников, протекающего с гиперпролактинемией и первичной галактореей — аменореей. Существует мнение, что реакция пролактина на метоклопромид у женщин со склерокистозом яичников может быть сниженной [9].

С учетом этих положений целесообразно проанализировать динамику уровня пролактина крови в условиях пробы с церукалом у больных с подтвержденными инструментально микропролактиномами и функциональными вариантами гиперпролактинемий, сопровождающимися ПКЯ, что и явилось целью настоящего исследования. Кроме того, определенный интерес представляет изучение реакции тиреотропного гормона (ТТГ) на введение церукала, поскольку доказано существование дофаминергического контроля секреции этого гормона [8].

**Материал и методы.** Среди больных с СПГГ выделено 15 случаев гиперпролактинемии функционального характера (1-я группа) и 11 — с микропролактиномами (2-я группа). Наличие (или отсутствие) микропролактиномы подтверждено результатами рентгенокраниографии и компьютерной томографии черепа.

Содержание в сыворотке крови пролактина и ТТГ определяли радиоиммунологическим методом. Через 1 и 2 часа после внутривенного введения 10 мг церукала оценивали степень (во сколько раз) увеличения указанных гормонов по сравнению с их исходными уровнями. Проведен корреляционный анализ величин, соответствующих четырехкратному или более высокому приросту уровня пролактина ( $\geq 4$ ) и показателей степени увеличения ТТГ, равной или превышающей 1,4 ( $\text{ТТГ} \geq 1,4$ ). Для этого использован метод четырехпольной таблицы с вычислением коэффициента корреляции  $r$  [10].

С помощью метода Стьюдента в модификации Сепетлиева сравнивали частоты встречаемости прироста  $\text{ТТГ} \geq 1,4$  в 1-й и 2-й группах. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [10].

**Результаты.** Исследования показали, что не у всех больных в пределах одной группы динамика пролактина в условиях пробы с церукалом имеет однонаправленный характер, соответствующий диагнозу. Так, прирост пролактина  $\geq 4$ , определяемый через 1 и 2 часа после введения церукала, который подтверждает принадлежность к функциональной гиперпролактинемии, обнаружен лишь у 8 (53,3 %) больных 1-й группы. У 7 остальных больных этой группы величины прироста пролактина находились в пределах от 4,0 до 2,8. Среди больных с микропролактиномами незначительное (менее чем в 2 раза) повышение пролактина на фоне пробы отмечено в 7 случаях (63,6 %), в то время как в 4 других диапазон колебаний величин прироста пролактина составил 0,4–7,0. Кроме того, в обеих группах зарегистрированы единичные случаи, когда у одной и той же больной величины прироста пролактина, определяемые через 1 и 2 часа после введения церукала, существенно различались. В частности, у одной больной 1-й группы через 1 час после введения церукала уровень пролактина крови увеличился в 3,7 раза, а через 2 часа прирост составил 8,3. В одном случае с подтвержденным диагнозом микропролактиномы указанные показатели оказались равными 7,0 и 2,7 соответственно.

Таким образом, у части больных как с органическим, так и функциональным вариантом СПГГ результаты пробы оказываются сомнительными и не соответствуют диагнозу.

В попытке изыскания дополнительных критериев, обеспечивающих дифференциальную диагностику функциональных и органических вариантов СПГГ, обращено внимание на то, что при проведении пробы сниженная реакция пролактина на церукал сочетается с высоким приростом ТТГ, и наоборот. Отрицательная корреляционная связь между величинами, характеризующими не менее чем четырехкратное повышение пролактина и степень увеличения содержания в крови ТТГ, равную или превышающую 1,4, подтверждена статистически.

Исследования показали, что прирост ТТГ крови через 1 час после введения церукала в 1,4 раза и более обнаружен у большинства [(90,9 $\pm$ 9,0) %] больных с микропролактиномами и лишь в (6,7 $\pm$ 7,0) % случаев гиперпролактинемии функционального характера. Через 2 часа после введения препарата соответствующие величины составили (100 $\pm$ 9) и (20 $\pm$ 11) % соответственно. Указанные различия по группам соответствуют высокой степени достоверности ( $p < 0,001$ ).

Следует также отметить, что у больной с подтвержденным диагнозом микропролакти-

номы и «сомнительной» реакцией пролактина на церукал (повышением этого показателя через 1 час в 7 раз, а через 2 часа в 2,7 раза) прирост ТТГ в указанные интервалы составил 2,0 и 1,0 соответственно, что полностью соответствует диагнозу.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что величины коэффициента, характеризующего прирост уровня ТТГ в условиях пробы с церукалом, могут быть использованы в качестве дополнительного теста в дифференциальной диагностике функциональных и органических вариантов СПГГ, сопровождающихся ПКЯ. В частности, величины ТТГ 1 ч/исх  $\geq 1,4$  и ТТГ 2 ч/исх  $\geq 1,4$  характерны для микропролактиномы, меньшие значения этого показателя свойственны СПГГ, обусловленному поражением пролактинсекретирующих структур головного мозга функционального характера [11].

**Обсуждение результатов.** Обнаруженный в обеих группах больных неоднородный характер реакции пролактина крови в ответ на введение церукала позволяет считать, что оценка лишь этого показателя является недостаточной для дифференцировки СПГГ на органические и функциональные варианты. Именно этим, особенно с учетом общности клинической симптоматики, можно объяснить трудности диагностики указанных форм гиперпролактинемий в тех случаях, когда пролактинсекретирующая аденома гипофиза не достигает размеров, при которых возможно ее обнаружение с помощью инструментальных методов.

Полученные результаты могут служить подтверждением того, что у больных с СПГГ существует дофаминемический контроль секреции пролактина, при этом церукал обладает способностью увеличивать секрецию этого гормона преимущественно у больных с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза. Это положение, доказанное как экспериментальными, так и клиническими исследованиями [12], авторы [8] объясняют следующим образом.

Гиперсекреция пролактина при пролактиномах способствует изменению обмена до-

фамина в гипоталамусе, что отражается на секреции ТТГ, находящегося в этих случаях под избыточным тормозящим влиянием дофамина. Введение же препаратов, блокирующих дофамин, приводит к освобождению гипофизарного ТТГ.

С указанных позиций вполне логична трактовка результатов настоящих исследований, позволяющих разработать дополнительный тест для диагностики микропролактином, поскольку используемый в работе препарат (церукал) относится к антагонистам дофаминовых рецепторов [3, 4].

Таким образом, оценка степени повышения ТТГ крови в условиях пробы с церукалом обеспечивает перспективу повышения точности дифференциальной диагностики пролактинсекретирующих аденом гипофиза и гиперпролактинемии функционального характера.

### Выводы

1. При оценке динамики уровней пролактина крови через 1 и 2 часа после введения церукала у больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (СПГГ) в сочетании с поликистозом яичников (ПКЯ) установлен неоднородный ее характер, что нередко не соответствует микропролактиноме или гиперпролактинемии функционального характера.

2. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между величинами прироста пролактина  $\geq 4$  и тиреотропного гормона  $\geq 1,4$ , определяемыми через 1 и 2 часа после введения церукала.

3. Прирост тиреотропного гормона  $\geq 1,4$  в условиях пробы с церукалом характерен для большинства больных с микропролактиномами, что высокодостоверно отличает эту группу от группы больных с гиперпролактинемией функционального характера.

4. Величина коэффициента, характеризующего степень повышения уровня тиреотропного гормона крови при проведении пробы с церукалом, может служить дополнительным критерием дифференциальной диагностики органических и функциональных вариантов синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма.

### Литература

1. *Попова С.С.* Синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников. Часть I. Оценка клинических показателей. Эксперим. і клін. медицина 2006; 1: 144–147.
2. *Попова С.С.* Синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников. Часть II. Оценка гормональных показателей. Эксперим. і клін. медицина 2006; 2: 138–140.
3. *Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш.* Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. М.: Медпресс-информ, 2006. 415 с.
4. *Атаниязова О.А., Орлова В.Г., Афонина Л.И.* Синдром поликистозных яичников и гиперпролактинемия. Акушерство и гинекология 1987; 3: 18–21.

5. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Молекулярные формы пролактина. Акушерство и гинекология 2000; 6: 3–6.
6. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея. М.: Медицина, 1985. 255 с.
8. Fluckiger E., del Pozo E., von Werder K. Prolactin, physiology, pharmacology and clinical findings. Berlin, 1982; 23. 224 p.
9. del Pozo E., Falaschi P. Prolactin and cyclicity in polycystic ovary syndrome: Advances in prolactin. Eds. L. Hermite. Sydney, 1980; 252–259.
10. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. 419 с.
11. А. с. 171173. СССР.
12. Scalon M.F., Rodriguez-Arnao M.D., McGregor A.M. et al. Alterid dopaminergic regulation of thyrotropin release in patient with prolactinomas: comparison with other tests of hypothalamic pituitary function. Clin. Endocr. Metab. 1981; 14: 133–143.

**СИНДРОМ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЧНОГО ГІПОГОНАДИЗМУ В СТРУКТУРІ ЕНДОКРИНОПАТІЙ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ. ЧАСТИНА ІІІ. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ОРГАНІЧНИХ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЙ**

**С.С. Попова**

Вивчено динаміку пролактину і тиреотропного гормону (ТТГ) крові через 1 і 2 години після внутрішньовенного введення 10 мг церукалу у двох групах хворих із синдромом первинного гіперпролактинемічного гіпогонадизму (СПГГ), який супроводжується полікістозом яєчників (ПКЯ): одна — з гіперпролактинемією функціонального характеру, друга — з мікропролактиномами. Встановлено, що ступінь збільшення рівня пролактину в умовах проби із церукалом нерідко не відповідає діагнозу, виявлений негативний кореляційний зв'язок між величинами приросту пролактину і ТТГ. Після введення церукалу в більшості хворих з мікропролактиномами, на відміну від хворих з функціональними варіантами СПГГ, відзначено підвищення рівня ТТГ в 1,4 рази й більше. Оцінка динаміки ТТГ в умовах проби із церукалом може бути використана для диференціювання зазначених варіантів гіперпролактинемії з метою підвищення точності діагнозу.

**Ключові слова:** пролактин, тиреотропний гормон, мікропролактинома, гіперпролактинемія функціонального характеру, церукал.

**SYNDROME OF PRIMARY HYPERPROLACTINEMIC HYPOGONADISM IN THE STRUCTURE OF ENDOCRINOPATHIES WHICH ARE ACCOMPANIED BY POLYCYSTIC OVARIES. PART III. DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ORGANIC AND FUNCTIONAL VARIANTS OF HYPERPROLACTINEMIES**

**S.S. Popova**

The author has studied the dynamics of prolactin and thyrotropin (TT) of blood 1 and 2 hours after intravenous injection of 10 mg of cerucal in two groups of patients with syndrome of primary hyperprolactinemic hypogonadism (SHHG) which are accompanied by polycystic ovaries (PCO): one group — with hyperprolactinemia of functional character, another group — with microprolactinomas. We have found that the degree of prolactin elevation in tests with cerucal often does not correspond with the diagnosis, and negative correlation exists between the degrees of prolactin and TT increase. After cerucal injection, most microprolactinemic patients, in contrast with functional variants of SHHG, have an 1.4 times (and more) increase in TT level. The evaluation of TT dynamics in tests with cerucal may be used for differentiation of abovementioned variants of hyperprolactinemias with the aim of making the diagnosis more adequate.

**Key words:** prolactin, thyrotropin, microprolactinoma, hyperprolactinemia of functional character, cerucal.

Поступила 15.12.06

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ДИНАМИКА ОБМЕНА РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ДЦП  
ПОД ВЛИЯНИЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

**Б.А. Насибуллин, О.В. Горша\*, В.Е. Михайленко\*\*,  
Н.В. Короленко\*\*, Л.В. Тупко\*\***

*Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса*

*\*Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса*

*\*\*Одесский областной центр реабилитации детей-инвалидов «Будущее»*

Представлены результаты изучения показателей основных регуляторных систем метаболизма у больных с различным клиническим течением ДЦП. Показано, что дисбаланс и десинхронизация обмена управляющих молекул являются компонентом патогенеза ДЦП. Проведение разработанного комплекса восстановительного лечения способствовало нормализации обмена исследуемых регуляторных молекул, нивелированию дисбаланса их синтеза и элиминации. В результате оптимизированы когнитивные и сомоторные функции больных ДЦП, улучшен их неврологический статус.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, регуляторные молекулы, реабилитация.

Изучение вопросов патогенеза и восстановительной терапии детского церебрального паралича (ДЦП) сохраняет свою актуальность, что обусловлено не только устойчивым положением в структуре детской неврологической заболеваемости, но и возрастающей потребностью в усовершенствовании организации социальной и медицинской помощи этим больным, дальнейшем развитии комплексной и системной реабилитации [1, 2].

Одним из важных и малоисследованных аспектов проблемы патогенеза ДЦП является вопрос состояния метаболизма регуляторных молекул, поскольку дисбаланс и десинхронизация их обмена являются облигатным компонентом поражения ЦНС [3]. Известными показателями вовлечения ЦНС в патологический процесс, отражающими состояние ряда регуляторных систем со стороны метаболизма, являются катехоламины, цикл оксида азота, мочевиная кислота.

Значение NO в деятельности ЦНС в нормальных условиях связывают с тремя процессами (так называемая NO-гипотеза): 1) участием в межнейронной связи в качестве своеобразного нейромессенджера, 2) регуляцией церебрального кровотока и 3) установлением межнейронных синаптических взаимосвязей во время развития нервной системы [4].

Мочевая кислота — вещество, близкое по структуре к ксантинам, оказывает выражен-

ное влияние на состояние разных составляющих гомеостаза. В частности, изменение баланса урикемии и урикозурии влияет на состояние электролитного обмена, гемостаза, перекисного окисления липидов и, что особенно важно, на уровень функционирования вегетативной нервной системы [5].

Изменение содержания указанных метаболитов признается фактором прямого или опосредованного влияния на развитие гипоксии в ЦНС — универсального и/или ведущего механизма ее повреждения [6], в том числе и при ДЦП. Вместе с тем в доступной литературе мы не встретили данных о комплексной оценке состояния баланса регуляторных систем в динамике различных форм ДЦП и связи их дисбаланса с особенностями клинической картины заболевания. Кроме того, не обнаружили мы и данных о принципах патогенетически обоснованной коррекции дисрегуляторных нарушений при ДЦП.

В связи со сказанным целью настоящего исследования было комплексное изучение показателей основных регуляторных систем у больных с различным клиническим течением ДЦП, разработка и оценка клинической эффективности реабилитационных методик.

**Объект и методы.** На базе Одесского областного центра реабилитации детей-инвалидов «Будущее» были обследованы в динамике (в процессе проводимого восстанови-

тельного лечения) 62 ребенка с диагнозом ДЦП. Контролем служили данные, полученные при обследовании 12 детей, обратившихся в поликлинику за формой 286 для поступления в школу (здоровые).

Система комплексного обследования включала оценку неврологического статуса и изучение состояния показателей суммарных катехоламинов, цикла оксида азота и метаболизма мочевой кислоты. Степень проявлений каждого из неврологических симптомов оценивали по возрастающей трехбалльной шкале с последующей суммарной оценкой нарушений в неврологическом статусе. Оценку состояния цикла оксида азота осуществляли по показателям обмена его депонируемого метаболита —  $\text{NO}_2$ . Содержание  $\text{NO}_2$  в крови определяли методом спектрофотометрии (с использованием спектрофотометра «СФ-46») в надсадочной жидкости центрифугированной гепаринизированной плазмы крови [7]. Выделение нитритов изучали по содержанию  $\text{NO}_2$  в моче.

Из осадка плазмы изготавливали мазки, в которых цитохимически определяли содержание суммарных катехоламинов по методу Коломийца [8]. Содержание суммарных катехоламинов оценивали, учитывая количество гранул, отложившихся в эритроцитах. Гранулы подсчитывали в 100 эритроцитах каждого мазка. Исследование проводили на трех мазках, полученных от каждого обследованного ребенка.

Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и моче определяли по стандартной методике с использованием фосфорно-вольфрамового реактива [9].

Общепринятый комплекс реабилитационных мероприятий назначался неврологом в зависимости от формы заболевания и включал физиотерапию, бальнеотерапию, массаж, ЛФК, сенсорную терапию, иппотерапию и арттерапию. Дополнительно пациенты получали разработанный нами комплекс восстановительного лечения, который состоял из дифференцированных методик рефлексотерапии (корпоральной, аурикулярной иглотерапии, краниопунктуры) в сочетании с кислородосубстратной терапией.

Согласно теории функциональных систем и принципам реализации механизмов обратной связи [10], концепция терапевтического воздействия должна строиться на формировании нового функционального стереотипа, который обеспечивает прекращение развития патологического процесса, уменьшение степени дисрегуляторных расстройств, формирование новых связей функционально-динамической системы, направленных на компенсацию морфологического дефекта.

Указанным принципам в полной мере соответствует рефлексотерапия, которая в настоящее время перешла из разряда эмпирических в разряд научно-обоснованных методов восстановительного лечения. Механизм воздействия рефлексотерапии отвечает многоуровневому, системному подходу к регуляции деятельности функционально-динамической системы и оказывает интегративное воздействие, что способствует «объединению разобщенных функций» [11].

Известно [12], что циркуляторная гипоксия головного мозга стойко сохраняется и в резидуальной стадии, что вызывает задержку темпов миелинизации, приводящую с возрастом к усугублению моторной недостаточности на фоне несостоятельности центрального регуляторного влияния на сегментарный нейромоторный аппарат. Влияние фактора церебральной ишемии прежде всего приводит к снижению энергетического метаболизма и является универсальной физиологической основой повреждения ЦНС [6]. Синдром энергодефицита служит причиной нарушений адаптационных и анаболических процессов развивающегося организма [12, 13]. Именно потому в условиях гипозгоза коррекция органических и функциональных нарушений нервной системы будет эффективной только при адекватном восполнении кислородосубстратного баланса потребностей метаболизма.

Учитывая, что при церебральной ишемии у больных ДЦП усиление свободнорадикального окисления липидов может оказывать дополнительное повреждающее действие на клеточные мембраны [11], осуществляли кислородную терапию на основе синглетно-кислородных смесей (СКС) [14] с помощью аппарата для синглетной терапии «МИТ-С», разработанного НМЦ «Мединтех» (г. Киев). С целью субстратного обеспечения метаболических процессов в состав синглетно-кислородной смеси вводили ряд биологически-активных веществ и метаболитов (витамино-аминокислотные комплексы), применение которых обусловлено необходимостью коррекции и интенсификации процессов обмена веществ организма больных детей.

Исследования проводили в динамике: изучали первичный статус пациентов по определенным нами параметрам; прослеживали результаты после проведения первого курса лечения, а также изучали катамнестические данные (после второго курса лечения, проведенного с интервалом в 2–3 месяца). Полученные данные статистически обработали.

**Результаты.** Среди 62 детей с различными формами ДЦП с атонически-астатической

формой было 11 чел., спастической формой (двойная гемиплегия, спастическая диплегия и гемипаретические формы) — 42 и гиперкинетической формой — 9 чел. Все клинические формы ДЦП можно обозначить как синдром двигательных расстройств. Однако не менее значимым клиническим синдромом данного заболевания является задержка психоречевого развития различной степени выраженности. Поэтому, чтобы наглядно проследить в процессе лечения динамику состояния высших психических функций и их корреляцию с изучаемыми параметрами управляющих метаболических систем, мы выделили на фоне синдрома двигательных расстройств группу детей с задержкой психоречевого развития (49 больных).

Основными жалобами в структуре рассматриваемой патологии были патологическое изменение мышечного тонуса (увеличение, снижение); навязчивые движения (гиперкинезы); нарушение координации движений; астеноневротические проявления, снижение физической работоспособности, нарушение речевого и предречевого развития и интеллектуально-мнестические расстройства.

Результаты исследования состояния изучаемых метаболических управляющих систем приведены в таблице. Как видно из данных таблицы, разнообразие клинических форм ДЦП сопровождалось общими по характеру нарушениями обмена управляющих молекул, но выраженность выявляемых сдвигов имела особенности, что позволило нам выделить варианты этих нарушений.

Уровень суммарных катехоламинов превышал норму при всех формах ДЦП. Однако наибольшим этот подъем был у детей с проявлениями задержки психоречевого развития и спастическими формами синдрома двигательных расстройств, наименьшим — при гиперкинезах. Кроме того, следует отметить, что наиболее значительные индивидуальные отличия в содержании катехоламинов наблюдали при форме ДЦП с преобладанием снижения мышечного тонуса. Очевидно, дисбаланс обмена катехоламинов влияет на регуляцию процессов возбуждения-торможения в ЦНС.

Оценивая в совокупности с другими регуляторными молекулами состояние цикла оксида азота по обмену его депонируемого метаболита —  $\text{NO}_2$ , можно отметить разное увеличение содержания нитритов в плазме крови у больных с задержкой психоречевого развития, гиперкинетической и спастическими формами ДЦП. При атонической форме ДЦП достоверного повышения  $\text{NO}_2$  в плазме не наблюдалось, а в ряде случаев имело место недостоверное снижение содержания

этого метаболита. Что касается выведения нитритов с мочой, то при всех клинических формах ДЦП оно резко (почти вдвое) снижалось по сравнению с нормой. Другими словами, в случае ДЦП можно говорить о дисбалансе обмена оксида азота с тенденцией к его депонированию в  $\text{NO}_2$ , что патогенетически, возможно, проявляется в ухудшении межнейронного синаптического взаимодействия в процессе развития и деятельности ЦНС.

Рассматривая обмен мочевой кислоты, также следует, на наш взгляд, говорить о дисбалансе обмена этой управляющей молекулы. Показатели ее содержания в сыворотке и моче не выходят за рамки допустимых. При этом содержание мочевой кислоты в сыворотке крови коррелирует с клинической формой ДЦП. При атонической, спастических формах и гиперкинезах содержание мочевой кислоты находится на верхней границе допустимого интервала, а наименьшее ее содержание наблюдается у детей с задержкой психоречевого развития (таблица). В пользу же дисбаланса свидетельствует то, что если у здоровых детей соотношение урикемия/урикозурия — 1 : 18, то у детей с преимущественно задержки психоречевого развития — 1 : 12; при гиперкинетической форме ДЦП — 1 : 7,9; при атонической — 1 : 15; при спастических формах ДЦП — 1 : 8.

Говоря о выведении мочевой кислоты из организма, следует отметить, что при гиперкинетической форме ДЦП и задержке психоречевого развития ее величины недостоверно ниже предельных минимальных величин, а при гипотонии и спастике находятся в пределах нормы. Поскольку обмен мочевой кислоты связан с нуклеиновым обменом, можно полагать, что клинические формы ДЦП коррелируют с выраженностью дисбаланса обмена нуклеиновых кислот у конкретного больного.

После проведения разработанного нами курса восстановительной терапии отмечали позитивную динамику в неврологическом статусе наблюдаемых больных. Прежде всего достоверно ( $p < 0,01$ ) уменьшилась выраженность парезов: увеличился объем активных движений, снизилась спастичность мышечных групп. Было отмечено отчетливое уменьшение дискоординаторных расстройств, достоверное снижение проявлений гиперкинезов. Увеличивалась амплитуда активных движений. В целом общая сумма баллов в неврологическом статусе уменьшилась на 15 % при гиперкинетической форме, на 23 % при атонически-астатической и на 34 % при спастических формах ДЦП.

На фоне проводимой терапии существенно уменьшались проявления эмоциональной

Динамика обмена управляющих молекул у детей с ДЦП при восстановительном лечении ( $M \pm t$ )

Клиническая форма ДЦП	Показатели				
	Катехоламины, у. е.	NO <sub>2</sub> , мкмоль/л		Мочевая кислота, ммоль/л	
		плазма	моча	сыворотка	моча
Контроль	1,18±0,12	4,61±0,34	2,37±0,20	0,24±0,06	3,98±0,38
<i>Исходный уровень</i>					
Спастическая	2,20±0,27*	6,01±0,62	0,87±0,07*	0,30±0,05	2,50±0,30
Атонически-астатическая	1,48±0,30	4,54±0,32	0,73±0,09*	0,24±0,04	3,68±0,34
Гиперкинетическая	1,84±0,19 <sup>#</sup>	6,03±0,68	0,85±0,09*	0,266±0,090	2,10±0,23
Задержка психоречевого развития	2,24±0,25*	6,54±0,56*	0,77±0,08*	0,19±0,03*	2,32±0,30*
<i>Первый курс</i>					
Спастическая	2,14±0,23 <sup>#</sup>	3,46±0,51	1,38±0,14*	0,248±0,060	2,30±0,19*
Атонически-астатическая	2,81±0,29*	5,01±0,73	3,57±0,37*	0,266±0,070	3,15±0,32
Гиперкинетическая	3,11±0,22*	4,70±0,71	3,33±0,31 <sup>#</sup>	0,270±0,060	2,75±0,17 <sup>#</sup>
Задержка психоречевого развития	3,12±0,27*	2,97±0,33*	2,37±0,29*	0,57±0,10*	2,80±0,40*
<i>Второй курс</i>					
Спастическая	2,29±0,27*	4,51±0,51	2,01±0,24	0,364±0,040*	2,81±0,26 <sup>#</sup>
Атонически-астатическая	2,81±0,24*	4,27±0,39	3,04±0,40	0,20±0,04	1,45±0,21*
Гиперкинетическая	2,96±0,31*	3,97±0,47	2,20±0,27	0,30±0,04 <sup>#</sup>	2,00±0,47*
Задержка психоречевого развития	2,31±0,24*	2,97±0,31*	2,66±0,47*	0,63±0,07*	3,11±0,37

Примечание. \*  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,2$  по отношению к контролю.

лабильности, в частности тревоги, страха; нормализовался сон ( $p < 0,05$ ). Многие родители отмечали улучшение у своих больных детей речи, психоэмоционального состояния, фона настроения, появление интеллектуальных, творческих мотивов в игровой деятельности (повышение интереса к конструированию, рисованию и др.). Нейропсихологическое исследование показало достоверное улучшение вербальной слуховой памяти во всех группах, а также улучшение повторения фраз, ритмов и повышение минимальной скорости реакции ( $p < 0,01$ ).

При оценке изменения параметров изучаемых метаболитов в организме больных после проведения курса соответствующего лечения обнаружено следующее. Содержание катехоламинов в крови достоверно повышалось у больных с преобладанием клиники синдрома задержки психоречевого развития, атоническим, гиперкинетическим синдромом. У больных со спастическими плегиями содержание суммарных катехоламинов в крови сохранялось на исходном уровне (таблица).

Рассматривая обмен нитритов, можно отметить выраженную тенденцию к восста-

новлению его сбалансированности. Согласно данным таблицы, содержание нитритов в плазме крови резко снижалось у больных с задержкой психоречевого развития и спастическими формами, одновременно резко повышался уровень нитритов в моче. Соотношение этих двух показателей у данных больных приближалось к верхней границе нормы. У больных с атоническим и гиперкинетическим синдромами содержание нитритов в крови близко к норме, однако своеобразные эти изменения обеспечивает отличие среднего группового показателя от нормы. Содержание нитритов в моче у больных с названными синдромами резко повышается и оказывается в пределах нормы.

При оценке состояния обмена мочевой кислоты существенных изменений его показателей не отмечено. При большинстве синдромов, как и в исходном состоянии, показатели содержания мочевой кислоты в плазме крови и в моче оставались в допустимых пределах. Лишь у детей с задержкой психоречевого развития отмечено нерезкое повышение ее в плазме крови. Изменилось и соотношение урикемия/урикозурия: гиперкинетическая форма — 1 : 10; атонически-ас-

татическая — 1 : 12; спастические формы — 1 : 9,3, что свидетельствует о тенденции к устранению дисбаланса. Однако у пациентов с задержкой психоречевого развития отмечено дальнейшее усугубление выявленного дисбаланса — соотношение снижалось до 1 : 5. Очевидно, тенденция к повышению урикемии у детей с задержкой психоречевого развития обусловлена усилением метаболизма в связи с ускорением формирования структурно-функциональных систем.

Поскольку обмен мочевой кислоты тесно связан с обменом пуринов и нуклеиновым обменом, такая его «нев्यразительная» тенденция к нормализации, очевидно, обусловлена отсутствием у детей с ДЦП грубых нарушений пуринового обмена. Пуриновый обмен, как один из основополагающих элементов жизнедеятельности, отличается высокой стабильностью, поэтому ожидать его изменений в течение непродолжительного интервала времени, по-видимому, преждевременно.

После проведения второго курса лечения (через 2 месяца после первого) исследования показателей обмена управляющих молекул показали следующее.

Содержание суммарных катехоламинов существенно превышало норму при всех формах ДЦП. При задержке психоречевого развития оно было меньше, чем после первого курса; при спастических формах ДЦП — достоверно увеличилось, а при атоническом и гиперкинетическом синдромах оставалось близким к данным предыдущего курса лечения. Следует отметить, что некоторое повышение содержания катехоламинов сопровождалось практической нормализацией среднegrupповых данных обмена нитритов. Правда, выступала на первый план высокая индивидуальность нитритемии. Нитритемия при других формах ДЦП была ниже исходной, ниже контрольных цифр и недостоверно отличалась от данных первого курса лечения при атонической и гиперкинетической формах. Несколько снижалась, но оставалась в пределах нормы нитритурия. В целом же можно говорить о нормализации баланса цикла оксида азота у детей с разными формами ДЦП после проведения двух разработанных курсов лечения.

### Литература

1. Мартынюк В.Ю. Медико-социальные аспекты нормализации жизни детей с ДЦП: Матер. VIII Укр.-Баварск. симпозиума. г. Днепропетровск, 2005 г. К.: Интермед, 2005: 172–173.
2. Мельник Э.В., Мельник О.В. Нейрофизиологический подход к рационализации применения санитарно-курортных факторов у детей с ДЦП. Вестник физиотер. и курортол. 2003; 3: 61–63.
3. Дизрегуляторная патология. Под ред. академика РАМН Г.Н. Крижановского. Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002. 632 с.
4. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991; 43: 109–141.

Наконец, оценивая состояние обмена мочевой кислоты после повторного курса лечения, можно отметить следующее. Урикемия усиливалась при спастических формах ДЦП по сравнению с таковой после первого курса лечения; при других формах ДЦП достоверных отличий не было. Сохраняется превышение этого показателя при задержке психоречевого развития и в интервале контроля при других формах ДЦП. В то же время соотношение урикемия/урикозурия было следующим: задержка психоречевого развития — 1 : 5; гиперкинетическая форма — 1 : 7; атоническая — 1 : 7 и спастические формы — 1 : 7,8. Можно полагать, что задержка мочевой кислоты в организме больных ДЦП является компенсаторной реакцией систем управления на некоторую активацию цикла оксида азота после повторного курса, а также компенсацией восстановления структурно-функциональных систем.

### Выводы

1. Дисбаланс и десинхронизация обмена управляющих молекул коррелируют с особенностями клинической картины у обследованных пациентов, что позволяет отнести выявленные изменения к патогенетически значимым.

2. Разработанный комплекс восстановительного лечения способствует развитию когнитивных и сенсомоторных процессов, в целом улучшая неврологический статус ребенка с ДЦП.

3. Предложенный курс лечения способствует нормализации обмена исследуемых регуляторных молекул, нивелированию дисбаланса между их поступлением и выведением. Однако эффективность курсов не одинакова при разных формах ДЦП, что, очевидно, связано с различной глубиной расстройств систем управления.

4. Рефлексотерапия в сочетании с кислородосубстратной терапией ускоряет восстановительные процессы и позволяет улучшить результаты комплексной реабилитации детей с ДЦП, что позволяет рекомендовать разработанный комплекс к широкому внедрению и открывает перспективы для дальнейших изысканий.

5. Аксентійчук Б.І. Вплив стану адаптації на характер і силу зв'язків між рівнем урикемії та параметрами гемостазу і еритроноу. Мед. хімія 2003; 5, 1: 48–51.
6. Балан П.В., Маклакова А.С., Крушинская Я.В. и др. Сравнительный анализ устойчивости к острой гипобарической гипоксии новорожденных и взрослых экспериментальных животных. Акуш. и гинекол. 1998; 3: 20–23.
7. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе заболеваний детского возраста. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 4: 43–47.
8. Сучасна діагностика та корекція порушень метаболічної, гемокоагуляційної ланок гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів при патології внутрішніх органів у хворих різного віку: Метод. рекомендації. Буков. держ. мед. акад.; Уклад.: М.Ю. Коломиєць, О.І. Федів, О.В. Андрусак та ін. Чернівці, 2000. 27 с.
9. Морберт У. Тиц. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: Юнимед-пресс, 2003. 335 с.
10. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. Избр. труды. М., 1979. 454 с.
11. Самосюк І.З., Чухраєв М.В., Зубкова С.Т. та ін. Фізичні методи в лікуванні та медичній реабілітації хворих та інвалідів. За ред І.З. Самосюка. К.: Здоров'я, 2004: 6–48.
12. Шарипов Р.Х. Применение препаратов мембранотропного действия в комплексном лечении недоношенных детей с перинатальной энцефалопатией: Тез. докл. науч.-практич. конф. Самара, 1993: 63.
13. Эдельштейн Э.А., Бондаренко Е.С., Быкова Л.И. Перинатальные гипоксические синдромы. Учеб. пособие. М., 1988: 38.
14. Самосюк І.З., Чухраєв Н.В., Писанко О.И. Синглетно-кислородная терапия: Науч.-метод. пособие. Киев–Москва, 2004: 17.

#### ДИНАМІКА ОБМІНУ КЕРУЮЧИХ МОЛЕКУЛ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ДЦП ПІД ВПЛИВОМ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

**В.А. Насибуллін, О.В. Горша, В.Є. Михайленко, Н.В. Короленко, Л.В. Тупко**

Наведено результати вивчення показників основних регуляторних систем метаболізму хворих на ДЦП різних клінічних форм. Показано, що дисбаланс і десинхроноз обміну керуючих молекул є компонентом патогенезу ДЦП. Проведення розробленого комплексу відновлювального лікування сприяло нормалізації обміну досліджуваних регуляторних молекул, нівелюванню дисбалансу їх синтезування та елімінації. В результаті оптимізовані когнітивні та сенсомоторні функції у хворих на ДЦП, поліпшений їх неврологічний статус.

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч, регуляторні молекули, реабілітація.

#### DYNAMICS OF RULING MOLECULAS EXCHANGE IN THE DIFFERENT CASES OF CCP UNDER THE INFLUENCE OF RESTORING TREATMENT

**V.A. Nasibullin, O.V. Gorsha, V.E. Michailenko, N.V. Korolenko, L.V. Tupko**

The results of the main regulatory systems indexes studying of the patients with the different clinical CCP current were represented. It was shown that disbalance and desinchronos of the ruling molecules exchange are the components of CCP patogenesis. The evaluation of devoleped complex clinical efficiency restoring treatment showed the optimization of CCP patients cognitive and sensemotor proceses. The neurological status patients becomes better in common. The treatment course conducting led to normalization of the studing regulatoring molecules exchange and evening out of their appearance and disappearance disbalance.

**Key words:** children cerebrum paralysis, regulatoring molecules, rehabilitation.

Поступила 27.10.06

## РАННИЕ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

*Т.П. Мозговая*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Выявлено, что распространенность отдельных симптомов вегетативных нарушений и сформированного синдрома вегетативной дистонии среди обследованных подростков достаточно высока. Наиболее выраженные проявления вегетативной дисфункции в виде преобладания парасимпатической напряженности и сформированного синдрома вегетативной дистонии наблюдались у «проблемных» школьников. В структуре психовегетативного синдрома отмечалась диссоциация психических нарушений: подростки с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами отличались повышенной гневливостью и эмоциональной несдержанностью, воспитанники интерната были более подвержены чувству беспокойства, страху и перемене настроения; «проблемные» школьники были наиболее астенизированы, отличались повышенной тревожностью, раздражительностью. В группе социально адаптированных подростков психовегетативный синдром выявлен не был, а отдельные проявления повышенной тревожности, эмоциональной несдержанности и чувства беспокойства являлись особенностью пубертатного периода.

**Ключевые слова:** *психовегетативный синдром, подростки, гиперкинетические и поведенческие расстройства.*

Актуальность изучения вегетативных расстройств обусловлена многими факторами и прежде всего их огромной распространенностью. Вегетативная нервная система, в частности ее надсегментарный аппарат, обеспечивает различные формы психической и физической деятельности, поведенческие акты, связанные с пищевой и половой функциями, эмоциональной сферой и организацией более сложных форм поведения [1–5].

Наиболее часто вегетативные расстройства возникают у подростков в период нейроэндокринной перестройки [6], которая, в свою очередь, может приводить к неустойчивости вегетативной регуляции [7] и инициировать поведенческие расстройства.

Целью исследования было изучение состояния вегетативного статуса подростков и его роль в формировании у них гиперкинетических и поведенческих расстройств.

**Материал и методы.** Обследовано три группы подростков мужского пола в возрасте 11–15 лет. Первую группу (202 чел.) составили подростки, госпитализированные в детское отделение психиатрической больницы по поводу гиперкинетических и поведенческих расстройств (клиническая группа). Большая часть подростков этой группы была госпитализирована по поводу эмоционально-волевой неустойчивости, двигательной расторможенности, дефицита внимания, которые вызвали проблемы с учебой и привели к диссоциальному поведению. Кроме то-

го, в этой группе была выделена подгруппа (1а) подростков (128 чел.), которые в течение многих лет пребывали в условиях психической депривации. Данная подгруппа была образована в связи с тем, что в процессе исследования актуализировалась необходимость изучения роли психической депривации в формировании гиперкинетических и поведенческих расстройств. В подгруппу были включены дети-сироты, потерявшие своих родителей в результате несчастных случаев, криминальных эксцессов, болезни. Часть подростков воспитывалась в школе-интернате в связи с лишением родителей родительских прав из-за асоциального образа жизни.

Вторую группу составили 56 «проблемных» школьников, которые проживали в семье, обучались в общеобразовательной школе, но процесс их обучения был существенно затруднен из-за дезорганизованного поведения.

Третью группу (сравнения) составили 49 подростков, которые, кроме обучения в общеобразовательной школе, занимались в спортивной школе различными видами спорта. Главным критерием отбора подростков этой группы было наличие у них высокой степени социальной адаптации, соблюдение моральных и социальных установок поведения в условиях коллектива и общества.

Использован клинический метод оценки состояния вегетативной нервной системы, в частности схема выявления признаков веге-

тативных нарушений [4]. Широкий диапазон показателей вегетативного статуса подростков потребовал разработки дополнительных оценочных интервалов. Для объективизации полученных данных была разработана структурная шкала, которая позволила систематизировать количественные значения показателей вегетативного статуса. Показатель вегетативного статуса, равный нулю, расценивался как отсутствие признаков вегетативных нарушений у подростков; показатели в диапазоне от 1 до 10 баллов свидетельствовали о наличии незначительного количества симптомов вегетативных нарушений; в диапазоне от 11 до 25 баллов — как субклинический уровень вегетативных нарушений. Показатели, превышающие 26 баллов в соответствии с утвержденной экспертной оценкой [4], свидетельствовали о сформированном синдроме вегетативной дистонии. Полученные данные были статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента с достоверностью не ниже 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Анализ изучения показателей вегетативного статуса свидетельствовал, что наибольшее количество подростков с отсутствием симптомов вегетативного расстройства и оценочным баллом ноль отмечалось у подростков группы сравнения. В двух других группах подростков с таким же оценочным баллом вегетативного статуса наблюдалось значительно меньше (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости симптомов вегетативных нарушений у подростков трех обследованных групп, ( $M \pm m$ ) %

Оценочные интервалы в баллах	1-я группа (клиническая)		2-я группа («проблемные» школьники)	3-я группа (сравнения)
	в целом	воспитанники интерната		
0	2,97±1,17; $p_{1,3} < 0,05$	3,13±1,51; $p_{1a,3} < 0,05$	3,57±2,43; $p_{2,3} < 0,05$	16,33±5,17
1–10	17,82±2,64; $p_{1,3} < 0,05$	19,53±3,43; $p_{1a,3} < 0,05$	10,72±4,05; $p_{2,3} < 0,05$	34,69±6,66
11–25	68,32±3,21; $p_{1,3} < 0,05$	67,97±4,04; $p_{1a,3} < 0,05$	51,79±6,54; $p_{2,3} > 0,05$	42,86±6,93
26 и более	10,89±2,11; $p_{1,2} < 0,05$	9,38±2,53; $p_{1a,2} < 0,05$	33,93±6,20; $p_{2,3} < 0,05$	6,12±3,36

*Примечание.* Здесь и в табл. 2. достоверность различий:  $p_{1,2}$  — между 1-й и 2-й группой;  $p_{1a,2}$  — между подгруппой 1а и 2-й группой;  $p_{1,3}$  — между 1-й и 3-й группой;  $p_{1a,3}$  — между подгруппой 1а и 3-й группой;  $p_{2,3}$  — между 2-й и 3-й группой.

Наибольшее количество подростков с незначительным количеством симптомов вегетативных нарушений (оценочный интервал от 1 до 10 баллов) было выявлено в группе сравнения, вдвое меньше таких подростков было в 1-й группе (в том числе воспитанников интерната) и менее всего — в группе «проблемных» школьников. В структуре оценочного интервала от 11 до 25 баллов, предполагающего субклинический уровень

вегетативных проявлений, превалировали подростки клинической группы, в том числе воспитанники интерната. Субклинический уровень вегетативных нарушений был выявлен у половины «проблемных» школьников, менее всего таких подростков оказалось в группе сравнения. Наибольшая частота встречаемости синдрома вегетативной дистонии (оценочный балл 26 и более) была у «проблемных» школьников, втрое реже у подростков клинической группы, в том числе у воспитанников интерната, и еще реже у подростков группы сравнения (табл. 1).

Таким образом, наиболее неблагоприятный вариант состояния вегетативного статуса наблюдался у подростков 2-й группы. Субклинический и клинический уровни синдрома вегетативной дистонии отмечены у (85,72±9,16) % подростков этой группы, у (79,21±5,60) % — 1-й группы, у (77,35±7,25) % воспитанников интерната и у половины подростков группы сравнения — (49,98±14,00) %. В целом распространенность как отдельных симптомов вегетативных нарушений, так и сформированного синдрома вегетативной дистонии среди обследованных подростков оказалась достаточно высокой, однако наибольшая дизрегуляция в функционировании вегетативной нервной системы наблюдалась у «проблемных» школьников.

Одновременно была изучена структура клинических проявлений вегетативного статуса подростков (табл. 2). Было выявлено, что бледность кожных покровов, свидетель-

ствующая в пользу симпатикотонии, чаще всего встречалась в группе «проблемных» школьников, несколько меньше у подростков 1-й группы и подгруппы 1а и еще меньше среди подростков группы сравнения. Гиперемия кожных покровов, как свидетельство парасимпатикотонии, чаще наблюдалась у «проблемных» школьников, меньше у подростков 1-й группы и воспитанников интерната. У подростков группы сравнения

Таблица 2. Структура клинических проявлений вегетативного статуса обследованных подростков, ( $M \pm t$ ) %

Признак	1-я группа (клиническая)		2-я группа («проблемные» школьники)	3-я группа (сравнения)
	в целом	воспитанники интерната		
Окраска и состояние кожных покровов:				
«сосудистое ожерелье»	4,46±1,42 $p_{1,2} > 0,05$	3,13±1,51 $p_{1a,2} > 0,05$	3,57±2,43	0
окраска кистей, стоп:				
бледные	17,82±2,64 $p_{1,3} < 0,05$	13,28±2,94 $p_{1a,3} < 0,05$	19,64±5,20 $p_{2,3} < 0,05$	8,16±3,83
гиперемированные	8,91±1,96 $p_{1,3} < 0,05$	7,03±2,21 $p_{1a,3} < 0,05$	12,50±4,33 $p_{2,3} < 0,05$	2,04±1,98
цианотичные	17,33±2,61 $p_{1,3} < 0,05$	16,41±3,21 $p_{1a,3} < 0,05$	16,07±4,81 $p_{2,3} < 0,05$	4,08±2,77
«мраморные»	2,97±1,17 $p_{1,2} < 0,05$	3,91±1,68 $p_{1a,2} < 0,05$	10,71±4,05	0
Дермографизм:				
красный	9,41±2,01 $p_{1,3} < 0,05$	7,03±2,21 $p_{2,3} < 0,05$	19,64±5,20 $p_{3,4} < 0,05$	6,12±3,36
розовый	11,39±2,19 $p_{1,2} < 0,05$	11,72±2,79 $p_{1a,2} < 0,05$	21,43±5,37	18,37±5,42
белый	22,77±2,89 $p_{1,3} > 0,05$	21,09±3,53 $p_{1a,3} > 0,05$	14,29±4,58 $p_{2,3} > 0,05$	16,33±5,17
Степень потливости:				
локально повышенная	27,23±3,07 $p_{1,2} < 0,05$	28,13±3,89 $p_{1a,2} < 0,05$	85,71±4,58 $p_{2,3} < 0,05$	55,10±6,96
генерализованная	1,49±0,84 $p_{1,3} < 0,05$	0,78±0,76 $p_{1a,3} < 0,05$	5,36±2,95 $p_{2,3} > 0,05$	6,12±3,36
Изменения температуры:				
постоянный субфебрилитет	0	0	8,93±3,73	0
внезапный подъем температуры	0,99±0,68 $p_{1,2} > 0,05$	0,78±0,76 $p_{1a,2} > 0,05$	1,79±1,74	0
Ухудшение самочувствия при смене погоды	21,78±2,85 $p_{1,3} > 0,05$	19,53±3,43 $p_{1a,3} > 0,05$	23,21±5,53 $p_{2,3} > 0,05$	26,53±6,18
Плохая переносимость холода, жары, духоты	40,59±3,39 $p_{1,3} < 0,05$	39,06±4,23 $p_{1a,3} < 0,05$	26,79±5,80 $p_{2,3} > 0,05$	16,33±5,17
Лабильность АД	4,46±1,42 $p_{1,3} > 0,05$	6,25±2,10 $p_{1a,3} > 0,05$	3,57±2,43 $p_{2,3} > 0,05$	2,04±1,98
Лабильность сердечн. ритма	17,33±2,61 $p_{1,3} > 0,05$	17,19±3,27 $p_{1a,3} > 0,05$	10,71±4,05 $p_{2,3} > 0,05$	18,37±5,42
Нарушение функции ЖКТ	0,50±0,49 $p_{1,3} > 0,05$	0,78±0,76 $p_{2,3} > 0,05$	1,79±1,74	0
Вегетососудистый криз, склонность к обмороку	4,46±1,42 $p_{1,2} < 0,05$	5,47±1,97 $p_{1a,2} < 0,05$	16,07±4,81	0
Гипервентиляционный синдром	8,91±1,96 $p_{1,3} > 0,05$	10,16±2,62 $p_{1a,3} > 0,05$	12,50±4,33 $p_{2,3} > 0,05$	4,08±2,77
Повышенная тревожность	22,28±2,87 $p_{1,3} < 0,05$	23,44±3,67 $p_{1a,3} < 0,05$	32,14±6,12 $p_{2,3} < 0,05$	12,24±4,59
Раздражительность	38,12±3,35 $p_{1,3} > 0,05$	34,38±4,11 $p_{1a,3} < 0,05$	41,07±6,44 $p_{2,3} < 0,05$	4,08±2,77
Гневливость	36,63±3,32 $p_{1,2} > 0,05$	35,16±4,14 $p_{1a,2} > 0,05$	30,36±6,02	0
Эмоциональная несдержанность	38,12±3,35 $p_{1,3} < 0,05$	37,50±4,19 $p_{1a,3} < 0,05$	23,21±5,53 $p_{2,3} > 0,05$	10,20±4,24
Чувство беспокойства	22,77±2,89 $p_{1,3} < 0,05$	23,44±3,67 $p_{1a,3} < 0,05$	21,43±5,37 $p_{2,3} > 0,05$	8,16±3,83
Страх	8,42±1,91 $p_{1,3} < 0,05$	11,72±2,79 $p_{1a,3} < 0,05$	7,14±3,37 $p_{2,3} > 0,05$	2,04±1,98
Смена настроения	13,86±2,38 $p_{1,2} > 0,05$	17,19±3,27 $p_{1a,2} > 0,05$	14,29±4,58	0
Астения	14,36±2,42 $p_{1,2} > 0,05$	14,06±3,01 $p_{1a,2} > 0,05$	26,79±5,80	0
Повышенная нервномышечная возбудимость	3,96±1,34 $p_{1,3} > 0,05$	5,47±1,97 $p_{1a,3} > 0,05$	5,36±2,95 $p_{2,3} > 0,05$	8,16±3,83

парасимпатикотония наблюдалась всего лишь в (2,041,98) % случаев. Цианотичность кожных покровов наблюдалась примерно у одинакового количества подростков 1-й группы, воспитанников интерната и подростков 2-й группы и намного реже среди подростков 3-й группы. Симптом «мраморность» кожных покровов преобладал у подростков 2-й группы, значительно реже у подростков 1-й группы и подгруппы 1а и не наблюдался у подростков 3-й группы. Последние два симптома (цианотичность и «мраморность» кожных покровов) свидетельствуют о нарушении баланса функционирования вегетативной нервной системы в пользу преобладания ее парасимпатического отдела. Частота встречаемости симптома «сосудистого ожерелья» была незначительной, сравнения недостоверными, что подтверждало низкую значимость данного симптома как признака внутрисистемной дизрегуляции.

Оценка дермографизма показала следующее. Красный дермографизм как проявление превалирования парасимпатической нервной системы чаще всего наблюдался у подростков 2-й группы, вдвое реже среди подростков 1-й группы и у воспитанников интерната и втрое реже, чем у подростков группы сравнения. Симпатическая стигматизация в виде розового и белого дермографизма чаще всего наблюдалась у подростков 2-й группы (розовый) и 1-й группы (белый), в том числе у воспитанников интерната, несколько меньше у подростков группы сравнения — розовый и белый. В меньшей степени розовый дермографизм был выражен у подростков клинической группы и воспитанников интерната, белый дермографизм — у подростков 2-й группы. Возвышающийся дермографизм не был выявлен ни в одной из обследованных групп, однако имеющиеся нарушения периферического кровообращения можно расценить как проявления внутрисистемной дезинтеграции с нарушением физиологических соотношений между симпатической и парасимпатической системами.

Такие признаки, как локальное повышение потливости и гипергидроз, свидетельствующие о парасимпатической напряженности вегетативной нервной системы, чаще всего наблюдались у «проблемных» школьников и подростков группы сравнения. Вдвое реже по сравнению с социально-адаптированными подростками этот симптом проявлялся у подростков клинической группы и воспитанников интерната. Симптом генерализованной потливости отмечался у обследованных подростков значительно реже и преобладал в группе сравнения и среди «проблемных» школьников; гораздо реже наблю-

дался у подростков 1-й группы и еще реже у воспитанников интерната.

Анализ температурного баланса организма подростков показал, что постоянный субфебрилитет наблюдался у «проблемных» школьников. При этом симптом внезапного подъема температуры при отсутствии соматического заболевания был достаточно редким среди обследованных подростков; слабая выраженность данных вегетативных признаков и недостоверность различий позволяли расценить их как незначимые, однако полученные результаты в определенной степени расходятся с существующим представлением о функциональной лабильности терморегуляционных механизмов в структуре пубертатной перестройки вегетативного аппарата [7]. Наибольшая метеочувствительность отмечалась у подростков группы сравнения. Несколько толерантнее к атмосферным колебаниям были подростки 1-й и 2-й групп. В то же время подростки с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами 1-й клинической группы и подгруппы воспитанников интерната плохо переносили такие погодные условия, как холод, жара и духота. Среди «проблемных» школьников данное нарушение встречалось примерно в два раза реже, в группе сравнения — примерно в 2,5 раза. В целом совокупные показатели метеочувствительности подростков достаточно высоки, что свидетельствует в пользу снижения резервных возможностей адаптации высшей нервной системы. Наши данные согласуются с классическим представлением, согласно которому метеопатия расценивается как частное проявление нарушения адаптации, отражающее функционирование неспецифических интегративных систем мозга [4]. Изучение функционирования сердечно-сосудистой системы подростков показало, что лабильность артериального давления (АД) в целом по группам имела недостоверно низкую распространенность, но при этом преобладала у воспитанников интерната, затем следовали подростки 1-й группы, 2-й и группы сравнения. Лабильность сердечного ритма наблюдалась у обследованных подростков чаще и преобладала в группе сравнения, несколько меньше таких подростков было в 1-й группе и среди воспитанников интерната. В группе «проблемных» школьников лабильность сердечного ритма была ниже. Последние два симптома (лабильность АД и сердечного ритма) отражают состояние центральной гемодинамики, нарушение которой, по-видимому, может вносить определенный вклад в общий паттерн вегетативной дизрегуляции; в то же время отсутствие достоверности в различии-

ях показателей в сравниваемых группах подростков подтверждает роль нейроэндокринной перестройки в тенденции к повышению АД и снижению централизации управления ритмом сердца [7].

Не менее значимым является определение у подростков симптомов нарушения мозгового кровообращения, которое проявляется гипервентиляционным синдромом, вегетососудистыми кризами, склонностью к обморокам. Совокупные результаты свидетельствуют, что достоверно чаще признаки нарушения мозгового кровообращения отмечались у «проблемных» школьников —  $(28,57 \pm 5,92) \%$ , вдвое реже у подростков клинической группы —  $(13,37 \pm 2,35) \%$  и у подростков с психической депривацией —  $(15,63 \pm 3,15) \%$ . У подростков группы сравнения склонность к обморокам и вегетососудистые кризы отсутствовали, гипервентиляционный синдром проявлялся в  $(4,08 \pm 2,77) \%$  случаев. Выявленные признаки нарушения мозгового кровообращения у подростков можно рассматривать как признаки расстройства церебрального гомеостаза; последнее, в свою очередь, является одним из факторов патогенеза надсегментарных вегетативных нарушений и нарушений правильного функционирования неспецифических систем мозга.

Функционирование желудочно-кишечного тракта у обследованных подростков нарушалось достаточно редко, в связи с чем из-за недостоверности различий расценивать данное отклонение как значимое не представляется возможным.

Анализ симптомов эмоциональных расстройств у подростков показал, что повышенная тревожность наблюдалась у трети «проблемных» школьников, несколько меньше это нарушение проявилось у подростков 1-й группы и с психической депривацией. В группе сравнения повышенная тревожность выявлена у  $(12,24 \pm 4,59) \%$  подростков. Симптом раздражительности чаще всего наблюдался среди подростков 2-й группы, несколько меньше у подростков 1-й группы и воспитанников интерната, в незначительном количестве среди подростков 3-й группы. Симптом гневливости чаще всего наблюдался у подростков 1-й группы и подростков с психической депривацией, несколько меньше у «проблемных» школьников, среди подростков группы сравнения не наблюдался. Симптом эмоциональной несдержанности, как правило, сочетался с гневливостью и имел такую же тенденцию распространенности среди подростков: чаще наблюдался у подростков 1-й группы и воспитанников интерната, меньше — у подростков 2-й группы,

но в отличие от симптома гневливости также и у подростков группы сравнения. Чувства беспокойства и страха преобладали у воспитанников интерната и подростков 1-й группы, были меньше у подростков 2-й группы и намного меньше в группе сравнения. Смена настроения чаще наблюдалась у воспитанников интерната, затем по ниспадающей у «проблемных» школьников, подростков 1-й группы и вовсе не наблюдалась у подростков группы сравнения. Симптом астении наиболее часто встречался у подростков 2-й группы, вдвое реже у подростков 1-й группы и воспитанников интерната и не проявлялся в группе сравнения. Повышенная нервно-мышечная возбудимость, которая проявлялась в основном склонностью к спазмам в икроножных мышцах, чаще всего наблюдалась у подростков группы сравнения, меньше у воспитанников интерната и «проблемных» школьников и еще меньше у подростков 1-й группы. Выявленные у подростков симптомы эмоциональных расстройств есть не что иное, как проявления психовегетативного синдрома. Известно, что степень психовегетативных расстройств отражает уровень нарушения адаптивной, приспособительной деятельности, обеспечиваемой головным мозгом и особенно лимбико-ретикулярным комплексом [4].

В процессе исследования был выявлен интегративный паттерн вегетативного статуса обследованных подростков. Наиболее дисгармоничный вариант вегетативного функционирования прослеживался у «проблемных» школьников: среди них чаще встречались подростки с синдромом вегетативной дистонии, у половины подростков наблюдался субклинический уровень вегетативных нарушений, и, наоборот, отмечалось мало подростков без проявлений вегетативной дисрегуляции. В общей структуре ранних признаков вегетативных нарушений у подростков этой группы преобладали проявления стигматизации как симпатического (бледность кожных покровов, розовый дермографизм, наличие субфебрилитета и внезапное повышение температуры тела без соматической патологии), так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (гиперемированность и «мраморность» кожных покровов, красный дермографизм, локальный гипергидроз, наличие гипервентиляционного синдрома, склонность к обморокам и вегетососудистым кризам, симптомы эмоциональных расстройств: повышенная тревожность, раздражительность, астения). При этом явное преобладание парасимпатикотонии является неблагоприятным вариантом функционирования вегетативной

нервной системы [7], поскольку парасимпатические сдвиги являются реакциями, утрачившими приспособительное значение.

Достаточно выраженная дизрегуляция функционирования вегетативной нервной системы наблюдалась у подростков клинической группы и в том числе у воспитанников интерната. Среди них было выявлено наибольшее количество подростков с субклиническим уровнем вегетативных нарушений. Подростков с синдромом вегетативной дистонии среди них было в три раза меньше, чем в группе «проблемных» школьников, однако, учитывая стабильность и патологический характер этого нарушения, есть основания оценить его значимость в формировании гиперкинетических и поведенческих расстройств. В структуре симптомов вегетативных нарушений парасимпатическая напряженность проявлялась цианотичной окраской и «мраморностью» кожных покровов, наличием «сосудистого ожерелья». Подростки этой группы были наиболее метеочувствительными, склонными к обморокам и вегетососудистым кризам, у них наблюдался гипервентиляционный синдром. Три четверти из них проявляли эмоционально-волевую неустойчивость с гневливостью, несдержанностью, повышенной тревожностью и чувством беспокойства. У некоторых наблюдались чувство страха, колебания настроения.

У подростков группы сравнения отмечался более гармоничный склад функционирования вегетативной нервной системы, однако среди них тоже наблюдались лица с отдельными симптомами вегетативных нарушений и с синдромом вегетативной дистонии. Половина подростков этой группы отличалась высокой стабильностью функционирования вегетативной нервной системы, в частности, отсутствовали такие структурные составляющие вегетативного статуса, как «сосудистое ожерелье», «мраморность» кожных покровов, возвышающийся дермографизм, склонность к обморокам, наличие вегетососудистых кризов. Подростки были термостабильны, с устойчивой функцией желудочно-кишечного тракта, у них отсутствовала гневливость, не наблюдались перепады настроения, не было астении. В то же время отдельные симптомы вегетативных нарушений преобладали именно в этой группе: подростки оказались наиболее метеочувствительными, с лабильностью сердечного ритма, отмечался генерализованный гипергидроз. Распространенность симптома нервно-мышечной возбудимости можно расценить как результат высокой физической нагрузки.

Выявленная вегетативная напряженность, дисбаланс симпатического и парасим-

патического отделов и в целом дисфункция вегетативной нервной системы у обследованных подростков в определенной степени может быть следствием нейроэндокринной перестройки пубертатного периода. Однако более гармоничный вариант вегетативного функционирования подростков группы сравнения, у которых также наблюдается нейроэндокринная перестройка, позволяет расценить вегетативную дизрегуляцию у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами и у «проблемных» школьников как патологическое состояние в виде психовегетативного синдрома. Наличие синдрома вегетативной дистонии, симпатикотонии и ваготонии свидетельствует о нарушении регуляции на уровне надсегментарных вегетативных механизмов [7]. Известное представление, что все надсегментарные нарушения являются психовегетативными и вегетативные сдвиги закономерно сопровождают все этапы поведения человека [4], позволяет рассматривать выявленную у обследованных подростков вегетативную дизрегуляцию как одно из звеньев в патогенезе гиперкинетических и поведенческих расстройств.

#### Выводы

1. Распространенность отдельных симптомов вегетативных нарушений и сформированного синдрома вегетативной дистонии среди обследованных подростков достаточно высока. Патогенетически значимыми являются симптомы нарушения мозгового кровообращения, инициирующие расстройства церебрального гомеостаза и нарушения функционирования надсегментарных вегетативных механизмов и неспецифических систем мозга; высокий уровень метеочувствительности, свидетельствующий о снижении резерва адаптационных механизмов высшей нервной системы и нарушении баланса в функционировании неспецифических интегративных систем мозга; симптомы нарушения периферического кровообращения, которые можно расценить как проявления внутрисистемной дезинтеграции с нарушением физиологических соотношений между симпатической и парасимпатической системами.

2. Наиболее дисгармоничный вариант состояния вегетативного статуса наблюдался у «проблемных» школьников в виде преобладания парасимпатической напряженности в структуре вегетативной дизрегуляции и выраженности субклинического и клинического уровней синдрома вегетативной дистонии, что позволяет расценить выявленные вегетативные нарушения как фактор риска в формировании поведенческих расстройств у подростков.

3. В структуре психовегетативного синдрома отмечалась диссоциация психических нарушений: у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами наблюдались повышенная гневливость и эмоциональная несдержанность, воспитанники интерната более подвержены чувству беспокойства, страха и перемене настроения, «проблемные» школьники отличались повышенной тревожностью, раздражительностью и

астенизованностью. В группе социально-адаптированных подростков психовегетативный синдром выявлен не был, а отдельные проявления повышенной тревожности, эмоциональной несдержанности и чувства беспокойства возможны в структуре особенностей пубертата. Выявленные эмоциональные нарушения требуют дифференцированного подхода в организации лечебно-коррекционных мероприятий.

### Литература

1. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетосудистая дистония. М., 1981. 306 с.
2. *Delius L., Fahrenberg J.* Psychovegetative Syndrome. Stuttgart, 1966.
3. Макієнко Т.С. Особливості клінічного перебігу вегетативних дисфункцій у підлітків Українського полісся. Укр. мед. часопис 2001; 3 (23): 66–69.
4. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 752 с.
5. Прохоров Е.В., Бурак В.Н. Взаимосвязь некоторых показателей эндокринной и простаноидной активности при вегетосудистой дисфункции по гипотензивному типу у подростков. Укр. мед. часопис 2002; 3 (29): 132–135.
6. Бурак В.Н., Прохоров Е.В., Плиса О.Н. Характер центральной гемодинамики у подростков с вегетосудистой дисфункцией по гипотензивному типу. Лікарська справа 2003; 5–6 (1070): 19–21.
7. Сб. методик и тестов исследования вегетативного отдела нервной системы. Под общей ред. Ю.Л. Курако. Одесса, 1999: 68–81.

### РАННІ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПІДЛІТКІВ З ГІПЕРКІНЕТИЧНИМИ І ПОВЕДІНКОВИМИ РОЗЛАДАМИ

*Т.П. Мозгова*

Виявлено, що розповсюдженість окремих симптомів вегетативних порушень і сформованого синдрому вегетативної дистонії серед обстежених підлітків достатньо висока. Найбільш виражені прояви вегетативної дисфункції у вигляді домінування парасимпатичної напруги і сформованого синдрому вегетативної дистонії спостерігались у «проблемних» школярів. У структурі психовегетативного синдрому відмічалася дисоціація психічних порушень: підлітки з гіперкінетичними і поведінковими розладами відзначалися підвищеною гнівливстю і емоційною нестриманістю, вихованці інтернату були більш схильні до почуття неспокою, страху і зміни настрою, «проблемні» школярі були найбільше астенизовані, характеризувалися підвищеною тривожністю, дратівливістю. В групі соціально адаптованих підлітків психовегетативного синдрому не виявлено, а окремі прояви підвищеної тривожності, емоційної нестриманості і почуття тривоги були особливістю пубертатного періоду.

**Ключові слова:** психовегетативний синдром, підлітки, гіперкінетичні і поведінкові розлади.

### EARLY NEUROVEGETATIVE DISORDERS IN ADOLESCENTS WITH HYPERKINETIC AND BEHAVIORAL DISORDERS

*Т.П. Мозгова*

It's revealed that the prevalence of certain symptoms of vegetative disorders and syndrome of vegetative dystonia in examined adolescents is rather high. The heaviest manifestations of vegetative dysfunction such as prevailing parasympathical tonus and syndrom of vegetative dystonia were observed in «problem» schoolchildren. In the structure of psychovegetative syndrom dissociation of mental disorders has been found: adolescents with hyperkinetic and behavioral disorders had increased petulance and emotional incontinence, inmates of children's home were more prone to anxiety, fear and changes of mood. «Problem» schoolchildren were more asthenized, had higher anxiety, irritativity. In the group of socially adapted adolescents psychovegetative syndrom hasn't been found, higher anxiety, emotional incontinence and uneasiness were common for pubertal period.

**Key words:** psychovegetative syndrome, adolescents, hyperkinetic and behavioral disorders.

Поступила 02.03.07

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НЕВРОЗОПОДОБНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

*А.С. Галичева*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучалась специфика клинической структуры неврозоподобных депрессивных расстройств у больных с поражением или дисфункцией головного мозга. На основе полученных данных разработана система медикаментозной и психотерапевтической коррекции указанных расстройств с учетом особенностей этиопатогенеза и клинической структуры.

**Ключевые слова:** неврозоподобные депрессивные расстройства, поражение или дисфункция головного мозга, клиническая структура, система медикаментозной и психотерапевтической коррекции.

Одной из актуальных проблем психиатрии является проблема депрессивных расстройств. Депрессивные и коморбидные тревожные, фобические и соматоформные расстройства относят к числу самых распространенных форм психической патологии. Депрессивные расстройства обуславливают формирование стойкой утраты трудоспособности, существенно снижают качество жизни больных и, соответственно, приводят к длительной социальной дезадаптации [1–4].

Специфика депрессивных расстройств, развившихся на фоне поражения или дисфункции головного мозга, в литературе отражена недостаточно [5, 6]. Неврозоподобные депрессивные расстройства имеют весьма сложную структуру, что требует учитывать «весь длинный процесс развития болезненного состояния» — от донозологических форм с напряжением психической адаптации к последующему возможному срыву психического приспособления и далее к клинически развернутым формам депрессивных расстройств [7–9]. А участие неврологического заболевания в патологическом процессе видоизменяет клинические проявления депрессии, обуславливая необходимость выработки диагностических и терапевтических принципов, основанных на анализе закономерностей формирования патологии [3, 10–12].

В связи со сказанным целью настоящей работы явилась разработка комплексной системы коррекции неврозоподобных депрессивных расстройств резидуально-органического генеза.

**Материал и методы.** Проведено комплексное клиничко-психопатологическое (оценка психического и соматоневрологического статуса), психодиагностическое (методики СМОЛ, HADRS, Логическая структура внутренней картины болезни, Клиническая

структура депрессии, Качество жизни) и нейрофизиологическое (ЭЭГ, Эхо-ЭГ, РЭГ и МРТ-исследование головного мозга) обследование 80 больных женского пола в возрасте 18–55 лет, находившихся на стационарном лечении в ХОПБ № 3 и Институте неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины с диагнозом аффективное (депрессивное) расстройство на фоне органического поражения головного мозга и апробированы методы медикаментозной и психотерапевтической коррекции.

**Результаты.** В клинической картине депрессивных расстройств преобладали сниженный фон настроения, объективные признаки повышенного уровня тревожности (мимика, вегетативные проявления и т. д.), замедление движений, речи, заторможенность мыслительных процессов, трудности в сосредоточении внимания, снижение аппетита, нарушения сна в виде ранних пробуждений, неприятные ощущения со стороны внутренних органов (ощущения жжения, боли в различных частях тела), гипо- или гиперестезии, фиксация на болезненных переживаниях, вегетативные пароксизмы.

Как показали результаты клиничко-психопатологического исследования, клиническая структура депрессивных расстройств представлена тоскливым, тревожным, астенопатическим, ипохондрическим и диссоциативным вариантами, имеющими свою специфику.

Для тоскливого варианта (24,7 %) депрессивных расстройств были характерны сниженный фон настроения, ощущение предсердной тоски, двигательной заторможенности, замедление мышления, потеря эмоциональной окраски, мысли о собственной малоценности, суицидальные мысли, чувство вины, нарушения сна в виде ранних

пробуждений, сенестопатии, отсутствие аппетита и соматовегетативные нарушения.

В клинической картине тревожной депрессии (22,8 %) на первый план выходили следующие симптомы: неопределенная тревога, ощущение надвигающейся беды, неуверенность в себе и в будущем, тревожные опасения, которые приобретали сверхценный характер, нередко сопровождающиеся двигательным беспокойством, пароксизмально возникающие страхи, сопровождающиеся ярко выраженными вегетативными реакциями, нарушения сна проявлялись кошмарными сновидениями.

Ведущими симптомами астенопатической депрессии (20,2 %) явились симптомы истощения — астения физическая и психическая, ощущения постоянной общей слабости, достигающей степени бессилия, которая не проходит даже после длительного отдыха, истощаемость всех психических процессов, снижение влечений и побуждений, что проявлялось двигательной заторможенностью, желанием все время проводить в постели.

Ипохондрическая депрессия (16,3 %) характеризовалась следующими стержневыми симптомами: постоянные опасения по поводу своего здоровья, мысли о наличии нераспознанного, тяжелого заболевания, сопровождающиеся различными сенестопатиями, больные предъявляли жалобы не на пониженный фон настроения, а на различные неприятные ощущения со стороны внутренних органов, патологии в которых инструментально не было выявлено, эмоциональные нарушения проявлялись плаксивостью и раздражительностью, также были выражены вегетативные симптомы.

Диссоциативная депрессия (16 %) проявлялась затяжными тосливо-ипохондрическими состояниями с массой разнообразных жалоб, эмоционально и вегетативно ярко окрашенными, сопровождающимися лабильностью настроения, плаксивостью, конверсионными симптомами (чувство комка в горле, затруднения речи, перепады цифр АД и т. д.), носящими установочный или шантажный характер.

Как показали результаты исследования, терапия больных с депрессивными состояниями резидуально-органического генеза должна быть комплексной, патогенетически обусловленной, следует учитывать весь длинный путь развития этого сложного патологического состояния.

При проведении медикаментозной коррекции в первую очередь применяли трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина в зависимости

от структуры депрессивных расстройств. При тоскливой, тревожной (и тревожно-фобической) депрессии предпочтение отдавалось трициклическим антидепрессантам, таким как саротен, саротен-ретард (амитриптилин) в дозировках 75–150 мг/с, также применялись селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как паксил в дозировках 10–40 мг/с и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — венлаксин в дозе 75–150 мг/с. При астенопатической депрессии назначали антидепрессанты с активирующим (стимулирующим) действием, такие как мелипрамин (50–100 мг/с), продеп (флуоксетин) — 20–40 мг/с. Также применялась комплексная внутривенная инфузия, включающая амитриптилин (50–75 мг), эглонил (50–100 мг), никотиновую кислоту и бромистый натрий, вводимые на 0,9% -ном растворе NaCl, что позволяло быстро вывести больного из депрессивного состояния и создать фон до начала действия таблетированных антидепрессантов. При тревожной (и тревожно-фобической), диссоциативной депрессии в комплексе с различными антидепрессантами применялись транквилизаторы бензодиазепинового ряда, такие как сибазон (15–30 мг/с), феназепам (1–3 мг/с). В случаях терапевтической резистентности — комбинация малых нейролептиков, таких как эглонил (50–150 мг/с), соннапакс (ридазин, меллерил) — 30–100 мг/с и транквилизаторов или малых нейролептиков с антидепрессантами. Также независимо от синдромологии депрессии назначали нормотимики, такие как финлепсин, финлепсин-ретард (карбамазепин) — 200–600 мг/с, депакин (500–1500 мг/с), что позволяло снижать дозы антидепрессантов, сокращать длительность их приема и в некоторой степени уменьшать неврологическую симптоматику.

Учитывая резидуально-органический генез, в комплексе терапии с целью улучшения нейрометаболических процессов и как следствие снижения неврологической симптоматики, улучшения когнитивных функций включали препараты ноотропного действия, комплекс сосудорасширяющих, рассасывающих средств, а также комбинированные препараты, обладающие как сосудорасширяющим, метаболическим, так и ноотропным действием.

Исследование показало большую роль в комплексной терапии депрессивных состояний, развивающихся на фоне поражения или дисфункции головного мозга, психотерапевтических методов лечения.

В зависимости от синдромологии депрессивных расстройств применяли различные

формы психотерапии в индивидуальном и групповом варианте.

При астенопатической и ипохондрической депрессии основным методом была рациональная психотерапия, направленная на разъяснение больным причин возникновения, механизмов развития болезненных ощущений, дезактуализацию психотравмирующей ситуации, укрепление веры больного в успех лечения, потенцирование и закрепление эффекта биологической терапии, также применялась аутогенная тренировка с целью развития и усиления процессов саморегуляции, активации защитных психологических механизмов.

При тоскливой и тревожной депрессии патогенетически обусловленными методами были бихевиоральная (поведенческая) психотерапия, направленная на выработку и закрепление физиологических условно-рефлекторных связей, которые помогали бы адекватно реагировать на психотравмирующие ситуации, также применялись наркопсихотерапия с применением тиопентала натрия, аутогенная тренировка и рациональная психотерапия.

При диссоциативной депрессии, поскольку больными данной группы были лица с преобладанием первой сигнальной системы, художественно одаренные, внушаемые, в первую очередь применялись суггестивные методы, гипноз в различных модификациях, наркопсихотерапия с назначением тиопентала натрия, аутогенная тренировка, бихевиоральная (поведенческая) и рациональная психотерапия.

Особое внимание уделяли эффективности групповой психотерапии у больных с депрессивными расстройствами резидуально-органического генеза. Групповую психотерапию применяли с целью активизации личности больного и изменения его отношения к своей болезни и к окружающей микро- и макро-социальной среде. В процессе групповой психотерапии предполагается сознательное и целенаправленное использование всей совокупности взаимоотношений и взаимодействий, возникающих внутри группы между ее участниками, для того, чтобы каждый участник имел возможность проявить себя, и для создания в группе эффективной системы обратных связей. В результате у пациента — участника группы — достигается более адекватное и глубокое понимание собственной болезни, механизмов и закономерностей межличностных отношений в болезненном состоянии, в первую очередь собственной роли в их проявлениях; кроме того, ему предоставляется возможность корректирующих эмоциональных переживаний. Оба эти мо-

мента необходимы для реализации основной цели групповой психотерапии — изменения и перестройки системы отношений больного в первую очередь к своей болезни.

Групповая психотерапия применялась в условиях малой (8–12 человек) открытой группы в течение 26–30 дней (обычный срок пребывания в клинике). Занятия проводились ежедневно в течение 1,5 часов, в строго определенное время, в одном и том же изолированном от постороннего шума помещении с удобными стульями или креслами, расположенными по кругу. Учитывая специфическую, в отличие от индивидуальной психотерапии, роль группового психотерапевта, нежелательно, чтобы он отличался от остальных членов группы своим профессиональным атрибутом — белым халатом. Структура занятий группы и весь процесс лечения больного был подчинен задаче максимальной интенсификации общения больного с группой. Групповая психотерапия представляет собой сложный процесс, реализуемый с помощью широкого подбора методик: групповая дискуссия, психорисунок, пантомима, игровые формы, психогимнастика.

Благодаря использованию названных методик достигается более высокий процент длительных, устойчивых ремиссий, улучшение социальной адаптации больных, снижение показателей временной нетрудоспособности, повышение качества жизни данных больных.

#### Выводы

1. В структуре депрессивного синдрома у больных с органическим поражением или дисфункцией головного мозга были выделены следующие варианты: тоскливая, тревожная, астенопатическая, ипохондрическая и диссоциативная депрессия.

2. Система медикаментозной и психотерапии должна быть патогенетически обусловлена.

3. Медикаментозная терапия депрессивных расстройств должна включать трициклические антидепрессанты, антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, серотонина и норадреналина, антидепрессанты со стимулирующим действием, бензодиазепиновые транквилизаторы, малые нейролептики (корректоры поведения) и их комбинации, а также весь комплекс сосудистой, ноотропной, метаболической и витаминотерапии.

4. Основными психотерапевтическими методиками, направленными на коррекцию депрессивных расстройств, являются рациональная психотерапия, бихевиоральная психотерапия, суггестивная, в том числе

наркопсихотерапія, аутогенна тренівка  
і груповая психотерапія.

Исследования в данном направлении  
продолжаются.

### Литература

1. Андрух П.Г. Клиника тревожно-депрессивных расстройств непсихотического регистра на современном этапе. Вісн. психічн. здоров'я 2001; 1–2: 27–29.
2. Волошин П.В., Марута Н.О., Явдак І.О. Клініко-психопатологічна структура депресій невротичного спектра. Архів психіатрії 2004; 1 (36): 80–84.
3. Кутько І.І., Напреєнко О.К., Козидубова В.М. Афективні розлади. Психіатрія. За ред. О.К. Напреєнко. К.: Здоров'я, 2001: 353–372.
4. Cameron O.G. Psychopharmacology. Psychosomatic medicine 1999; 61: 585–590.
5. Дробижев М.Ю. Реактивные (нозогенные) депрессии у больных соматическими заболеваниями. Современная психиатрия 1998; 1, 2: 24–27.
6. Михайлов Б.В. Депрессии как междисциплинарная проблема современной медицины. Архів психіатрії 2004; 36, 1: 182–190.
7. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия). Укр. вісн. психоневрології 2001; 9, 4 (29): 79–83.
8. Марута Н.А. Клініко-психопатологічні особливості та принципи терапії невротичних депресій. Укр. вісн. психоневрол. 2002; 10, 2 (31): 210–214.
9. Напреєнко О.К. Депресія та тривога в загальномедичній практиці (соціальні, діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти). Вісн. психіатрії та психофармакотерапії 2002; 1: 7–12.
10. Барденштейн Л.М. Клиника, динамика и терапия дистимии: Александровский Ю.А., Барденштейн Л.М., Аведисова А.С. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств. М., 2000: 136–162.
11. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессий. Депрессия (психопатология, патогенез). М., 1980: 9–14.
12. Lapierre Y. Pharmacological therapy of depression. Brit. J. Psychiatry 1998:189–197.

### МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ НЕВРОЗОПОДІБНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНІЧНОГО ГЕНЕЗУ

*А.С. Галічева*

Вивчалася специфіка клінічної структури неврозоподібних депресивних розладів у хворих із ураженням або дисфункцією головного мозку. На основі отриманих даних розроблена система медикаментозної та психотерапевтичної корекції вказаних розладів із урахуванням особливостей етіопатогенезу та клінічної структури.

**Ключові слова:** неврозоподібні депресивні розлади, ураження або дисфункція головного мозку, клінічна структура, система медикаментозної та психотерапевтичної корекції.

### METHODIC APPROACHES TO THERAPY OF RESIDUAL-ORGANIC NEUROSIS-LIKE DEPRESSIVE DISORDERS

*A.S. Galicheva*

The investigation of clinical structure of neurosis-like depressive disorders in patients with defeat or dysfunction of brain were carried out. On the basis of received data the system of drug therapy and psychotherapeutic correction of these disorders taking into account features of etiology, pathogenesis and clinical structure of foregoing disorders were worked out.

**Key words:** neurosis-like depressive disorders, defeat or dysfunction of brain, clinical structure, system of drug therapy and psychotherapeutic correction.

Поступила 18.01.07

## УРОЛОГІЯ

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

*В.М. Толочко, В.М. Лісовий\*, Т.І. Єрмоленко*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*\*Харківський державний медичний університет*

Проведено фармакоеконічний аналіз лікарського забезпечення хворих сечокам'яною хворобою в умовах стаціонара для оптимізації номенклатури лікарських засобів. Обґрунтовані мінімальний перелік й потреба в лікарських засобах на курс лікування і на один ліжкодень стаціонарного лікування. Вивчено вплив можливих додаткових чинників на вартість лікування хворих сечокам'яною хворобою.

**Ключові слова:** фармакоеконіка, витрати, схеми лікування, сечокам'яна хвороба.

У зв'язку з тим, що в Україні триває процес реформування охорони здоров'я, основним пріоритетом якого є контроль якості медичної допомоги населенню і раціональне використання бюджетних коштів, впровадження стандартів медичних технологій, актуальними є фармакоеконічні дослідження [1, 2]. Важливість фармакоеконічних методів визначається декількома складовими: по-перше, швидкими темпами росту вартості лікування даного захворювання, по-друге, появою альтернативних схем лікування, при виборі яких доводиться враховувати не тільки їх клінічну ефективність, але й вартість [3, 4]. Зростання вартості лікування взагалі є серйозною суспільною й економічною проблемою [5–7].

Застосування фармакоеконічних методів оцінки різних підходів у використанні лікарських засобів дозволяє визначити місце тих або інших лікарських засобів в існуючому різноманітті рекомендацій з лікування, формулярів і стандартів лікування [8]. Саме фармакоеконічний аналіз дає можливість визначити схему лікування або лікарський препарат з оптимальним коефіцієнтом «витрати-ефективність» або «витрати-користь» або мінімізувати витрати шляхом оцінки альтернативних схем лікування для раціонального використання лікарських препаратів й оптимального задоволення потреб у фармакотерапії [1, 3, 4].

Актуальність соціально-економічного й загального медичного аспекту сечокам'яної хвороби полягає в тому, що ця хвороба є однією з найпоширеніших серед урологічних захворювань, рецидивна і нерідко характе-

ризується швидким, важким плином [9]. Захворюваність сечокам'яною хворобою у світі становить від 0,5 до 5,3 %. У 68 % випадків сечокам'яна хвороба розвивається в працездатному віці (20–60 років), а щорічний приріст захворілих становить у середньому 0,1 %. У структурі захворювань нирок і сечовивідних шляхів сечокам'яна хвороба посідає друге місце за поширеністю, третє — як причина смертності й четверте — як причина інвалідності внаслідок урологічної патології [10–12].

Одним із напрямків вирішення завдання є адекватне лікування хворих сечокам'яною хворобою на основі оптимізації використання лікарських засобів у схемах лікування, зважена терапевтична тактика на основі оцінки ефективності, безпеки і вартості лікування [1, 4, 11].

Метою нашого дослідження було лікарське забезпечення хворих сечокам'яною хворобою в умовах спеціалізованого стаціонарного лікування, створення мінімального переліку лікарських засобів, необхідних цим хворим, та обґрунтування коштів на їх придбання, а також вивчення додаткових чинників, що можуть впливати на вартість придбання лікарських засобів за профілем.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження була діяльність спеціалізованих стаціонарів лікувально-профілактичних установ у Дніпропетровській, Запорізькій, Луганській, Одеській, Чернівецькій, Харківській областях України, а також Інституту нефрології АМН України, Інституту урології АМН України, Української військово-медичної академії.

Використовували такі методи: інформаційно-накопичувальний, математико-статистичні, експертних оцінок, вкопювання даних, безпосередніх спостережень і наглядів. Вихідними матеріалами досліджень були дані з виписок і копіювання листів-призначень 200 історій хвороб, особистих досліджень і проведених експериментів із залученням 70 експертів провідних наукових і лікувально-профілактичних установ.

**Результати.** Для консервативного лікування хворих сечокам'яною хворобою в умовах стаціонара використовується 37 лікарських засобів. Оскільки в термінах перебування хворих сечокам'яною хворобою у стаціонарі та перебігу хвороб існує різниця, використання лікарських засобів у кожному конкретному випадку є різним. Тому для узагальнення даних щодо використання лікарських засобів досліджені середні значення потреби в них на курс лікування. Для цього складалися картки потреби в лікарських засобах (на кожне їх найменування), і в подальшому розраховувалися середні значення їх використання на курс лікування одного хворого за формулою

$$\bar{X} = \frac{\sum X_n}{n}, \quad (1)$$

де  $\bar{X}$  — середнє значення використання лікарських засобів на курс лікування одного хворого;

$\sum X_n$  — сумарне значення використання лікарських засобів за всією сукупністю хворих;  
 $n$  — кількість історій хвороб, що вивчалися.

Результати розрахунків наведені в табл. 1.

Із табл. 1 видно, що кожному найменуванню лікарських засобів відповідає певне середнє значення його використання на курс лікування одного хворого і воно коливається в широких межах. Тому важливо оцінити значення цього показника з метою встановлення мінімального переліку лікарських засобів для лікування хворих сечокам'яною хворобою в умовах стаціонара.

Для цього використовується коефіцієнт інтенсивності ( $K_i$ ) призначення лікарських засобів, який розраховується за формулою

$$K_i = \frac{n}{N}, \quad (2)$$

де  $n$  — кількість історій хвороб, за якими хворим призначали лікарський засіб;

$N$  — загальна кількість історій хвороб за вибіркою.

За значеннями коефіцієнта інтенсивності ( $K_i$ ) має наближатися до 1,0 і тим самим свідчити про високу частоту використання того чи іншого лікарського засобу. Для

відібраних 37 найменувань лікарських засобів  $K_i$  коливається від 0,03 до 0,89. Тобто не всі лікарські засоби однаково використовуються у схемах лікування сечокам'яною хвороби. Так, за значеннями  $K_i$  найчастіше призначаються такі лікарські засоби, як но-шпа 2 % по 2 мл № 25 ( $K_i=0,89$ ), баралгетас по 5 мл № 5 ( $K_i=0,74$ ), лазикс 1 % по 2 мл № 10 ( $K_i=0,68$ ), фітолїт № 50 ( $K_i=0,59$ ), анальгін 50 % по 2 мл № 10 ( $K_i=0,43$ ), папаверин 2 % по 2 мл № 10 ( $K_i=0,32$ ), верошпірон по 0,025 № 20 ( $K_i=0,28$ ), кетонал 5 % по 2 мл № 10 ( $K_i=0,24$ ) та інші.

Для з'ясування фармакоекономічних аспектів лікарського забезпечення хворих сечокам'яною хворобою в умовах стаціонара, які ґрунтуються на мінімізації витрат при збереженні ефективності та безпеки лікування, проведена оцінка загальної номенклатури лікарських засобів з використанням показника варіації їх призначення за формулою

$$P_v = \frac{\sum (X_n - \bar{X})^2}{\bar{X}^2 n} \times 100 \%, \quad (3)$$

де  $P_v$  — показник варіації призначення лікарських засобів.

При розрахунках виходять з того, що значення  $P_v$  в нормі не повинні перевищувати 10 %. Більш високі його значення ставлять під сумнів доцільність розглядати показники використання лікарських засобів як нормативні.

За значеннями показника варіації відібрано 22 лікарських засоби, номенклатура яких розглядається як нормативна. Крім того, до нормативної номенклатури увійшло ще 6 лікарських засобів, найменування яких встановлені завдяки методу експертних оцінок. Серед них но-шпа, кетанов, хоча показник варіації перевищує допустимі значення — відповідно 15,8; 21,0; кетолонг, палін, диклофенак натрію, ципрофлоксацин додатково. На думку фахівців-експертів, вказані лікарські засоби також мають бути присутніми у схемах лікування сечокам'яною хвороби. Разом з тим лікарський засіб фітолїт з високим коефіцієнтом інтенсивності ( $K_i=0,59$ ) не внесений до нормативного переліку, бо встановлено значне коливання його використання по відношенню до загальної кількості хворих ( $P_v=23,4 \%$ ).

Із зазначеної номенклатури 23 найменування входять до Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів [13] та Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевого бюджетів [14]. До такого переліку не входять ке-

Таблиця 1. Узагальнені показники використання лікарських засобів для консервативного лікування хворих сечокам'яною хворобою в умовах стаціонарного лікування

Лікарський засіб і доза	Одиниці виміру	X	K <sub>i</sub>	П <sub>v</sub> , %
Максиган 5 мл № 5	Амп.	6,00	0,02	7,40
Форгум 1,0 № 1	Фл.	10,00	0,02	8,00
Амоксиклав 0,6 № 5	Фл.	13,80	0,03	10,60
Нітроксолін 0,05 № 10	Табл.	52,00	0,03	13,90
Норфлоксацин 0,4 № 10	Табл.	14,00	0,04	45,00
Розчин гентаміцину 4 % 2 мл № 10	Амп.	11,30	0,05	2,80
Спазмодистенал 10 мл	Мл.	0,50	0,05	8,80
Абактал 8 % 5 мл № 10	Амп.	9,60	0,06	10,80
Розчин глюкози 5 % 200 мл	Мл.	1927,00	0,06	10,80
Цефтриаксон 1,0 г № 1	Фл.	10,50	0,06	7,90
5-Нок 0,05 г № 50	Табл.	58,90	0,06	3,60
Іфіципро 0,5 г № 10	Табл.	12,90	0,07	8,00
Розчин еуфіліну 2,4 % 5 мл № 10	Амп.	4,20	0,08	7,70
Зинацеф 0,75 г № 1	Фл.	10,00	0,09	5,20
Реополіглюкін 200 мл	Мл.	760,00	0,10	32,60
Фурадонін 0,1 № 20	Табл.	38,50	0,10	19,10
Офлоксацин 0,2 № 10	Табл.	15,60	0,11	2,50
Кетанов 3 % 1 мл № 10	Амп.	2,20	0,12	21,00
Цефазолін 1,0 № 1	Фл.	12,30	0,12	2,60
Розчин натрію хлориду 0,9 % 200 мл	Амп.	1135,00	0,13	26,90
Розчин омнопону 2 % 1 мл № 5	Амп.	1,74	0,14	6,30
Метрогіл 0,5 % 100 мл	Фл.	7,30	0,14	10,30
Ністатин 500000 ОД № 20	Табл.	29,30	0,15	3,90
Уролесан 25 мл	Мл.	11,00	0,17	28,00
Розчин промедолу 2 % 1 мл № 10	Амп.	1,71	0,18	7,00
Флуконазол 0,05 № 10	Табл.	7,20	0,19	7,00
Фурагін 0,05 № 30	Табл.	29,50	0,19	12,70
Блемарен 200,0	Гр.	140,90	0,21	2,80
Ренальган 5 мл № 5	Амп.	5,14	0,22	47,00
Кетонал 5 % 2 мл № 10	Амп.	5,50	0,24	0,83
Верошпірон 0,025 № 20	Табл.	6,75	0,28	7,60
Розчин папаверину гідрохлориду 2 % 2 мл № 10	Амп.	11,90	0,32	6,60
Розчин анальгіну 50 % 2 мл № 10	Амп.	10,40	0,43	1,40
Фітолīt № 50	Табл.	42,97	0,59	23,40
Лазикс 1 % 2 мл № 10	Амп.	4,85	0,68	4,20
Баралгетас 5 мл № 5	Амп.	8,20	0,74	7,50
Но-шпа 2 % 2 мл № 25	Амп.	10,65	0,89	15,80

Примітка. K<sub>i</sub> — коефіцієнт інтенсивності; П<sub>v</sub> — показник варіації призначень.

тонал в амп., максиган в амп., баралгетас в амп., палін у капс. Спазмодистенал у краплях не зареєстрований в Україні з 2005 р. [15]. Але на думку експертів і за результатами вивчення вони повинні бути у схемах лікування сечокам'яної хвороби, бо мають добрий фармакотерапевтичний ефект. Тому вони увійшли до нормативного переліку лікарських засобів, і тим самим він децю виходить за межі вимог до закладів й установ охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів. Разом з тим вони можуть закуповуватись установами з іншими джерелами фінансування для забезпечення необхідного фармакотерапевтичного ефекту при лікуванні хворих.

Отримані дані використані для визначення потреби в коштах на придбання лікарських засобів з нормативного переліку забезпечення одного хворого в залежності від середнього їх використання на курс лікування, вартості лікарського засобу й інтенсивності його призначення за формулою

$$B_k = X \times K_i \times D, \quad (4)$$

де  $B_k$  — витрати коштів на одного хворого;  
X — середнє значення використання лікарського засобу на курс лікування;

D — витрати коштів на одиницю виміру лікарського засобу.

За результатами досліджень нами пропонуються три варіанти схем лікування хворих сечокам'яною хворобою, які поєднують

мінімальний перелік, потребу і витрати на придбання необхідних лікарських засобів (табл. 2).

Якщо у варіанті 1 лікарський засіб папаверин (№ 16) необхідно замінити но-шпою, а іфіципро (№ 18) — ципрофлоксацином і 5-Нок

*Таблиця 2. Мінімальний перелік лікарських засобів (ЛЗ), потреба та витрати на їх придбання для консервативного лікування хворих сечокам'яною хворобою*

Лікарський засіб і доза	Од. виміру	Середнє значення використання ЛЗ на курс лікування одного хворого ( $\bar{X}$ )	Витрати коштів на 1 од. виміру (D), у. о.
<b>Варіант 1</b>			
Спазмостенал по 10 мл	Фл.	0,5	0,06
Розчин промедолу 2 % 1 мл № 5	Амп.	1,71	0,41
Розчин омнопону 2 % 1 мл № 5	Амп.	1,74	0,19
Розчин еуфіліну 2,4 % 5 мл № 10	Амп.	4,2	0,05
Лазикс 1 % 2 мл № 10	Амп.	4,9	0,23
Кетонал 5 % 2 мл № 10	Амп.	5,5	0,48
Максиган 5 мл № 5	Амп.	6,0	0,30
Верошпірон 0,025 № 20	Табл.	6,8	0,05
Флуконазол 0,05 № 10	Табл.	7,2	0,36
Баралгетас 5 мл № 5	Амп.	8,2	0,45
Зинацеф 0,750 № 1	Фл.	10,0	3,54
Фортум 1,0 № 1	Фл.	10,0	9,61
Розчин анальгіну 50 % 2 мл № 10	Амп.	10,4	0,04
Цефтриаксон 1,0 № 1	Фл.	10,5	1,66
Розчин гентаміцину 4 % 2 мл № 10	Амп.	11,3	0,06
Розчин папаверину гідрохлориду 2 % 2 мл № 10	Амп.	11,9	0,06
Цефазолін 1,0 № 1	Фл.	12,3	0,88
Іфіципро 0,5 № 10	Табл.	12,9	0,10
Офлоксацин 0,2 № 10	Табл.	15,6	0,14
Ністатин 500000 ОД № 20	Табл.	29,3	0,05
5-Нок 0,05 № 50	Табл.	58,9	0,05
Блемарен 200,0	Гр.	140,9	0,09
Загальні витрати на курс лікування, 16,22 у. о.			
Витрати на 1 ліжкодень, 1,46 у. о.			
<b>Варіант 2 (до варіанту 1)</b>			
Кетанов 3 % 1 мл № 10	Амп.	2,2	0,63
Кетолонг 3 % 1 мл № 10	Амп.	6,5	0,28
Загальні витрати на курс лікування, 17,76 у. о.			
Витрати на 1 ліжкодень, 1,60 у. о.			
<b>Варіант 3 (до варіанту 1)</b>			
Но-шпа 2 % 2 мл № 25	Амп.	10,65	0,29
Ципрофлоксацин 0,5 № 10	Табл.	12,9	0,10
Палін 0,2 № 20	Капс.	44,4	0,16
Розчин диклофенаку натрію 2,5 % 3 мл № 5	Амп.	5,6	0,11
Загальні витрати на курс лікування, 25,10 у. о.			
Витрати на 1 ліжкодень, 2,26 у. о.			

*Примітка.* Умови та термін лікування: стаціонар, середній ліжкодень — 11,1.

Із табл. 2 видно, що загальні фінансові витрати на лікування хворих сечокам'яною хворобою в умовах стаціонара на курс лікування терміном 11,1 дня становлять 16,22 у. о., або 1,46 у. о. у розрахунку на один ліжкодень (варіант 1).

Якщо у варіанті 1 промедол (№ 2) необхідно замінити лікарським засобом кетанов, а омнопон (№ 3) — лікарським засобом кетолонг, тоді фінансові витрати складуть 17,76 у. о., або 1,60 у. о. на один ліжкодень (варіант 2).

(№ 21) — лікарським засобом палін та додатково врахувати диклофенак натрію, тоді фінансові витрати складуть 25,10 у. о., або 2,26 у. о. на один ліжкодень (варіант 3).

Запропоновані варіанти надають можливість вибору схеми лікування у кожному окремому випадку захворювання, наявності коштів для придбання лікарських засобів, умов фінансування спеціалізованих стаціонарів тощо.

В умовах ринкових відносин на обіг лікарських засобів на вітчизняному фармацев-

тичному ринку, в тому числі на їх вартість, впливають додаткові чинники. Серед них такі, як походження лікарського засобу за його виробником і використання синонімів, які зареєстровані до обігу. У зв'язку з цим пропонуються рекомендації щодо впливу таких чинників на вартість придбання лікарських препаратів за профілем (табл. 3).

враховувати виробника, від якого надходить на ринок засіб. Так, найдоступнішими за ціною є пропозиції від деяких закордонних виробників з Білорусі, Росії, Індії та Канади, а також вітчизняних (Київмед-препарат ВАТ).

Отримані результати покладені в основу методичних рекомендацій, які направлені для розгляду ПК «Фармація» МОЗ і АМН України.

Таблиця 3. Можливий вплив додаткових чинників на вартість придбання лікарських засобів за профілем

Лікарський засіб і доза	Рівень впливу додаткових чинників	
	виробники	використання синонімів
Спазмолитенал 10 мл	—	—
Розчин промедолу 2 % 1 мл № 5	—	—
Рочин омнопону 2 % 1 мл № 5	—	—
Розчин еуфіліну 2,4 % 5 мл № 10	—	—
Лазикс 1 % 2 мл № 10	—	-4,7 раз
Кетонал 5 % 2 мл № 10	—	—
Максиган 5 мл № 5	—	+2,3 раз
Верошпірон 0,025 № 20	—	-1,5 раз
Флуконазол 0,05 № 10	+2,0 раз	+4,3 раз
Баралгетас 5 мл № 5	—	+1,0 раз
Зинацеф 0,75 № 1	—	-2,2 раз
Форгум 1,0 № 1	—	-1,8 раз
Розчин анальгіну 50 % 2 мл № 10	—	—
Цефтриаксон 1,0 № 1	+1,2 раз	+2,9 раз
Розчин гентаміцину 4 % 2 мл № 10	+6,3 раз	—
Розчин папаверину 2 % 2 мл № 10	+1,3 раз	—
Цефазолін 1,0 № 1	+1,9 раз	+1,9 раз
Іфіципро 0,5 № 10	—	+3,6 раз
Офлоксацин 0,2 № 10	+1,2 раз	+3,0 раз
Ністатин 500000 Од № 20	+9 %	—
5-Нок 0,05 № 50	—	-2,7 раз
Блемарен 200,0	—	—
Кетанов 3 % 1 мл № 10	—	-2,5 раз
Кетолонг Дарниця 3 % 1 мл № 10	—	—
Но-шпа 2 % 2 мл № 25	—	-1,3 раз
Ципрофлоксацин 0,5 № 10	+1,3 раз	+3,9 раз
Палін 0,2 № 20	—	-1,8 раз
Розчин диклофенаку натрію 2,5 % 3 мл № 5	+4,5 раз	+3,0 раз

Із табл. 3 видно, що вказані чинники можуть по-різному впливати на вартість придбання лікарських засобів за профілем: збільшувати (+), зменшувати (-), або суттєво не впливати (риска). Таким чином, при розрахунку витрат на придбання лікарських засобів для консервативного лікування хворих сечокам'яною хворобою в умовах спеціалізованого стаціонара завжди є можливість врахувати вплив додаткових чинників і тим самим його також оптимізувати.

Наприклад, витрати коштів для придбання цефазоліну у розрахунку на 1 од. виміру встановлені у розмірі 0,88 у. о. Але така сума може бути більшою в 1,9 раз, якщо не

### Висновки

Завдяки сучасним науковим методам узагальнені показники використання лікарських засобів для консервативного лікування хворих сечокам'яною хворобою в умовах спеціалізованого стаціонара, встановлена їх нормативна номенклатура, відпрацьована послідовність розрахунку витрат коштів для їх придбання у розрахунку на одного хворого. Такий підхід дозволяє оптимізувати потребу в лікарських засобах і кошти на їх придбання й на етапі формування фінансового забезпечення спеціалізованих стаціонарів та послідуємого контролю за їх використанням за призначенням.

**Література**

1. *Заліська О.М.* Методика маркетингового аналізу ринку урологічних лікарських засобів. Фармац. журн. 2000; 1: 47–51.
2. Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України. Наказ МОЗ України від 27.07.1998 р. № 226.
3. *Авксентьева М.В.* Проект отраслевого стандарта «Фармакоэкономические исследования. Общие положения». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2000; 4: 42–54.
4. *Авксентьева М.В.* Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000. 80 с.
5. *Burke T.A., Zabinski R.A., Pettit D. et al.* A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus Gastoprotective Agents or Celecoxib in the Treatment of Azthritis. Pharmacoeconomics 2001; 19: 33–47.
6. *Bordet R., Gautier S., Le Louch H. et al.* Analysis of direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001; 56 (suppl. 12): 935–941.
7. *Neutel C.* Status pharmacoepidemiology in regulatory environment. Pharmacoepidemiol. Drug Safety 2000; 9: 65–70.
8. Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения: Учеб.-метод. пособие. Сост.: Н.Б. Дремова, А.И. Овод, В.А. Солянина и др. Курск: КГМУ, 2003. 331 с.
9. *Дасаева Л.А., Шатохина С.Н., Шилов Е.М.* Диагностика, медикаментозное лечение и профилактика мочекаменной болезни. Клин. медицина 2004; 82, 1: 21–26.
10. *Дзюрак В.С., Возианов С.А.* Патогенез, диагностика и лечение мочекаменной болезни. Лікування та діагностика 2001; 2: 13–16.
11. *Игнатенко Г.А., Мухин И.В.* Терапевтические аспекты мочекаменной болезни. Врач. практика 2003; 2: 78–87.
12. *Люлько О.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А.* Застосування літолітичної терапії у лікуванні та метафілактиці сечокам'яної хвороби. Урологія 2000; 3: 76–81.
13. Про затвердження Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення. Постанова Кабміну України від 29.03.2006 р. № 400.
14. Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів. Наказ МОЗ України від 27.02.2006 р. № 86.
15. Комpendиум 2005/2006 — лекарственные препараты. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: МОРИОН, 2005. 1456 с.

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

**В.Н. Толочко, В.Н. Лесовой, Т.И. Ермоленко**

Проведен фармакоэкономический анализ лекарственного обеспечения больных мочекаменной болезнью в условиях стационара для оптимизации номенклатуры лекарственных средств. Обоснованы минимальный перечень и потребность в лекарственных средствах на курс лечения и на один койко-день стационарного лечения. Изучено влияние возможных дополнительных факторов на стоимость лечения больных мочекаменной болезнью.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, затраты, схемы лечения, мочекаменная болезнь.

**PHARMACOECONOMIC ESTIMATION OF EFFICIENCY OF TREATMENT UROLITHIASIS**

**V.M. Tolochko, V.M. Lesovoj, T.I. Ermolenko**

The pharmacoeconomic analysis of medicinal maintenance of the patients urolithiasis in conditions stationary for optimisation of the nomenclature of medicinal means for a rate of treatment and for one bed-day of stationary treatment is reasonable. The influence of the possible additional factors on cost of treatment of the patients urolithiasis is investigated.

**Key words:** pharmacoeconomic, expense, medical regimen, urolithiasis.

Поступила 12.03.07

## ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

### РОЛЬ БИОЭТИКИ В БАЗОВОЙ ПРАКТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЙ ПОДГОТОВКЕ ВРАЧА

*В.Н. Лесовой, М.П. Воронцов, В.А. Капустник, В.А. Коробчанский*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Рассматриваются роль и значение биоэтики и деонтологии в профессиональной практически ориентированной подготовке современного врача. Сформулированы основные организационные и методологические принципы такой подготовки.

**Ключевые слова:** биоэтика, деонтология, профессиональная подготовка врача.

На современном этапе реформирования здравоохранения Украины возник ряд актуальных задач, затрагивающих проблемы высшего медицинского образования, которые связаны с переходом на систему подготовки врача общей практики/семейного врача, а также с вхождением системы высшего образования страны в единое Европейское научное и образовательное пространство на основе принципов Болонской декларации. Совершенствование высшего медицинского образования предполагает ряд приоритетов, в частности, введение в программу подготовки врачей новых профессионально ориентированных понятий и представлений, связанных с развитием инновационных медико-биологических технологий. Одним из таких приоритетов является изучение биоэтики – отрасли науки медико-социальной направленности, овладение понятиями которой обеспечивает формирование морально-этического и деонтологического менталитета врача с учетом особенностей развития современной биомедицины. Поэтому в процессе общеврачебной подготовки должен быть сделан акцент не только на подготовку в области медицины, но не в меньшей степени на формирование правовой деонтологической базы, свойств личности, определяемых требованиями морали и биоэтики.

Многочисленные данные свидетельствуют, что XXI век станет веком интенсивного развития медико-биологических наук. Уже в настоящее время в медицинской практике широкое распространение получили такие новейшие биомедицинские технологии, как пересадка костного мозга, клеток эндокринных органов, генная терапия, искусственное оплодотворение, клонирование, использова-

ние эмбриональных тканей, искусственное изменение пола, использование генетически модифицированных растений для пищевых целей, которые порождают ряд новых идей в профилактике и лечении заболеваний и в то же время требуют всестороннего осмысления с позиций биоэтики.

Закономерно, что наибольшее научное признание и практическое предназначение биоэтика нашла в медицине, охватывая общечеловеческий, философский, медицинский и правовой аспекты. Профилактическая и лечебная медицина, гигиена и медицинская экология, основой которых всегда были деонтологические и этические подходы, обоснованно занимают ведущее место в широком внедрении в практику биоэтических принципов. В лечебно-профилактической работе практикующие врачи регулярно сталкиваются с биоэтическими проблемами при выполнении таких вмешательств, как интенсивная терапия и реанимация, эвтаназия, трансплантация органов и тканей, антенатальная диагностика, стерилизация, опыты на живых организмах, апробация новых лечебных и диагностических методов, изучение на людях клинической эффективности лекарственных средств (клинические испытания) и др.

Особое значение приобретают нормы биоэтики в производстве и все более широком использовании генетически измененных организмов, при которых возникает ряд новых неотложных проблем в отношении генома в уже сложившихся взаимоотношениях человека с биосферой.

Появление новых видов организмов в среде проживания человека может иметь непредвиденные последствия как для экологических систем, так и для здоровья населе-

ния. Недостаточность и относительный характер имеющихся по этим вопросам данных делает небезопасными для здоровья человека генетически модифицированные организмы и продукты из них.

Негативными для здоровья могут стать также появление новых токсинов, повышение аллергизации, устойчивости организма человека к антибиотикам. Экологический риск при этом может проявиться, например, в необходимости более широкого использования гербицидов, во влиянии их на насекомых, в возникновении новых вирусов растений и т. д. Такие сдвиги непосредственно затрагивают условия жизнедеятельности человека, его соматическое и, в частности, генетическое здоровье.

Загрязнение окружающей среды, распространение в ней генотоксикантов формируют высокую мутагенную и тератогенную нагрузку на организм человека и становятся фактором высокого патогенного риска для возникновения и распространения репродуктивных нарушений и врожденной патологии среди новорожденных.

Получившие в современной медицине широкое применение различные биоинновации весьма инвазивны в отношении человека, его соматического статуса, эмоциональной и интеллектуальной сферы и нередко входят в противоречие с традиционными жизнеопределяющими нормами, затрагивают проблемы этики, морали, деонтологии и требуют осмысления с точки зрения биоэтики.

Биоэтика определяет особенности профессионального поведения врача, формирует общие этические и моральные принципы его личности. Современный врач должен владеть не только разносторонними врачебными знаниями, но также в повседневной практической деятельности руководствоваться нормами морали, деонтологии и этики. С этих позиций он должен быть носителем высоких гуманистических и биоэтических идей, уметь распространять их среди здоровых и больных людей.

Во всех случаях приоритетное значение имеют взвешенный деонтологический и биоэтический подход и строгая оценка вмешательства с позиции риск/польза для здоровья и жизни человека. В широком нравственном аспекте в основе биоэтики лежит непреходящий примат неприкосновенности жизни, содействия жизни и всемерной защиты жизни на Земле. При этом, как показывает мировой опыт развития медицины, в сфере охраны здоровья базисным положением является абсолютное уважение к ценности жизни вообще и жизни каждого человеческого существа, в частности.

Однако традиционная медицинская этика не полностью соответствует потребностям новой системы взаимоотношений медика и пациента, специалиста и общества, медицинской общественности и системы охраны здоровья в условиях интенсивного использования новейших биомедицинских технологий, а также коммерциализации медицинской помощи. Процесс глобализации человеческой деятельности определил актуальную необходимость создания такой медицинской этики, которая бы учитывала опасность влияния современных биомедицинских технологий в масштабе всего человечества, а не только отдельной личности, социальной группы или страны. Как следствие возможной дегуманизации науки и возникла биоэтика, которая изучает этические вопросы развития современной медицины и биологии. Биоэтика, как этика жизни, подчеркивает всеобщую роль биологических механизмов в жизни современного человека и определяет моральные границы допустимого вмешательства в процессы воспроизводства жизни на Земле. По своему содержанию она состоит из экологической и медицинской биоэтики.

Биоэтика – это не только составляющая медицинской этики и деонтологии, она позволяет соотнести возможности медицины и биологии с правами человека, что в конечном итоге способствует достижению гуманности и справедливости. При этом во всех случаях интересы человека должны быть выше интересов науки или общества. И этих принципов при выполнении своей медико-профилактической и лечебно-диагностической деятельности медицинские работники обязаны строго придерживаться на всех этапах жизни человека – от рождения и до смерти.

Соблюдение биоэтического кодекса необходимо при любых вмешательствах врача: исследованиях на людях, экспериментальных исследованиях на животных, клинических обследованиях и испытаниях новых медицинских технологий и лекарств. Биоэтика призвана разрешить возникающие при этом противоречия между необходимостью внедрения новых биомедицинских технологий и человечеством, вовлекаемым в этот процесс. Конечной целью биоэтики должно быть обеспечение эффективного взаимодействия между двумя основополагающими правами человека – правом на собственное достоинство, жизнь и здоровье и правом на свободу участия в научном прогрессе.

В области медицины основные положения биоэтики предусматривают:

- признание автономии личности (personal autonomy) – неоспоримое право человека

самому решать все вопросы, касающиеся его тела, психики, эмоций, здоровья;

- справедливость (justice) – равный доступ к общественным благам;
- гиппократовское «не навреди» (noli nocere!) расширяется до принципа: «не только не навреди, а сотвори благо» (beneficence) для пациента.

При проведении доклинических медицинских и биологических экспериментальных исследований все большую актуальность приобретает строгое соблюдение требований гуманной методологии в отношении к подопытным животным на основе следующих принципов:

- «Replacement» – замена высокоорганизованных видов животных менее развитыми животными, а вместо экспериментов на животных использование альтернативных биомоделей (культура клеток, математическое моделирование, компьютерные программы и др.);

- «Reduction» – уменьшение количества животных в эксперименте;

- «Refinement» – совершенствование, гуманизация технологий работы с животными, использование обезболивающих и нетравматичных методов с целью минимизации страданий, испытываемых подопытными животными.

Один из важнейших аспектов биоэтики в современной медицине касается решения проблем гигиены окружающей среды и медицинской экологии. Гигиенические проблемы охраны окружающей среды, нормирования физических, химических и биологических факторов как основа сохранения здоровья и жизни человека требуют особенно строгого соблюдения биоэтических норм и требований.

С позиций биоэтики система «общество–природа» может полноценно существовать, только согласуясь с законами биосферы, неотделимо от которой существует современный человек.

Биоэтика окружающей среды – это система мировоззрения и регулятивных принципов общества, определяющих гармонизацию всех социокультурных взаимоотношений человека и природной окружающей среды.

Загрязнение окружающей среды существенно увеличивает риск для здоровья населения. И наличие такого риска должно учитываться населением при выборе места проживания, определении стоимости жилища, при обосновании приоритетности мероприятий, касающихся градостроительства. Поэтому с позиций биоэтики население должно иметь доступ к информации, касающейся состояния окружающей среды, степени реального загрязнения и его риска для здоровья.

Для оценки степени опасности для здоровья загрязнения окружающей среды в медицинской практике используется биологический мониторинг экспозиции химическими веществами, то есть исследование их содержания в тканях, биологических жидкостях, выделениях, выдыхаемом воздухе с целью оценки риска для индивидуального и популяционного здоровья. При этом руководящим биоэтическим принципом отбора биологического материала для мониторинга у людей должно быть непричинение вреда обследуемым. В связи с этим перспективным следует считать использование различных неинвазивных тестов экспозиции, исключающих вероятность распространения СПИДа и гепатита и других факторов, создающих реальную опасность для здоровья населения.

Важное значение вопросы биоэтики приобретают при физиолого-гигиенических исследованиях, планировании, организации и проведении научных исследований психофизиологического и психогигиенического содержания, в центре которых находится человек во всем разнообразии особенностей его личности, взаимоотношений с внешней средой и окружением. В каждом таком случае должны быть гарантированы безопасность эксперимента для человека, его добровольное участие в нем, независимость от личности экспериментатора и учреждения, в котором проводится исследование, полная осведомленность о потенциальной опасности участия в эксперименте для здоровья, а также право в любое время отказаться от участия в нем.

Мониторинг здоровья населения в связи с неблагоприятным влиянием загрязнения окружающей среды, использование методов гигиенической диагностики и прогнозирования экпатологии, разработка и оценка эффективности оздоровительно-реабилитационных мероприятий являются приоритетными с точки зрения биоэтики в повседневной профессиональной деятельности врачей.

В свете изложенного концептуальной задачей профессиональной подготовки будущего врача является последовательное формирование у студентов-медиков широкого понимания требований биомедицинской этики, осознание необходимости гуманного, заботливого отношения к человеку и окружающей его природной среде как фактору обеспечения безопасности жизнедеятельности, сохранения здоровья людей и первичной профилактики болезней на индивидуальном, семейном и популяционном уровне.

Современный врач должен быть носителем высоких гуманистических, моральных и биоэтических идей в отношении биосферы.

Поэтому биоэтическая подготовка должна составлять обязательную часть программы подготовки врача и с учетом конечных целей обучения обеспечивать общую гуманистическую направленность врачебного образования в целом. В основе этой подготовки должно быть понимание единства человека и природы, его физического и духовного развития и опасности нарушений саморегуляции в природе для здоровья населения. С позиций биоэтики человек не может отделяться от природы, так как экология его внутренней среды находится в неразрывной связи с экологией внешней среды жизнедеятельности. Физическая и духовная гармония человека – в его гармонии с окружающей внешней средой, что определяет основу соматического и психического здоровья и возможность полноценного выполнения всех биосоциальных функций. С учетом этого стратегической задачей формирования биоэтического мировоззрения в медицинском вузе следует считать воспитание осмысленного отношения к природе и формирование у врача благоговения перед жизнью человека, перед окружающей природной средой. Именно эта черта личности становится общечеловеческой ценностью и составной частью гуманизма врача.

Важнейшим постулатом биоэтического обучения и воспитания врача должно быть четкое понимание уникальности и ранимости природы: уничтожить ее легко, а возродить невозможно. Каждый удар, неосмотрительно нанесенный природе человеком, – это удар непосредственно в себя самого. Природа – вечный источник жизни; главный фактор здоровья; источник труда, счастья и радости человека; источник вдохновения; источник формирования духовности человека. Эти положения создают необходимую гуманитарную базу формирования морально-этического кодекса, который прямо связан с профессиональным мировоззрением врача, и потому они должны занимать важное место в вузовском обучении и воспитании.

Врач в своей повседневной работе, наряду с решением вопросов диагностики заболеваний, выбором и назначением лечения больным, должен постоянно уделять внимание психологическим, морально-этическим, социальным вопросам пациентов. Изначально по своей сути и высокому предназначению врачебная профессия и медицинская этика несовместимы с равнодушием, черствостью и формализмом.

Основным принципом биомедицинской этики является стремление всемерно облегчить страдания больного, помочь ему, и в том случае, когда это не достигается, невозможно говорить о соблюдении моральных норм.

Врач обязан постоянно помнить, что каждое его слово, жест, интонацию больной может истолковать по-своему, и поэтому он должен быть прежде всего психотерапевтом и стремиться предупредить возможные ятрогенные последствия и развитие психического стресса у пациента.

Формирование личности врача – сложный многоэтапный процесс, который должен активно проводиться в течение всего периода додипломного обучения. Основные его приоритеты – профессиональное и духовное формирование студента-медика, обязательное сочетание профессионализма, образованности с высшей культурой. Духовно-моральные аспекты медицинских вмешательств – основа повседневной деятельности врача, так как лечение больного связано не только с назначением лекарств, но и с моральностью. В силу этого личность современного врача, кроме специальных знаний и умений, обязательно включает знание востребуемых профессией основ биоэтики. Поэтому уже на начальном этапе обучения в клинике студенты-медики, овладевая врачебными навыками, обязаны воспитывать в себе также и профессионально необходимые морально-этические качества, постоянно заниматься физическим и духовным самосовершенствованием.

С позиций биоэтики любая деятельность врача изначально предполагает его личную ответственность, высокую требовательность к себе, понимание и предвидение возможных последствий медицинских вмешательств для пациента и для общества. Все это требует неукоснительного соблюдения принципов долга, осознания моральной ответственности врача перед пациентом и обществом.

В процессе додипломной подготовки будущий врач должен усвоить, что биоэтика – это комплекс мероприятий, связанных с систематическим анализом и координацией действий человека в области биологии, медицины и экологии в свете общепризнанных моральных ценностей и принципов, направленных на защиту физической, психической и духовной ценности человека и его генома, защиту животного и растительного мира, окружающей среды.

Студенты-медики должны хорошо знать нормативные акты, существующие в Украине, которые регулируют вопросы в области биоэтики: «Основы законодательства Украины о здравоохранении» (1992 г.); «Закон Украины о трансплантации органов и других анатомических материалов человека» (1999 г.); «Закон о научной и научно-технической экспертизе» (1995 г.); «Закон о донорстве крови и ее компонентов» (1995 г.); Приказ МОЗ Украины № 313/59 «О даль-

нейшем развитии медицинской генетики и биоэтики в Украине» от 01.12.2000 г.

Все эти документы провозглашают и законодательно защищают достоинство и неприкосновенность человеческого существа, гарантию прав человека при любых лечебно-диагностических вмешательствах на исчерпывающую информацию относительно состояния его здоровья и здоровья его близких.

Четкий биоэтический аспект имеет также закон «Об охране окружающей среды» (1991 г.), который определяет приоритетность в государстве обеспечения экологической безопасности окружающей среды для жизни и здоровья людей (Ст. 3), а также устанавливает экологические права и обязанности граждан Украины. Закон определяет, что каждый гражданин Украины имеет право на безопасную для жизни и здоровья окружающую среду (Ст. 9), причем экологические права граждан относятся к категории основополагающих прав человека. Знание врачом этих прав и обязанностей, а также последовательное их выполнение являются базой формирования экологического и биоэтического мировоззрения, которое прямо и непосредственно интегрируется с общим врачебно-профессиональным мировоззрением.

В связи с вхождением Украины в Европейское сообщество и переходом к подготовке врачей на принципах Болонской системы студенты-медики должны знать принятые в международной практике положения, которые касаются биомедицинской этики и носят юридически обязывающий характер для каждого врача.

Таковыми документами, регулирующими биомедицинские исследования, обязательными для исполнения всеми членами сообщества, являются, в частности, Конвенция Совета Европы о защите прав и достоинств человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (1997 г.), Дополнительный протокол к Конвенции Совета Европы о биомедицине и правах человека (2005 г.).

Международный Кодекс медицинской этики (1983 г.) четко определяет деонтологические нормы, которые должен неукоснительно соблюдать каждый врач при выполнении своей профессиональной деятельности:

- следовать идеалам гуманизма;
- по совести и с достоинством выполнять свой долг;
- действовать только во благо пациента;
- не наносить вреда;
- в интересах больного назначать любое лечение, адекватное с точки зрения современных стандартов.

\* «Здоровье-21»: политика достижения здоровья для всех в Европейском регионе. ВОЗ – 21 – задача на 21-е столетие. Копенгаген, 1998.

Гуманизм, как морально-этическая основа медицинской деятельности, определен в качестве одной из стратегий в международной программе ВОЗ «Здоровье-21»\*:

- действовать, апеллируя к совести людей во всем, что касается здоровья и его охраны, отстаивая принципы здоровья как основополагающего права человека;
- благополучие людей находится в прямой зависимости от их здоровья, уровень которого предопределяет роль каждого человека в жизни и развитии общества;
- функциональное состояние здоровья и качество жизни следуют за человеком рука об руку до самой смерти.

Всемирная медицинская ассоциация в 1948 г. приняла Женевскую декларацию, в которой отражены все этические аспекты деятельности врача: посвящение своей жизни служению человеку, забота о здоровье пациента, уважение к учителям, обязательство нерасового подхода к оказанию помощи пациенту, восприятие жизни человека как наивысшей ценности. Широкую известность получил также «Международный кодекс медицинской этики», определяющий общие обязанности врача перед больным и виды деятельности, которые признаются неэтичными. К этой категории относится также Декларация об эвтаназии, Декларация о трансплантации эмбрионов, Декларация о Проекту генома человека и др.

Основываясь на реалиях развития современного общества, важное место в воспитании врача в период додипломного обучения следует уделить раскрытию разных аспектов заботливого отношения к здоровью человека, к окружающей природной среде, определяющей его жизнедеятельность, что будет способствовать дальнейшей гуманизации медицины. Все биомедицинские аспекты подготовки врача на этапе додипломного обучения должны быть непосредственно логически объединены с предметным обучением.

Исходные концептуальные положения высшего медицинского образования, а также опыт педагогики и психологии высшей школы убедительно свидетельствуют, что благодаря профессиональным знаниям, умениям и навыкам наиболее прочно усваиваются необходимые аспекты, в том числе нормы врачебной этики и деонтологии.

Овладение основами биоэтики должно осуществляться будущим врачом в программах доклинической и клинической подготовки как единая интегрированная по вертикали и горизонтали система знаний и умений

на основе комплексности, последовательности и преемственности преподавания.

Успех профилактической и лечебно-оздоровительной работы во многом определяется личностью врача, его умением общаться и убеждать, его моральными качествами и гуманностью, а не только профессиональными знаниями. Высокие моральные качества врача приобретают особо важное значение в настоящее время в условиях новой экономической ситуации, когда резко повышаются требования к его профессионализму, к качеству оказания медицинской помощи населению. Поэтому подготовка будущего врача – это не только психологическая, теоретическая и практическая готовность выпускника к самостоятельной работе, но и биоэтическая грамотность.

Формирование системы специальных знаний, касающихся биоэтики и естественно-научного мировоззрения, у студентов-медиков должно иметь четкий профессионально ориентированный характер и осуществляться на протяжении всего периода додипломной подготовки с учетом конечных целей обучения на основе требований образовательно-квалификационной характеристики и образовательно-профессиональной программы отраслевого стандарта высшего медицинского образования Украины (2003).

Биоэтические аспекты гуманитарной, естественно-научной и профессиональной подготовки должны способствовать целенаправленному развитию у студентов-медиков способностей и знаний, необходимых для успешной профессиональной деятельности врача как носителя духовных, моральных, деонтологических ценностей. Поэтому вопросы медицинской этики как обязательный элемент должны входить в изучение всех дисциплин. В период додипломного обучения врача студенты-медики должны последовательно усвоить основополагающие принципы врачебной этики, биоэтические нормы, касающиеся взаимоотношения врача и больного, обладать тактом, чуткостью и вниманием к пациенту и т. д.

В специальном разделе отраслевого стандарта высшего медицинского образования Украины представлен перечень умений, затрагивающих проблемы этики, деонтологии и биоэтики в разных аспектах врачебной деятельности. С учетом этого определены целевые задачи подготовки врача, закрепленные в стандарте как «сформированность правового образования» врача, в соответствии с которым врач в своей профессиональной деятельности должен строго придерживаться Конституции Украины, основных положений международных правовых актов гума-

нистической направленности, регламентирующих правовых документов, касающихся профессиональной деятельности, оценивать пути реализации и пропагандировать права человека на охрану здоровья и права пациента. При этом на протяжении всего периода обучения эτικο-деонтологические и биоэтические вопросы рассматриваются в комплексе обязательных дисциплин и в ряде учебных курсов по выбору студентов. В соответствии с ориентацией личных интересов студентов к таким индивидуально избираемым для изучения курсам относятся следующие.

Первый год обучения: «Психология общения»; «Современная цивилизация и культура»; «Этика». Второй год обучения: «Деонтология в медицине»; «Безопасность жизнедеятельности». Третий год обучения: «Этические проблемы в медицине». Пятый год обучения: «Биоэтика»; «Основы трансплантологии»; «Философские вопросы в медицине».

Основной комплекс специальных эτικο-деонтологических и биоэтических знаний входит в каждый из трех обязательных разделов врачебной подготовки, которые определяют конечные цели обучения и умение врача применять знания биоэтики в практической деятельности.

*I. Гуманитарная и социально-экономическая подготовка.* Требование этого раздела – применять моральные, этические и специальные нормы в профессиональной и жизненной деятельности, учитывать национальные и религиозные особенности при выполнении профессиональных функций; демонстрировать понимание нормативно-правового регулирования взаимоотношений врач–больной; владеть принципами медицинской деонтологии, предупреждать возникновение ятрогений и корректировать последствия ятрогенных влияний.

*II. Естественно-научная подготовка.* Фундаментальное положение этого раздела – владеть морально-этическими принципами отношения к живому человеку и его телу как объекту анатомического и клинического исследования.

*III. Профессиональная и практическая подготовка.* Этот раздел интегрирует все аспекты специальной подготовки будущего врача, в том числе предусматривает конкретное умение применять нормы деонтологии и биоэтики: использовать положения действующего законодательства относительно правовой регламентации врачебной деятельности; оценивать события и явления с позиций общечеловеческих гуманистических ценностей; сформировать высокое биоэтиче-

ское и деонтологическое восприятие явлений и событий во всех аспектах профессиональной деятельности; строго соблюдать и использовать в своей деятельности нормы биоэтики и деонтологии; следовать принципам медицинской деонтологии, предупреждать возникновение ятрогений и корректировать последствия ятрогенных влияний; оценивать с точки зрения медицинской деонтологии и биоэтики подходы к проблемам эвтаназии; овладеть морально-деонтологическими принципами медицинского специалиста в клинике заболеваний.

На основе изложенного представляется возможным сформулировать основные организационные и методологические принципы додипломной подготовки в отношении формирования биоэтической и деонтологической базы будущих врачей, свойств личности, определяемых врачебной профессией.

1. Непрерывность, межпредметная интеграция, логическая и методологическая последовательность.

Изучение биоэтических и морально-деонтологических вопросов в медицинском вузе должно осуществляться как единая целостная система врачебных знаний, умений и навыков с учетом конечных целей подготовки врача. Этот основополагающий принцип предусматривает обязательную интеграцию по вертикали и горизонтали гуманитарной, естественно-научной, профессиональной и практической подготовки будущего врача, привитие комплекса востребуемых профессией морально-этических, гуманистических и биоэтических знаний. Вопросы морально-этического и деонтологического обучения и воспитания студентов-медиков должны быть широко отражены во всех программах обучения. Новыми приоритетными разделами такой подготовки должны быть биоэтические и деонтологические проблемы, касающиеся клинической медицины, медицинской генетики и репродукции человека, трансплантологии, клинических испытаний медицинских препаратов и технологий, окружающей среды.

2. Профессионализация знаний. Последовательное изложение вопросов этики и де-

онтологии в разделах доклинической и клинической подготовки должно быть четко ориентированным и целенаправленным. При изучении всех дисциплин эти вопросы должны включаться как обязательная составляющая его профессиональных знаний и умений будущего врача.

3. Деятельность как основа практически ориентированного обучения студентов-медиков на основе профессиографических требований образовательно-квалификационной характеристики. Наиболее успешное усвоение умений принимать решения достигается прежде всего в условиях самостоятельной деятельности с одновременным развитием морально-нравственных, деонтологических и биоэтических качеств врача, логически согласованных с его решением о проведении конкретных медико-профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных вмешательств.

В клинических лекциях, на занятиях непосредственно у постели больного в профессионально ориентированном аспекте в процессе обсуждения постановки диагноза, лечения больных студентам должны излагаться основные этико-деонтологические и правовые основы врачебной деятельности. Студенты должны усвоить, что право пациента получить надлежащую медицинскую помощь (профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную) и обязанность врача ее оказать должны при этом полностью совпадать.

4. Проверка уровня усвоения знаний биоэтики и деонтологии и готовности соблюдать их в медико-профилактической и клинической деятельности врача. Во всех формах контроля специальных знаний студентов-медиков на основе кредитно-модульной системы обучения необходимо проводить такую проверку. Это требование приобретает особую значимость в настоящее время в связи с введением в систему обучения тестовых лицензионных экзаменов «Крок-2» и практически ориентированных государственных экзаменов в медицинских вузах, определяющих готовность выпускников к самостоятельной врачебной деятельности.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Созинов А.С., Гурылева М.Э. и др. Введение в биомедицинскую этику. Укр. мед. часопис 2005; 3 (47), V/VI: 31–41.
2. Вековшиніна С.В., Кулініченко В.Л., Коваленко Н.В. Сучасна медична етика: від Гіппократа до біоетики. Укр. мед. часопис 2003; 5 (37): 93–96.
3. Демченко В.Ф. Некоторые аспекты этики биомониторинга. Первый нац. конгресс по биоэтике: Тез. докладов. К., 2001: 129.
4. Демченко В.К. Міжнародні юридичні аспекти біоетики. Там же: 23–24.
5. Запорожан В.Н. Биоэтика в современной медицине. Там же: 3.
6. Зимак-Закутня Н.О., Бариляк І.Р., Вертелецький В. та ін. Етичні проблеми профілактики вроджених вад розвитку. Там же: 28.

7. Кундієв Ю.І. Біоетика – веління часу. Там же: 1.
8. Ковешников В.Г., Івченко В.К., Налапко Ю.І., Решетникова О.С. Біоетичні питання в підготовці лікарів. Проблеми медичної та фармацевтичної освіти і шляхи підвищення якості підготовки лікарів і фармацевтів в Україні: Матер. конф. Харків, 2003: 9.
9. Краснюк Е.П. Проблемы медицинской этики в профессиональной патологии. Первый нац. конгресс по биоэтике: Тез. докл. К., 2001: 38–39.
10. Марушко Ю.В., Моцич П.С., Гаєвська А.В. та ін. Удосконалення підготовки кадрів у вищих медичних навчальних закладах України. Проблеми медичної та фармацевтичної освіти і шляхи підвищення якості підготовки лікарів і фармацевтів в Україні: Матер. наук.-метод. конф. Харків, 2003: 11–12.
11. Резников О.Г. Проблеми етики при проведенні експериментальних медичних та біологічних досліджень на тваринах в Україні. Первый нац. конгресс по биоэтике: Тез. докл. К., 2001: 10.
12. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Тимченко А.С., Галаган В.О. Біоетичні аспекти діяльності науково-го співтовариства. Довкілля та здоров'я 2002; 1 (20): 3–5.
13. Сердюк А.М. Біоетичні аспекти медико-екологічних проблем України. Первый нац. конгресс по биоэтике: Тез. докл. К., 2001: 12–13.
14. Трахтенберг И.М. Об антиэтической сущности «Нетрадиционного врачевания» и агрессивной рекламе «целительных средств». Там же: 9.
15. Цыганенко А.Я., Кривоносов М.В., Парашук Ю.С., Шкарбут Ю.Е. Этика биомедицинского эксперимента. Там же: 53–54.

#### РОЛЬ БІОЕТИКИ В БАЗОВІЙ ПРАКТИЧНО ОРІЄНТОВАНІЙ ПІДГОТОВЦІ ЛІКАРЯ

**В.М. Лісовий, М.П. Воронцов, В.А. Капустник, В.О. Коробчанський**

Розглядаються роль і значення біоетики та деонтології в системі професійної практично орієнтованої підготовки сучасного лікаря. Сформульовано основні організаційні та методологічні принципи такої підготовки.

**Ключові слова:** біоетика, деонтологія, професійна підготовка лікаря.

#### ROLE OF BIOETHICS IN BASIC PRACTICALLY DIRECTED DOCTORS TRAINING

**V.M. Lesovoy, M.P. Vorontsov, V.A. Kapustnic, V.A. Korobchanskiy**

Considering role and significance of bioethics and deontology in the system of occupational practically directed doctors training. The basic organized and methodological principles of such training were formulated.

**Key words:** bioethics, deontology, occupational doctors training.

Поступила 01.03.07

## НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ИНТЕЛЛЕКТА: ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ И ПРОГРАММЫ

*А.Г. Романовский, П.Г. Кравчун\*, О.И. Шушляпин\**

*Харьковский национальный технический университет «ХПИ»*

*\* Харьковский государственный медицинский университет*

Развиты некоторые стратегические психолого-педагогические принципы профессионального образования студентов-медиков, намечены пути преодоления психологических барьеров в когнитивном процессе и использования инновационных программ и подходов в обучении.

**Ключевые слова:** интеллектуальная деятельность, когнитивные способности, психологический барьер, несовместимость.

На пути профессионального обучения студентов в вузе с различным уровнем интеллекта лежит множество трудностей. Так, например, у студента с высоким или нормальным интеллектом может быть низкая успеваемость [1]. Если после проведения традиционных обучающих программ успеваемость таких студентов не улучшилась, следует искать иные пути ее повышения. Согласно данным литературы, причинами трудностей могут быть так называемые «психологические барьеры» в когнитивных функциях и «психологическая несовместимость» в межличностных отношениях и коммуникациях системы «преподаватель–студент» и «преподаватель–наставник – врач–интерн», преодолеваемые разными формами, методами и средствами психологической педагогики (психологии медицинского образования) [2].

Студенту или начинающему молодому врачу (врачу-интерну) при выполнении какой-либо деятельности трудно разрушить привычную систему когнитивных препятствий и подойти к разрешению возникших психологических проблем. Возникновение же психологических барьеров и/или психологическая несовместимость сопровождаются возникновением критических ситуаций как в познании, так и межличностных отношениях в системе «преподаватель – студент», что не может не отражаться на когнитивных функциях – рабочей памяти, концентрации внимания и обработке фоновой информации [3].

Целью данной работы явилась разработка путей преодоления психологических барьеров в когнитивном процессе и использование инновационной программы обучения, включающей формирование профессиональной компетентности и применение «педагогического сопровождения», диалога культур

и рефлексивных практик у студентов старших курсов с различным уровнем интеллекта в сравнительном аспекте (методом интервьюирования или путем наблюдения) с предшествующим обучением клинике внутренних болезней на младших курсах (3-й курс – пропедевтика внутренних болезней и 4-й курс – факультетская терапия).

**Материал и методы.** Для исследования отобрали 117 студентов 6-го курса ХГМУ 2003/4–2004/5 годов обучения, изучавших клинику внутренних болезней, с разной успеваемостью. У отобранных студентов определяли широкий спектр когнитивных способностей, касающихся диагностики и терапии заболеваний внутренних органов, овладения навыками и умениями применять их у постели больного. С помощью традиционного метода среди них выявили 44 студента с трудностями в изучении клиники внутренних болезней, которых произвольно разделили на экспериментальную (23 чел.) и контрольную (21 чел.) группы. Экспериментальная группа, помимо основного обучения, занималась по инновационной обучающей программе (занятия один раз в неделю в течение шести месяцев в первый и второй учебные годы наблюдения и психолого-педагогического анализа). После завершения этой программы повторно изучали когнитивные способности, а также навыки и умения по методу L.S. Fuchs et al [3].

Основными характеристиками, предсказывающими учебные достижения в области диагностики и терапии, оказались такие когнитивные функции, как концентрация внимания, рабочая память, обработка фоновой информации, а также решение простых ситуационных клинических задач с двумя и более логическими ключами, которые легли

в основу инновационных обучающих программ и подходов у студентов старших курсов по методу Г.А. Цукермана с соавт. [4].

Концентрацию внимания оценивали по следующим тестам (выборочно или методом скрининга): «Колебания внимания», «Лабиринт», «Мюнстерберга», «Корректирующая проба», «Объем внимания» [5, с. 129, 128, 145, 146]. Память оценивали (выборочно или путем скрининга) по тестам: «Память и мышление», «Продуктивное запоминание», «Ассоциативная память», «Непроизвольная память», «Объем памяти», «Какова Ваша память», «Оперативная память» [5, с. 133, 135, 138; 6, с. 23, 25]. Переработку фоновой информации оценивали с помощью следующих выборочных (скрининговых) тестов: «Умение излагать свои мысли», «Коэффициент интеллекта», «Умение слушать», «Профиль мышления», «Исследование аналитического мышления» [5, с. 149, 183, 190; 7, с. 159–164; 8, с. 85].

Использовали методы психологического интервьюирования, тестирования, психологический консалтинг и аудит студентов [9], а также разработанный нами прием «психолого-педагогического содействия», предполагающий сотрудничество в диалоговом режиме системы «преподаватель-предметник/наставник – студент (врач-интерн)» по методу А. Маслова [10] и В. Шишкиной [11] в сочетании с психологическим приемом эмпатии (участие и постижение эмоциональных состояний другого человека в форме сопереживаний и сочувствия) – свидетельства многовариантных проявлений в целостном обучающе-воспитательном и наставническом процессе [12, 13].

**Результаты.** Исследования показали, что инновационные психолого-педагогические программы улучшали овладение практическими навыками, способствовали пониманию комплекса диагностических исследований и на их основе назначению комплексной дифференцированной терапии с полной восприимчивостью и обработкой фоновой информации, а также умению применять полученные знания у постели больного. Плохо поддавались коррекции знания клинической фармакологии и иммунологии, а также диагностика и терапия неотложных состояний в клинике внутренних болезней с их применением на практике, что удавалось преодолевать с помощью улучшения таких когнитивных функций, как память и внимание при работе индивидуально с каждым больным.

Для студентов старших курсов важным оказалось формирование профессиональной компетентности и изменение структуры базовых знаний в отличие от студентов млад-

ших курсов. Но при этом у студентов старших курсов повышалась способность критического осознания прошлых знаний с переадресацией их внимания и умственных усилий к настоящему в форме конкретных диагностических и терапевтических решений у постели больного, а также решения ситуационных задач высшей сложности с несколькими (7–8-ю) логическими ключами.

Студенты же на младших курсах изучения клиники внутренних болезней, которые встречали трудности в обучении терапии, в силу своих восприимчивости и мыслительности «слепо» копировали получаемую ими информацию, загружали свою память ненужной информацией и не имели «внутренних» приоритетов для анализа и оценки состояний больного, которые бы определили их успешность при изучении внутренних болезней на старших курсах, что отмечено нами у 80 % лиц экспериментальной группы. В то же время контроль оперативной памяти более эффективен у лиц младших курсов при обучении клинике внутренних болезней со способностью быстро обрабатывать фоновую информацию: они быстро воспринимали и усваивали новые знания на этапе формирования первичных врачебных навыков, обнаруженных нами лишь у 30 % исследуемых экспериментальной группы (по данным интервьюирования и на примере воспроизводимости знаний по расшифровке ЭКГ, снятых у постели больного; оценки знания и понимания некоторых неотложных состояний; при дифференцированном и комплексном подборе лекарственных препаратов у индивидуального больного).

После двух циклов обучения (по шесть месяцев каждого учебного года) в экспериментальной группе нам удалось добиться высоких когнитивных показателей – памяти, внимания и обработки фоновой информации, то есть той информации (и ее анализа), которая исходила из данных по исследованию больных и ее обработки студентами с учетом принципа «от больного к книге», что давало возможность добиться позитивных сдвигов в освоении навыков в профессиональном обучении у 90 % студентов исследуемой группы.

Имела значение система преподавания на выпускных кафедрах. На кафедре госпитальной терапии в течение многих лет в воспитательно-образовательном процессе широко используются новые педагогические и психологические технологии («диалог культур», рефлексивные практики и тренинги и пр.), имеющие целью выявлять творческих студентов, широко привлекая их к научно-исследовательской деятельности, актуализируя их лидерские качества, прививая им

вкус к новому и прогрессивному путем широкого использования медико-биологических информационных технологий (интернет, медлайн и др.). Как свидетельствует наш опыт, этот способ приобщения к инновациям развивает клиническое теоретическое и практическое мышление, расширяет горизонты знания, понимания больного, побуждает субординаторов-терапевтов к более целостному толкованию (объяснению) причин заболевания, раскрытию их природы, постановке полного клинического диагноза и дифференцированного лечения, исходя из достижений в фармакотерапии, клинической фармакологии, иммунологии, генетике и т. д.

На старших курсах возрастает потребность в решении ситуационных задач более высокого аналитического уровня с применением разного типа логических ключей в связи с новым этапом познания студентами клиники внутренних болезней и освоением навыков и умений у постели больного, что отвечает общим принципам компетентного подхода в профессиональном образовании [12], постижения сущности структуры профессионального призвания [13], а также стратегии профессионального самоопределения и репрезентации профессионализма [14], синергетического и акмеологического подходов в формировании профессиональной компетенции [12–15].

Нами отмечено, что повышение эффективного познавательного развития будущего врача и формирование навыков усвоения происходили на основе широкого использования различных форм, средств и методов обучения. Так, например, студентам старших курсов был определен свободный график в обучении, при котором каждый студент выбирал удобное ему время и тот характер обучения, который соответствовал как его умственной активности, так и способностям и склонностям к той или иной предстоящей профессиональной врачебной деятельности, которой он сам отдает предпочтение.

Разные по характеру образовательные системы по-разному способны формировать мышление и действия обучаемого. Чтобы дать им качественную оценку, мы предложили преподавателям-предметникам и преподавателям-наставникам уяснить следующие вопросы [16, 17]:

- Сколько знаний студенты (врачи-интерны) принимают на веру вопреки утверждениям доказательного типа и вопросу «Может ли быть иначе, а не так, как написано в учебнике?»

- Как часто преподаватель спрашивает: «Есть ли у Вас другие мнения?»

- Сколько раз за период обучения Вы спрашивали: «Можете ли Вы оспорить мое (преподавателя) мнение по данному суждению?»

- Способны ли преподаватели реагировать на ошибки, подмечаемые студентами, и активизируете ли Вы их вопросы?

- Как часто студенты задают Вам вопросы на Ваших занятиях?

- Какими методами Вы стимулируете дискуссию на занятиях?

В образовательном процессе мы культивировали следующие подходы.

- Новые понятия выводятся тогда, когда студенты сталкиваются с противоречиями между имеющимися знаниями и новыми фактами.

- Конкретизация новых понятий происходит в форме дискуссии, специально заостренной преподавателем так, чтобы все существующие точки зрения были аргументированы.

- Любые суждения (студент, преподаватель, автор книги) должны рассматриваться как гипотезы до тех пор, пока они не будут проверены доказательными методами, овладению которыми преподаватели учат студентов.

Названные подходы в определенной степени были реализованы нами на основе так называемого «педагогического содействия» [10, 11].

Как показали наши наблюдения, «педагогическое содействие» изначально детерминировалось преподавателем и было направлено к личности студента; оно в максимальной степени способно преодолевать психологическую несовместимость в общении студента и преподавателя-предметника и особенно преподавателя-наставника. На основании наблюдений мы сделали вывод, что это было выражение самопознания и самореализации собственной практической и научной деятельности преподавателя в рефлексивной практике студента. Данное взаимодействие особенно важно для студентов старших курсов медвузов, так как придает обучению особый смысл, обеспечивая целостное развитие и профессиональное совершенствование личности будущего специалиста [15].

«Педагогическое содействие» – это и участие преподавателей в организации учебной деятельности студентов, стремление прийти им на помощь при решении сложных клинических ситуационных задач. «Педагогическое содействие» требует от преподавателя вуза такта, умения создавать творческую атмосферу, в которой профессиональные знания «пропускаются» через призму субъективного индивидуального студента, позволяя ему «увидеть» свою роль в аспекте будущей профессиональной врачебной дея-

тельности. Будучи направленным к «ядру» личности студента, мотивированное и индивидуальное психолого-педагогическое содействие способствует процессу непрерывного совершенствования в приобретении новых знаний. Это обязывает преподавателя-наставника не останавливаться в своем личностном профессиональном развитии, а способствовать становлению и развитию личности будущего врача.

Обеспечивая «педагогическое содействие» как «парадоксальное и противоречивое явление», с одной стороны, и «непредсказуемо многосложный процесс» – с другой, преподаватель как бы «перебрасывает мост» от природного («животного») в человеке к духовному в социально-культурном пространстве с одновременным овладением врачебным профессионализмом, которые становятся доступными студенту и позволяют ему приобрести начальный ценностный профессиональный опыт, не сводимый к его первичным свойствам [17].

Так, например, у студентов-субординаторов терапевтов много сложностей в общении с больными, в налаживании с ними продуктивного и конструктивного диалога. На начальных этапах общения студентов с больными возникает множество различных психологических барьеров. Пока ты студент, ты еще не несешь ответственности за судьбу больного, многого не знаешь, испытываешь страх и неуверенность в том, как правильно ответить больному на его вопросы, и тебе неизвестно, насколько твои ответы могут быть правильными и вызовут ли интерес у больного, поскольку у него есть свой лечащий врач, заведующий отделением и многочисленные консультанты. Все это и многое другое порождает у студентов неуверенность в своих силах, чувство неостребованности и невозможность индивидуально реализовать свои способности и умения. Вот потому на кафедре создается благоприятный психологический климат и такая атмосфера, когда все лечащие врачи, специалисты по функциональной диагностике, идут навстречу студентам, максимально доброжелательны и готовы, несмотря на занятость, посвятить свое личное время студенту-субординатору, объяснить, растолковать многие сложные вопросы, связанные с постановкой диагноза, особенностями клинического течения и дифференцированного лечения. И делают они это искренне и заинтересованно, ибо помнят все те сложности, которые встречались им на начальных этапах освоения клинического мышления. Они делятся со студентами секретами правильной постановки диагноза, откровенно рассказывают, как вы-

шли на ту или иную эффективную схему лечения, не скрывают допущенных в прошлой личной практике ошибок, аргументируют и обосновывают причины этих ошибок. На занятиях со студентами преподаватели особо оговаривают случаи сложной диагностики и выбора терапии при неотложных состояниях или при резистентности к медикаментозной терапии. Такой подход «психолого-педагогического содействия», разработанный нами, стимулирует, активизирует студентов и вынуждает их не просто отсиживаться в учебных комнатах, конспектируя книги (что, естественно, тоже очень важно!), а активно участвовать в лечебно-диагностическом процессе отделений наряду с лечащими врачами и практикующими ассистентами и доцентами. Лишь благодаря созданной атмосфере отношений на наших кафедральных базах, особой доброжелательности к субординаторам-терапевтам, творческому анализу клинических ситуаций стало возможным обучать студентов как профессиональных личностей, считаясь с их мнением, принимая во внимание их суждения, стремясь всесторонне обсуждать с ними больных, порождая в них герменевтический тип мыслительного процесса и вырабатывая в них зачатки творческого клинического мышления.

Нами отмечено, что в процессе «педагогического содействия» налаживается рефлексивная практика, которая проявляется в способности студента и преподавателя анализировать те изменения, которые возникли в процессе совместной деятельности [18]. Однако «педагогическое содействие» может иметь внутренний неустойчивый характер в системе психологических преград и негативных межличностных отношений преподавателя и студента, когда могут возникать вероятностные и переломные моменты, требующие привлечения синергетической саморегуляции, наблюдаемые рядом авторов [14, 19], что было подтверждено и данными наших исследований. Нами было отмечено 17,4 % таких случаев, то есть у четырех из 23 студентов исследуемой группы, что, по-видимому, было связано с отсутствием как позитивных эмоций, так и позитивного мышления в изучении предмета внутренних болезней (все четыре студента не определились в выборе своей будущей медицинской профессии, а один из них не стремился быть врачом вообще начиная с 3-го курса, полностью разуверившись в выбранной профессии по невыясненным нами причинам).

В период обучения в вузе важен процесс осознания профессионального призвания. На возникновение и формирование у студента профессионального призвания влияют

различные внешние факторы; имеющееся в начале состояние неопределенности постепенно под влиянием этих факторов сменяется расположением к выбранной врачебной специальности. Истинность профессионального призвания определяется при теоретическом и практическом овладении выбранной врачебной специальностью. Профессиональное призвание, понимаемое как сложное личностное образование и как специфическое состояние, формируется у студента в течение длительного времени, проходя три этапа: чувственно-эмоциональный, рациональный и эмпирический, что можно оценивать методом интервьюирования или путем наблюдения [15], таблица.

- практических умений и навыков для широкого спектра врачебной деятельности;
- познавательных способностей;
- личностных или индивидуально-ориентированных способностей;
- социальных способностей (ориентированных на групповое поведение);
- психомоторных умений.

Следовательно, самое важное в инновационном медицинском процессе обучения состоит в получении степени того или иного уровня компетенции по той или иной медицинской дисциплине, а также в осуществлении контроля качества того образования, которое студент получил в вузе, исходя из осознания им собственных способностей и

*Дифференциация приемов психологического интервьюирования и аналитического (исследовательского) наблюдения*

Интервьюирование	Наблюдение
Люди не могут просить о чём-то, если не знают, существует ли это реально	Правильно подобранный наблюдатель хорошо представляет возможности команды, в том числе её творческий потенциал
Описания своего собственного поведения редко бывают достоверными	Исследователь полагается на реальные действия, а не на рассказы о них
Люди часто дают ответы, которые от них ожидают или желают	Людей не просят реагировать на вербальные стимулы; к спонтанным реакциям они выражают свои чувства мимикой и жестами (невербально)
Любям трудно воспроизвести свои ощущения, связанные с нематериальными характеристиками образовательных услуг или продуктов в тот момент, когда они их не используют	Использование продукта, а также участие в деятельности, для которой он предназначен, вызывают комментарии по поводу их нематериальных характеристик, как запахи или эмоции, связанные с их применением
Воображение пользователя и его пожелания ограничены его опытом; он воспринимает недостатки знакомой среды как нечто само собою разумеющееся	Хорошо обученные наблюдатели могут увидеть решение для реализации невысказанных интеллектуальных и прочих потребностей
Формулировка вопроса зачастую подсказывает предполагаемый ответ и отражает неосознанные предпосылки спрашивающего	Процесс наблюдения характеризуется открытостью и многообразием; наличие нескольких подготовленных наблюдателей нейтрализует влияние предубеждений каждого из них
Интервьюирование нарушает обычное течение жизни человека	Хотя наблюдение почти никогда не бывает заметным, все же меньше нарушает привычный образ жизни человека, чем интервьюирование
Интервьюирование не предоставляет потребителям интеллектуальных продуктов	Наблюдатели нередко обнаруживают придуманные пользователем инновации, которые можно воспроизвести и усовершенствовать для остального рынка или программы занятий

Переворот в обучении и преподавании в системе высшего медицинского образования в свете Болонского процесса предусматривает выработку единых подходов в оценке качества образовательных программ вузов, соответствие отечественных и европейских дипломов. В рамках Болонской конвенции образования на первое место выдвигается концепция «ключевой компетентности», которая предполагает развитие [20]:

характеристик личности, обуславливающих и определяющих продуктивность широкого круга социальной профессиональной деятельности то ли семейного врача, то ли врача узкого профиля.

Формирование профессиональной компетентности – сложный процесс, основанный на ряде психологических свойств, к которым относятся мотивация, рефлексия, самопонимание, эмоциональный интеллект, диало-

говая коммуникативность, определенный уровень когнитивных способностей. Главными в процессе профессионального становления и обретения компетентности являются навыки и умения, приобретаемые из опыта, зависимые от системы ожиданий и ценностей, которые формируются у студента-медика в процессе обучения. Но наибольшее влияние на их формирование может оказать не столько овладение предметным знанием и общение с университетскими преподавателями-предметниками, сколько опыт медицинской (врачебной) практики и общение с преподавателем-наставником или опытным врачом-наставником на этапе интернатуры и в режиме педагогического сопровождения, имеющим стаж практической работы не менее 10 лет.

#### Выводы

1. Инновационные обучающие программы улучшали практические навыки и способствовали пониманию комплекса диагностических исследований и на их основе назначению комплексной дифференцированной терапии у студентов выпускных курсов клиники внутренних болезней.

2. Студенты младших курсов обучения клинике внутренних болезней быстро принимали и усваивали новые знания с формированием первичных врачебных навыков, но эти знания требовали закрепления на этапе выпускных курсов с актуализацией инновационных подходов и приемов психологи-

ческой педагогики путем улучшения ключевых когнитивных функций: памяти, внимания, восприятия фоновой информации, которые были в наибольшей степени выражены в испытуемой группе по сравнению с контрольной.

3. На старших курсах возрастает потребность в переобучаемости, в освоении навыков и умений у постели больного, а также при решении ситуационных задач более высокого аналитического уровня с применением разного типа логических ключей, что свидетельствует об активации интуитивно-образного мышления в дополнение к образно-логическому.

4. В педагогической практике явление «психолого-педагогического содействия» изначально детерминировано преподавателем и направлено к личности студента как выражение самопознания и самореализации собственной практической и научной деятельности преподавателя в рефлексивной практике студента.

5. Компетентный подход к формированию медицинских образовательных программ является новым для системы украинского образования в свете программ Болонского процесса.

6. Преподавателям-предметникам и преподавателям-наставникам в клинике внутренних болезней давались рекомендации по проблемам психологии медицинского образования и инновационным педагогическим подходам и приемам.

#### Литература

1. Подымова Н.А., Шабарова М.Г. Психологический барьер как условие организации речевой деятельности в условиях обучения иностранному языку в вузе. Мир психологии 2005; 2: 230–239.
2. Mays A., Weater J. Great expectations for student teachers: explicit and implied. Education Articles – 2005. Психология обучения 2006; 2: 46–49.
3. Fuchs L.S., Compton D.L., Fuchs D. et al. The prevention, identification, and cognitive determinants of math difficulty. J. Educ. Psychology 2005; 97, 3: 493–513.
4. Цукерман Г.А., Ермакова И.В., Кудина Г.Н., Соколова О.В. Понимание противоречий: микроанализ теста PISA–2000. Психол. наука и образование 2005; 1: 51–63.
5. Психологические тесты для деловых людей. Сост. Н.А. Литвинцева. М.: ЗАО «Бизнес-школа», «Интел-Синтез», 1998. 528 с.
6. Практическая психология в тестах или как научиться понимать себя и других. М.: «АСТ-Пресс», 1999. 238 с.
7. Пашукова Т.И., Допира А.И., Дьяконов Г.В. Психологические исследования: практикум по общей психологии для студентов педагогических вузов. Учеб. пособие. М.: Ин-т практич. психологии, 1996. 189 с.
8. Практикум по психологии профессиональной деятельности и менеджмента. СПб., 2001: 159–164.
9. Hasher L., Chung C., May C.P., Foong N. Age, time of testing, and proactive interference. Canad. J. Experim. Psychology 2005; 9: 432–444.
10. Нікулєнко О. Парадигма діалогу в концепції Абрагама Маслоу. Освіта і управління 2002; 5, 3: 151–157.
11. Шишкина В. Педагогическое содействие. Высш. образование в России 2005; 4: 148–151.
12. Зеер Э., Сыманюк Э. Компетентностный подход к модернизации профессионального образования. Там же: 23–30.
13. Караваев А.Ф. Сущность и структура профессионального призвания. Высш. образование сегодня 2005; 4: 52–54.
14. Иванченко Г.В. Стратегии профессионального самоопределения и репрезентации профессионализма. Психология. Журн. высш. шк. экономики 2005; 2, 2: 24–51.

15. Цимбал С.В., Вознюк О.В., Кубицький С.О. Синергетичний та акмеологічний аспекти формування професійної компетентності студентів. Проблеми освіти 2005; 60: 80–91.
16. Яновская Н.Б., Яновский Г.Б. Личностно-индивидуальный подход: альтернатива-выбор – проблема. Высш. образование сегодня 2004; 6: 42–48.
17. Гриньова В. Акмеологічний підхід до проблеми педагогічної культури майбутнього вчителя. Шлях освіти 2002; 3: 1–6.
18. Захаров А.А. Учебный процесс в вузе с точки зрения герменевтики. Высш. образование сегодня 2002; 10: 50–53.
19. Ляшенко Л. Синергетика і освіта ХХІ. Освіта і управління 2002; 5, 3: 127–135.
20. Дейвис Дж.Л. Переворот в обучении и преподавании в системе высшего образования: отрицательные и положительные последствия для относительно традиционных университетов. Высш. образование сегодня 2002; 3: 26–34.

#### ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОФЕСІЙНОГО НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ ІНТЕЛЕКТУ: ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ТА ПРОГРАМИ

*А.Г. Романовський, П.Г. Кравчун, О.І. Шушляпін*

Розвинуті деякі стратегічні психолого-педагогічні принципи професійної освіти студентів-медиків, намічені шляхи подолання психологічних бар'єрів у когнітивному процесі і використання інноваційних програм і підходів у навчанні.

*Ключові слова: інтелектуальна діяльність, когнітивні здібності, психологічні бар'єри, несумісність.*

#### SOME PROFESSIONAL TRAINING OF STUDENTS-PHYSICIANS WITH A DIFFERENT LEVEL OF INTELLECT: INNOVATIONAL PROGRAMS AND APPROACHES

*A.G. Romanovskiy, P.G. Kravchun, O.I. Shushlyapin*

Some strategic psychologic-pedagogical principles of trade education of medical students are developed, overcoming of psychological barrier in a cognitive process and use of the correktion programs of teaching.

*Key words: intellectual activity, cognitive capabilities, psychological barriers, incompatibility.*

*Поступила 06.12.06*

## ЮВІЛЕЙ

ДОЦЕНТ Л.Н. НАМЕСТНИКОВА – СТАРЕЙШИНА  
СУДЕБНЫХ МЕДИКОВ УКРАИНЫ

Во время проведения Первой международной научно-практической конференции судебных медиков и криминалистов «Бокариусовские чтения» 8 декабря 2006 г. судебные медики Харькова обратились к делегатам конференции во главе с Главным судебно-медицинским экспертом МОЗ Украины, доцентом В.Г. Бурчинским с ходатайством присвоить почетное звание «Старейшина судебных медиков Украины» врачу-эксперту отдела судебно-медицинской экспертизы трупов Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы кандидату медицинских наук, доценту Лидии Николаевне Наместниковой. Делегаты конференции единогласно проголосовали за это предложение.

Л.Н. Наместникова родилась 2 октября 1920 г. в Москве. В последующем ее родители переехали в Витебск, где Лидия Николаевна окончила среднюю школу. В 1938 г. она поступила в Ленинградский педиатрический медицинский институт, чтобы идти по стопам отца и стать педиатром. Все планы нарушила Великая Отечественная война. Далее была блокада Ленинграда. Вспоминать о ней Лидия Николаевна не любит: больно и страшно. Когда стало ясно, что шансов выжить в осажденном городе очень мало, она и трое ее однокурсниц решились на последний и отчаянный шаг – эвакуацию. Поклялись, если кто-то из них выживет, сообщить родителям о судьбе тех, кто ушел из жизни. И еще обещали следить друг за другом, чтобы, получив паек хлеба на дорогу, не съесть его сразу. Некоторые из тех, кто не удержался и сделал это, умерли. Ехали последним автобусом через Ладогу, уже по воде ... Далее были три месяца работы в военно-санитарном поезде. С ним Лидия Николаевна попала в г. Чкалов (ныне Оренбург), где находился эвакуированный Харьковский медицинский институт, в котором она продолжила учебу. На 5-м курсе Лидия Николаевна стала изучать судебную медицину, что и решило в дальнейшем ее судьбу. Л.Н. Наместникова вспоминает: «Сама судебная медицина мне очень понравилась, и этому способствовал дружный, очень доброжелательный коллектив кафедры. С институтом уехала в Харьков. По окончании лечебного факультета института в 1944 г. ректор Ашот Михайлович Гаспарян предложил мне и еще нескольким студентам продолжить учебу в аспирантуре. Учеба в аспирантуре сочеталась с работой в выходные дни по восстановлению и ремонту зданий института, что еще больше сближало нас всех. Заведующий кафедрой профессор Николай Николаевич Бокариус учил нас, аспирантов, и по специальности, и что особенно важно, быть людьми, учитывая специфику нашей работы. Мы руководствовались в работе девизом который был написан большими буквами в секционной: «Внимание мелочам». Кроме того, профессор Бокариус учил нас не замыкаться в рамках своей профессии, а интересоваться искусством, поэзией, театром, кино. Уметь уважать свое и чужое время, быть ответственным».

В 1947 г. Лидия Николаевна окончила аспирантуру, в феврале 1948 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию и была зачислена на должность ассистента кафедры судебной медицины. В 1961 г. переведена на должность доцента кафедры, а в декабре 1963 г. утверждена ВАК в ученом звании доцента. На этой должности Л.Н. Наместникова работала до ухода на пенсию в июне 1977 г. В том же месяце была зачислена на должность судебно-медицинского эксперта танатологического отдела ХОБСМЭ. С 2000 г. – руководитель заочного цикла обучения врачей-интернов. Имеет высшую квалификационную категорию по специальности «судебно-медицинская экспертиза».

За время работы на кафедре Лидия Николаевна была руководителем студенческого научного кружка. Многие годы исполняла обязанности секретаря областного научного общества судебных медиков и криминалистов. Принимала участие и выступала с докладами на многих съездах судебных медиков и криминалистов, в том числе на первой Всесоюзной конференции судебно-медицинских экспертов (г. Одесса, 1946 г.). Имеет более 30 научных работ, опубликованных в журналах «Врачебное дело», «Судебно-медицинская экспертиза», в сборниках материалов научных съездов и конференций. Основными направлениями в научной деятельности доцента Л.Н. Наместниковой являются работы, касающиеся возможности реставрации неизвестных лиц в целях их идентификации, судебно-медицинские аспекты скоропостижной смерти, повреждения, связанные с падением на плоскости с различной высоты и т. д. За все время работы провела исследование более 4,5 тысяч трупов, проводила освидетельствования живых лиц, осуществляла выезды на места происшествия, активно принимала участие в работе комиссионных экспертиз. Участник блокады Ленинграда и боевых действий в Великой Отечественной войне, награждена медалью «За победу над Германией».

В ответном слове, после присвоения почетного звания «Старейшина судебных медиков Украины», Лидия Николаевна сказала: «Работу свою люблю. Всю свою жизнь помню и храню память о своем Учителе – профессоре Николае Николаевиче Бокариусе. Он сделал из меня судебного медика и во многом помог в самовоспитании. Для меня он был и остается Человеком с большой буквы и очень человечным человеком». И добавила: «В последнее время меня немного огорчает тот факт, что к нам в интернатуру нередко идут не по призванию... Иногда из этих врачей получают хорошие эксперты, но чаще они просто выполняют необходимую работу или уходят. Отбор в нашу специальность требует более серьезного подхода. В целом я довольна своей судьбой, работой и коллективом, с которым связана вся моя жизнь».

*В.А. Ольховский, И.Н. Козаченко*