

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.428-002.2-091.8-092:612.017.1

*Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, М.А. Кучерявченко, Н.И. Горголь*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ И ОТДАЛЁННЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ИММУННОМ ВОСПАЛЕНИИ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Изучено морфофункциональное состояние регионарных и отдалённых лимфатических узлов при первично хроническом иммунном воспалении. Показано, что клеточность регионарных и отдалённых лимфоузлов повышается, а не снижается, как при первично хроническом неиммунном воспалении, что свидетельствует о преобладании пролиферации лимфоцитов над их миграцией в кровь. По данным относительных объёмов основных клонов иммунных клеток, в регионарных и отдалённых лимфоузлах при первично хроническом иммунном воспалении по сравнению с неиммунным больше выражены гуморальные иммунные реакции и меньше – клеточные, в клеточных иммунных реакциях больше выражена супрессорная активность и меньше – хелперная.

**Ключевые слова:** *воспаление, иммунная система, лимфоузлы.*

Ранее нами было описано морфофункциональное состояние регионарных и отдалённых лимфоузлов в динамике острого инфекционного, вторично хронического и первично хронического неиммунного воспаления [1–3]. Было показано, что при первично хроническом неиммунном воспалении клеточность регионарных лимфоузлов снижена более значительно, чем при вторично хроническом воспалении, что свидетельствует о более массивной миграции лимфоцитов в кровь. По данным относительных объёмов основных клонов иммунных клеток, в регионарных и отдалённых лимфоузлах при первично хроническом неиммунном воспалении по сравнению со вторично хроническим меньше выражены гуморальные иммунные реакции и больше – клеточные, в клеточных иммунных реакциях более выражена хелперная активность и меньше – супрессорная [3]. С целью дальнейшего изучения механизмов хронизации воспаления необходимо исследование реак-

ций лимфоузлов при первично хроническом иммунном воспалении [4, 5].

Цель исследования – установить особенности и закономерности морфофункциональных изменений в регионарных и отдалённых лимфоузлах при первично хроническом иммунном воспалении.

**Материал и методы.** Эксперимент проведён на 68 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Первично хроническое иммунное воспаление типа адьювантного артрита вызывали субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда в дозе 0,1 мл [6].

В динамике воспаления, начиная с 6-го часа и до 28-х суток, исследовали регионарные и отдалённые лимфатические узлы на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм. Общеморфологические и морфометрические исследования проводили с помощью обзорной окраски гематоксилином и эози-

© *Н.А. Клименко и др.*

ном и по ван Гизон [7]. Для характеристики компонентов исследуемых лимфатических узлов на препаратах определяли относительный объём коркового вещества, паракортикальной зоны и мозгового вещества, а также вычисляли плотность клеточных элементов в условной единице площади диффузного коркового плато, паракортикальной зоны и мозгового вещества. Препараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» (Япония) с последующим фотографированием.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм непрямым и прямым методами Кунса по методике Brosnan [8]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) фирмы «Serotec» (Великобритания) к различным клонам клеток: CD3 (общие Т-лимфоциты), CD45RA (общие В-лимфоциты), CD8 (Т-супрессоры), CD4 (Т-хелперы), ED1 (макрофаги/моноциты), а также антисывороток к IgG и IgE. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали и фотографировали в люминесцентном микроскопе «Axioskop 40» (ФРГ). Относительные объёмы основных клонов иммунных клеток также определяли с помощью люминесцентного микроскопа «Axioskop 40».

Статистическую обработку результатов производили по непарному критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При первично хроническом иммунном воспалении в регионарных лимфоузлах сначала (до вторых суток) наблюдается слабо выраженная гиперплазия, а позже (на 21-е – 28-е сутки) развивается выраженная реактивная гиперплазия с признаками ангиофолликулярной гиперплазии. Изменения в лимфоузлах также характеризуются нерезкими циклическими подъёмами и снижениями плотности клеточных элементов во всех слоях в различные сроки воспаления, со значительным возрастанием в коре на 21-е – 28-е сутки. При этом кора и паракортикальный слой ведут себя синхронно, а мозговой слой, сохраняя общую тенденцию до 14-х суток включительно, на 21-е – 28-е сутки характеризуется снижением плотности клеточных элементов по сравнению с 10-ми сутками, то есть по направлению к контролю (рис. 1).

Таким образом, при первично хроническом иммунном воспалении в регионарном

лимфоузле в основном пролиферация лимфоцитов преобладает над их миграцией в кровь, вследствие чего в начальные (до вторых суток) и поздние (21-е – 28-е сутки) сроки развивается гиперплазия. Также отмечается фазность изменений клеточности во всех слоях.

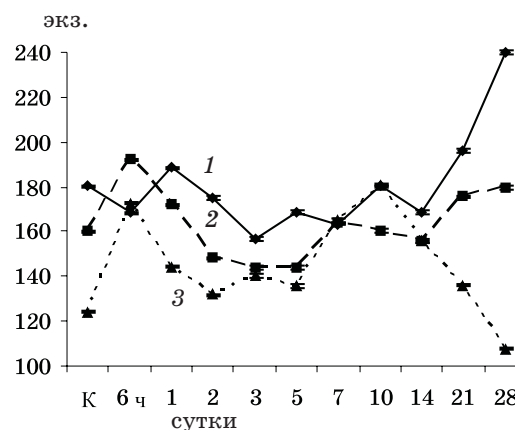


Рис. 1. Плотность клеточных элементов в различных слоях регионарных лимфатических узлов при первично хроническом иммунном воспалении у крыс:

1 — кора; 2 — паракортикальный слой; 3 — мозговое вещество

В регионарных лимфоузлах отмечается усиление супрессорной активности, о чём свидетельствует снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и увеличение CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. При этом более выражена реакция со стороны гуморального звена иммунитета, о чём свидетельствует увеличение количества В-лимфоцитов, а также усиление продукции IgE и IgG (рис. 2). Макрофагальная реакция не выражена, о чём свидетельствуют показатели относительных объёмов клеток, экспрессирующих ED1-рецепторы (рис. 2).

В отдалённых лимфоузлах слабо выраженная гиперплазия в коре и паракортикальном слое наблюдается в 1-е сутки воспаления. В то же время в мозговом слое в этот срок, напротив, отмечено значительное снижение плотности клеточных элементов. С 3-х по 10-е сутки во всех слоях синхронно происходят однотипные изменения, которые характеризуются слабо выраженной пролиферацией, макрофагальной реакцией. С 14-х суток отмечается выраженная реактивная гиперплазия в коре и паракортикальном слое, которая достигает максимума на 28-е сутки. В этот же период несколько возрастает плотность клеточных элементов и в мозговом слое по сравнению с 10-ми сутками (рис. 3).

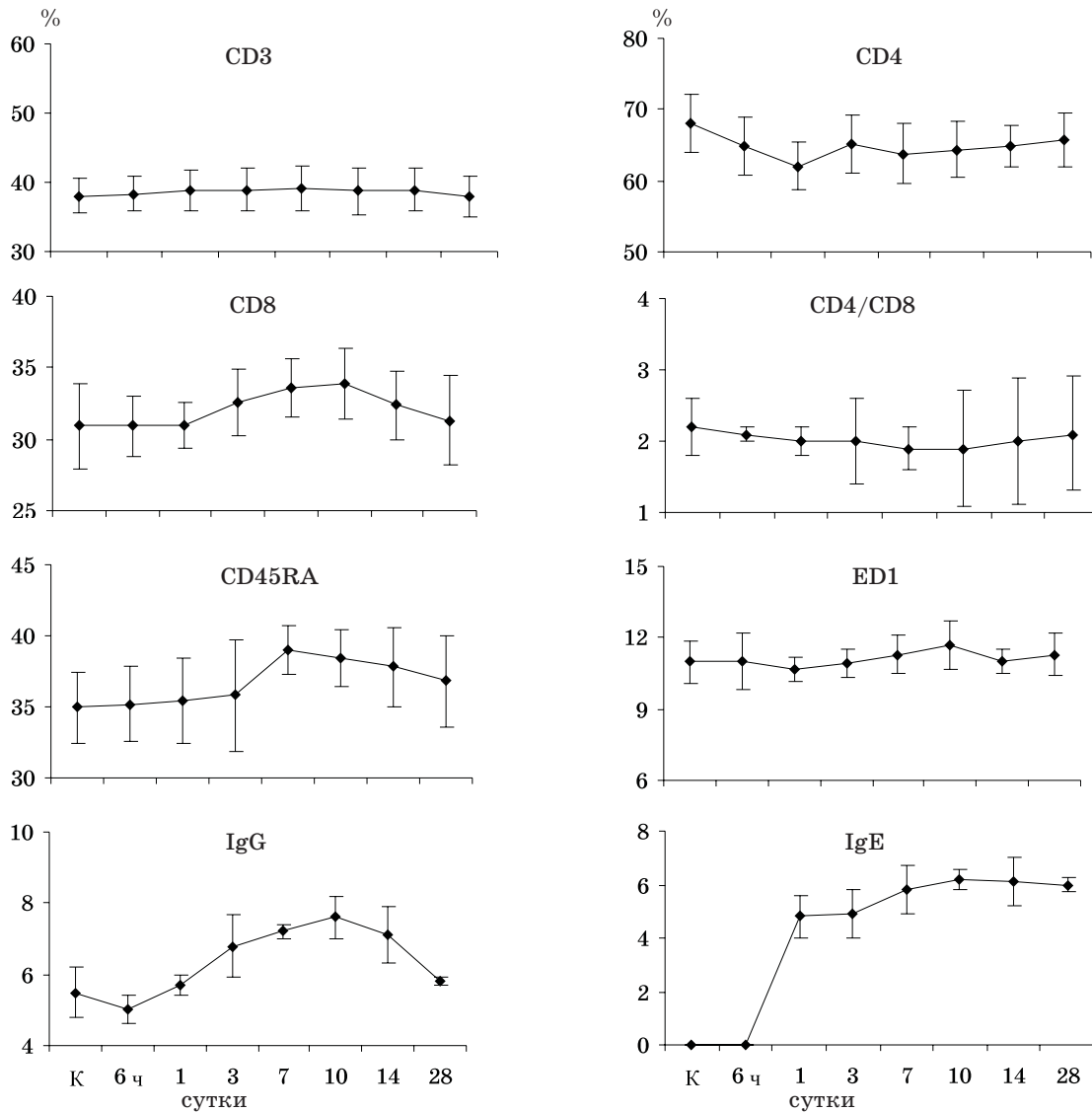


Рис. 2. Относительный объём основных клонов иммунных клеток в регионарных лимфоузлах крыс в динамике первично хронического иммунного воспаления

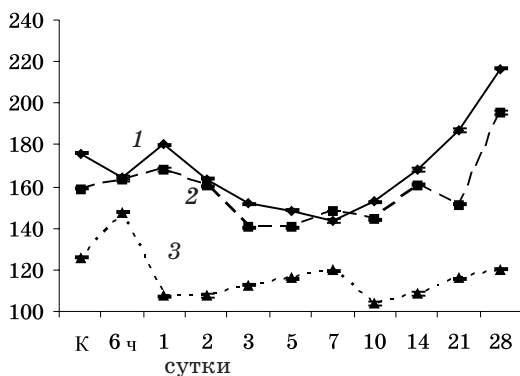


Рис. 3. Плотность клеточных элементов в различных слоях отдалённых лимфатических узлов при первично хроническом иммунном воспалении у крыс:

1 – кора; 2 – паракортикальный слой;  
3 – мозговое вещество

Таким образом, при первично хроническом иммунном воспалении в отдалённых лимфоузлах вначале (в 1-е сутки) пролиферация лимфоцитов несколько преобладает над их миграцией в кровь, что приводит к слабо выраженной гиперплазии. Затем, наоборот, преобладает миграция, что проявляется снижением клеточности в период до 10-х суток, а с 14-х суток отмечается повторное преобладание пролиферации, что в коре и паракортикальной зоне приводит к выраженной гиперплазии, а в мозговом слое – к восстановлению клеточности. Изменения клеточности являются фазными и свидетельствуют о выраженной реакции в лимфоузлах и на 28-е сутки воспаления.

В отдалённых лимфоузлах, так же как и в регионарных, отмечается усиление супрес-

сорной активности, о чём свидетельствует снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и увеличение – CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. При этом более выражена реакция со стороны гуморального звена иммунитета, на что указывает увеличение количества В-лимфоцитов, а также усиление продукции IgE и IgG (рис. 4). Макрофагальная реакция не выражена, как и в регионарных лимфоузлах (рис. 4).

дались в более ранние сроки, чем в отдалённые, то при иммунном воспалении эти изменения формируются одновременно.

При сравнении полученных результатов с таковыми при первично хроническом неиммунном воспалении [3] обнаруживается, что плотность клеточных элементов в регионарных и отдалённых лимфоузлах при первично хроническом иммунном воспалении

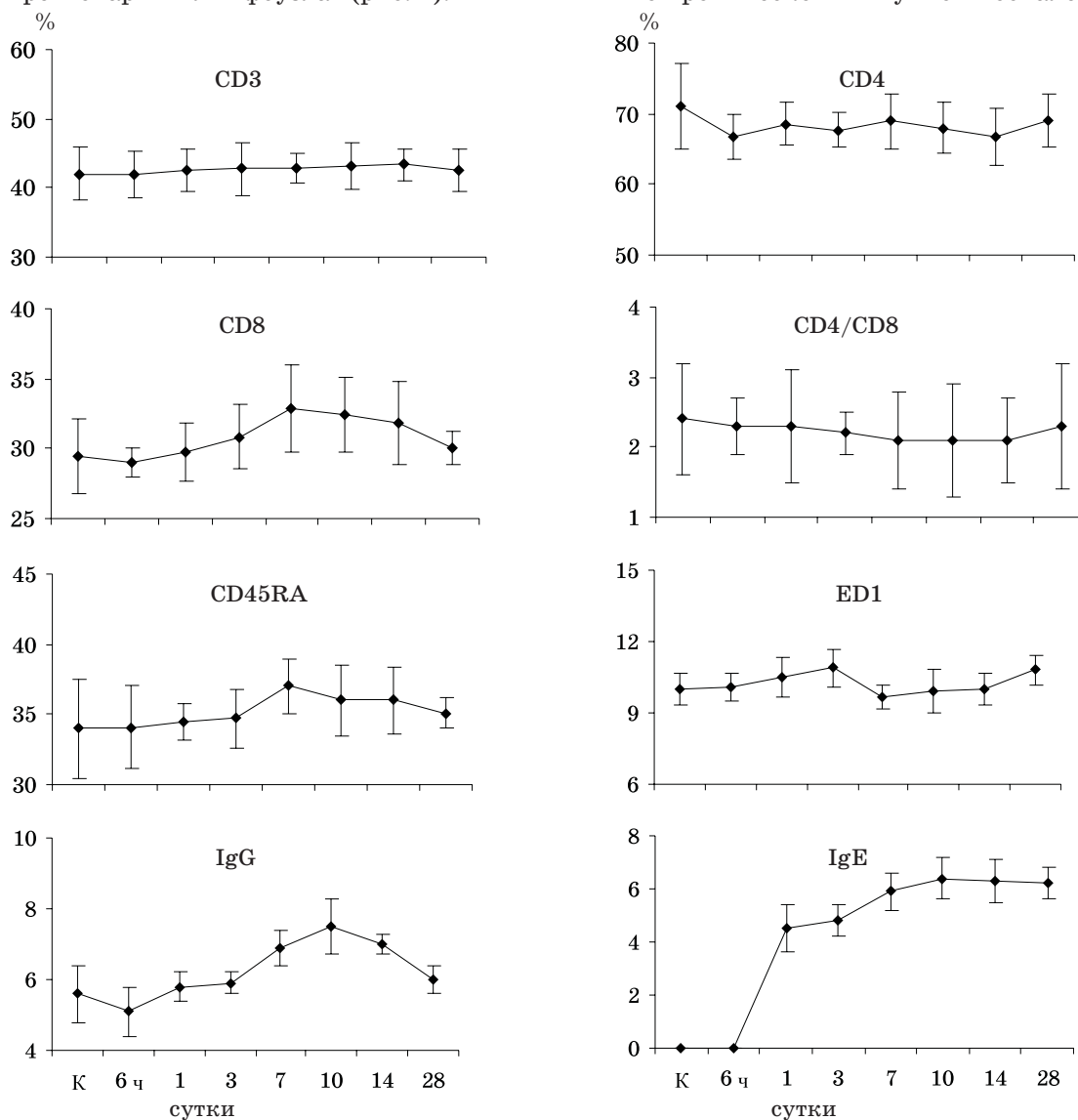


Рис. 4. Относительный объём основных клонов иммунных клеток в отдалённых лимфоузлах крыс в динамике первично хронического иммунного воспаления

Иммуногистохимическое исследование выявило, что при первично хроническом иммунном воспалении формируются однотипные изменения в регионарных и отдалённых лимфоузлах, однако, если при всех предыдущих видах воспаления изменения со стороны клонального состава иммунных клеток в регионарных лимфоузлах наблю-

повышается, а не снижается, как при неиммунном, свидетельствуя о преобладании пролиферации лимфоцитов над их миграцией в кровь, а значит о большем вовлечении лимфоузлов.

Экспрессия CD3<sup>+</sup>-клеток изменяется незначительно как при иммунном, так и при неиммунном воспалении.

Количество CD4<sup>+</sup>-клеток при иммунном воспалении снижается, а CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов несколько увеличивается, в то время как при неиммунном воспалении количество CD4<sup>+</sup>-клеток незначительно увеличивается, а CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов – незначительно снижается, что указывает на меньшую хелперную и большую супрессорную активность в первом случае по сравнению со вторым. Иммунорегуляторный индекс при иммунном воспалении снижается по сравнению с неиммунным воспалением, что также указывает на преобладание супрессорной активности.

При иммунном воспалении содержание В-лимфоцитов (CD45RA<sup>+</sup>-клеток) несколько повышено по сравнению с практически неизменённым количеством В-лимфоцитов при неиммунном воспалении. Это свидетельствует о большем вовлечении гуморального звена иммунитета в первом случае, чем во втором.

Количество макрофагов (ED1<sup>+</sup>-клеток) при иммунном воспалении изменялось незначительно, тогда как при неиммунном было повышено, что может свидетельствовать о менее значимой роли макрофагов при иммунном воспалении.

О вовлечении гуморального звена иммунитета как при хроническом иммунном, так и неиммунном воспалении свидетельствует

появление клеток-продуцентов IgG и IgE, причём наблюдается большее количество IgE на ранних сроках в первом случае.

### Выводы

1. При первично хроническом иммунном воспалении клеточность регионарных и отдалённых лимфоузлов повышается, а не снижается, как при неиммунном, что свидетельствует о преобладании пролиферации лимфоцитов над их миграцией в кровь и о большем вовлечении лимфоузлов.

2. По данным относительных объёмов основных клонов иммунных клеток, в регионарных и отдалённых лимфоузлах при первично хроническом иммунном воспалении по сравнению с хроническим неиммунным больше выражены гуморальные иммунные реакции и меньше – клеточные, в клеточных иммунных реакциях более выражена супрессорная активность и меньше – хелперная.

3. В регионарных и отдалённых лимфоузлах при первично хроническом иммунном воспалении формируются однотипные иммуногистохимические изменения, и формирование происходит одновременно, а не с запаздыванием реакций в отдалённых лимфоузлах, как при острым, вторично хроническом и первично хроническом неиммунном воспалении.

### Литература

1. Морфофункциональное состояние регионарных и отдалённых лимфоузлов при остром инфекционном воспалении / Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, М.А. Кучерявченко, Н.И. Горголь // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 4–9.
2. Морфофункциональное состояние регионарных и отдалённых лимфоузлов при вторично хроническом воспалении / Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, М.А. Кучерявченко, Н.И. Горголь // Эксперим. і клін. мед. – 2010. – № 3 (48). – С. 4–9.
3. Морфофункциональное состояние регионарных и отдалённых лимфоузлов при первично хроническом неиммунном воспалении / Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, М.А. Кучерявченко, Н.И. Горголь // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 2–3 (47–48). – С. 75–80.
4. Клименко Н.А. Морфофункциональное состояние селезенки в динамике хронического иммунного воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, И.В. Сорокина // Эксперим. і клін. мед. – 2009. – № 1. – С. 35–38.
5. Клименко Н.А. Морфофункциональное состояние тимуса в динамике хронического иммунного воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, И.В. Сорокина // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 4–8.
6. Чернух А.М. Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии / А.М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
7. Меркулов Г.А. Курс патогистохимической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медгиз, 1961. – 340 с.
8. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formalinovego materialu / M. Brosman // Čs. Patol. – 1979. – V. 15, № 4. – P. 215–220.

**М.О. Клименко, І.В. Сорокіна, М.О. Кучерявченко, Н.І. Горголь**  
**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕГІОНАРНИХ І ВІДДАЛЕНИХ ЛІМФОВУЗЛІВ**  
**ПРИ ПЕРВИННО ХРОНІЧНОМУ ІМУННОМУ ЗАПАЛЕННІ**

Вивчено морфофункціональний стан регіонарних і віддалених лімфатичних вузлів при первинно хронічному імунному запаленні. Показано, що клітинність регіонарних і віддалених лімфовузлів підвищується, а не знижується, як при первинно хронічному неімунному запаленні, що свідчить про переважання проліферації лімфоцитів над їхньою міграцією у кров. За даними відносних обсягів основних клонів імунних клітин, у регіонарних і віддалених лімфовузлах при первинно хронічному імунному запаленні в порівнянні з неімунним більш виражені гуморальні імунні реакції й менш – клітинні, у клітинних імунних реакціях більш виражена супресорна активність і менш – хелперна.

**Ключові слова:** запалення, імунна система, лімфовузли.

**N.A. Klimenko, I.V. Sorokina, M.A. Kucheryavchenko, N.I. Gorgol'**  
**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF REGIONAL AND PERIPHERAL LYMPHONODES AT PRIMARY**  
**CHRONIC IMMUNE INFLAMMATION**

The morphofunctional state of regional and peripheral lymphonodes is studied on the model of primary chronic immune inflammation. It is shown, that in regional and peripheral lymphonodes cellularity is increased instead of decreased, as at primary chronic non-immune inflammation, testifying to prevalence of lymphocyte proliferation on their migration into the blood. According to relative volumes of the main clones of immune cells, in regional and peripheral lymphonodes at primary chronic immune inflammation in comparison with primary chronic non-immune inflammation humoral immune reactions are more expressed and cellular ones are less expressed, in cellular immune reactions there is more expressed suppressor activity and less expressed helper one.

**Key words:** inflammation, immune system, lymphonodes.

*Поступила 01.06.10*

УДК 616-002-008.853-092.9:612.821.41:612.825.56

*Н.А. Клименко, В.А. Перин*

## РОЛЬ ОПИОИДНЫХ $\kappa$ -РЕЦЕПТОРОВ В РЕАКЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Изучено морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной полости и фиксированных тучных клеток брыжейки на модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием селективного блокатора опиоидных  $\kappa$ -рецепторов норбиналторфимина. Показано, что тормозящее действие опиоидных пептидов на тучные клетки в норме и при воспалении во многом осуществляется через опиоидные  $\kappa$ -рецепторы.

**Ключевые слова:** *воспаление, тучные клетки, опиоидные пептиды, опиоидные  $\kappa$ -рецепторы, норбиналторфимин.*

Ранее нами показана роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления. С использованием неселективного блокатора опиоидных рецепторов налоксона установлено, что опиоидные пептиды тормозят функциональную активность тучных клеток очага воспаления, то есть синтез и высвобождение тучноклеточных медиаторов воспаления [1]. Вместе с тем к настоящему времени известно несколько типов опиоидных рецепторов, основными из которых являются  $\kappa$ ,  $\mu$  и  $\delta$ . Поэтому необходимо выяснение роли отдельных опиоидных рецепторов в реакции тучных клеток очага воспаления.

Целью данного исследования стало выяснение роли опиоидных  $\kappa$ -рецепторов в реакции тучных клеток очага воспаления.

**Материал и методы.** Исследования выполнены на 144 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. При проведении экспериментов соблюдены морально-этические принципы работы на животных. Моделью воспаления служил карагиненовый острый асептический перитонит, вызванный внутрибрюшинным введением 5 мг  $\lambda$ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора NaCl [2]. Животных забивали декапитацией под эфирным наркозом через 5, 15, 30 минут, 3, 6, 12 часов, 1, 2, 3, 5 и 10 суток после индукции воспаления. Контролем служили крысы, которым внутрибрюшинно вводили 1 мл изотонического раствора NaCl.

Исследовали морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной

полости и фиксированных тучных клеток брыжейки. Для получения перитонеальных тучных клеток брюшную полость промывали 5 мл изотонического раствора NaCl, содержащего гепарин в количестве 5 ЕД/мл. Тучные клетки брюшной полости исследовали в счётной камере при окраске нейтральным красным [3]. Подсчитывали абсолютное и относительное количество тучных клеток и определяли степени их дегрануляции [4]. Тучные клетки брыжейки исследовали в плёночных препаратах при окрашивании толудиновым синим [5]. Подсчитывали количество тучных клеток в 100 полях зрения микроскопа при увеличении 400 и распределяли их по степеням дегрануляции [4]. Роль опиоидных  $\kappa$ -рецепторов в реакции тучных клеток устанавливали путём применения их селективного блокатора – норбиналторфимина, который вводили подкожно в дозе 50 мкг в 0,1 мл изотонического раствора NaCl за 15 мин до вызывания воспаления [6].

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием  $t$ -критерия Стьюдента при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** В контроле на введение норбиналторфимина абсолютное и относительное количество тучных клеток в брюшной полости несколько снижено по сравнению с их количеством у интактных крыс, что обусловлено усилением их дегрануляции и соответственно уменьшением количества видимых (окрашивающихся) тучных клеток. Об этом свидетельствуют заметное снижение содержания интактных туч-

© *Н.А. Клименко, В.А. Перин.*

ных клеток и увеличение числа дегранулированных тучных клеток, особенно II степени (рис. 1).

ся намного больше, по сравнению с исходным, чем при естественном течении процесса, тем не менее к 30-й минуте оно практи-

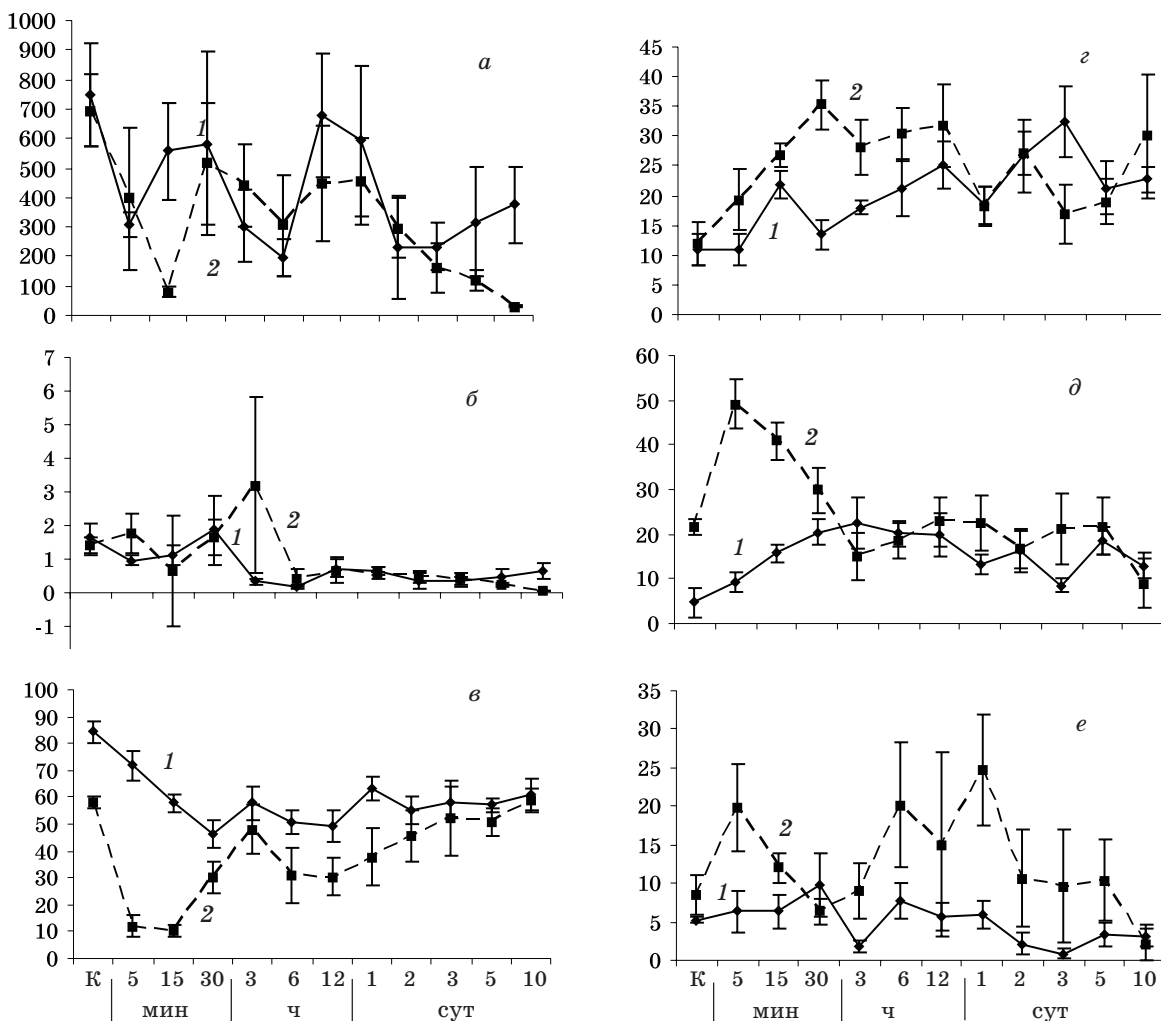


Рис. 1. Тучные клетки брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия норбиналторфимина (2): а – абсолютное количество клеток ( $\times 10^3$  на брюшную полость); б – относительное содержание (%); в, г, д, е – количество интактных клеток и дегранулированных I, II и III степени соответственно (%)

В брыжейке также происходит снижение общего количества тучных клеток, содержания интактных тучных клеток и увеличение дегранулированных, особенно II и I степени (рис. 2).

При воспалении на фоне действия норбиналторфимина абсолютное количество тучных клеток в брюшной полости меньше, чем при естественном течении процесса, на 15-ю минуту и достоверно не отличается в последующие сроки, будучи преимущественно несколько ниже. Несмотря на то, что при воспалении на фоне действия норбиналторфимина количество тучных клеток в немедленной фазе их дегрануляции снижает-

чески не отличается. Всё это указывает на усиление как дегрануляции, так и регрануляции тучных клеток [1], то есть их функциональной активности в целом, с преобладанием дегрануляции. В пользу последнего свидетельствует и сдвиг I фазы регрануляции тучных клеток (связанной с усилением синтеза в тучных клетках [1]) с 15-й – 30-й минуты на 30-ю минуту – 3-й час (см. рис. 1). Об усилении регрануляции тучных клеток свидетельствует и относительное их содержание в брюшной полости, которое достоверно не отличается практически на протяжении всего исследования, но характеризуется заметным пиком на 3-й час.

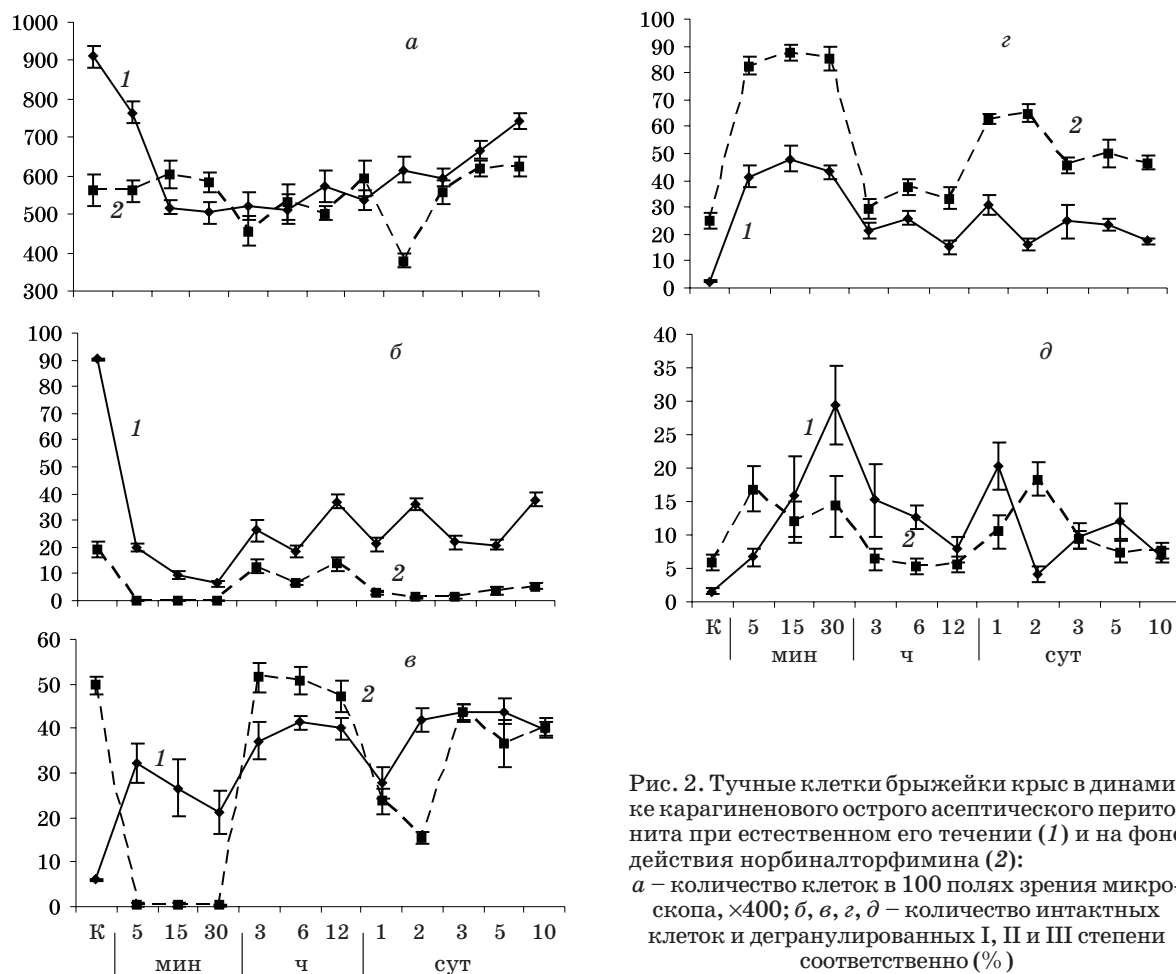


Рис. 2. Тучные клетки брыжейки крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия норбиналторфимина (2): а – количество клеток в 100 полях зрения микроскопа,  $\times 400$ ; б, в, г, д – количество intactных клеток и дегранулированных I, II и III степени соответственно (%)

Сказанное подтверждается тем, что количество intactных тучных клеток заметно ниже такового при естественном течении воспаления во все сроки исследования, особенно на 5-ю – 15-ю минуту. Содержание дегранулированных тучных клеток I степени в основном выше, особенно на 30-ю минуту. В основном больше и число тучных клеток II степени дегрануляции, наиболее на 5-ю – 15-ю минуту. Также, практически на протяжении всей исследованной динамики, выше количество дегранулированных тучных клеток III степени, наиболее заметно на 5-ю минуту, 6-й час и 1-е сутки (рис. 1).

В брыжейке общее количество тучных клеток меньше на 5-ю минуту, а затем отличается мало, будучи даже несколько больше на 15-ю – 30-ю минуту, что свидетельствует об усилении как дегрануляции, так и регрануляции тучных клеток (рис. 2). Заметное уменьшение числа тучных клеток на 2-е сутки может быть связано с дегранулирующим действием лейкоцитов, усиленно поступающих в очаг, поскольку при естествен-

ном течении воспаления опиоидные пептиды сдерживают аккумуляцию лейкоцитов [7]. Это подтверждается значительным увеличением содержания дегранулированных тучных клеток II и III степени в этот срок.

Количество intactных тучных клеток значительно ниже во все исследуемые сроки воспаления. Содержание дегранулированных тучных клеток I степени в основном меньше, особенно на 5-ю – 30-ю минуту и 2-е сутки, однако это происходит за счёт преобладающего увеличения ТК II и III степени дегрануляции, так как общее количество дегранулированных клеток больше на протяжении всей исследуемой динамики воспаления. Вместе с тем содержание дегранулированных тучных клеток I степени выше, чем при естественном течении воспаления, на 3-й – 12-й час. Число тучных клеток II степени дегрануляции больше во все исследуемые сроки воспаления, особенно на 5-ю – 30-ю минуту и 1-е – 2-е сутки. Количество дегранулированных тучных клеток III степени больше на 5-ю минуту и 2-е сутки и

меньше в большинстве остальных сроков, однако, опять-таки, последнее происходит за счёт преобладающего увеличения числа тучных клеток II и I степени дегрануляции, о чём свидетельствует постоянно уменьшенное содержание интактных тучных клеток (рис. 2).

Таким образом, при действии норбиналторфимина уже в контроле и при воспалении по сравнению соответственно с интактными крысами и естественным течением воспаления происходит заметное возрастание дегрануляции и регрануляции тучных клеток с преобладанием дегрануляции над регрануляцией и уменьшением числа тучных клеток. Результаты свидетельствуют о том, что в норме и в естественных условиях

воспаления опиоидные пептиды через κ-рецепторы сдерживают функциональную активность тучных клеток, то есть о том, что в тормозящем действии опиоидных пептидов на тучные клетки значительное участие принимают опиоидные κ-рецепторы.

#### **Вывод**

Тормозящее действие опиоидных пептидов на тучные клетки в норме и при воспалении во многом осуществляется через опиоидные κ-рецепторы.

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении могут состоять, в частности, в выяснении роли других опиоидных рецепторов в реакции тучных клеток при воспалении.

#### **Литература**

1. Клименко Н.А. Роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко, В.А. Перин // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 2–3 (47–48). – С. 28–35.
2. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.
3. Клименко М.О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин / М.О. Клименко // Фізіол. журн. АН УРСР. – 1977. – Т. 23, № 5. – С. 705–707.
4. Клименко Н.А. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа / Н.А. Клименко, С.В. Татарко // Морфология. – 1997. – Т. 110, № 1. – С. 100–103.
5. Mota I. The anti-anaphylactic and histamine-releasing properties of the antihistamines. Their effect on the mast cells / I. Mota, W. Dias Da Silva // Br. J. Pharmacol. – 1960. – V. 15, № 3. – P. 396–404.
6. Schafer M. Interleukin 1β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue / M. Schafer, L. Carter, C. Stein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – V. 91. – P. 4219–4223.
7. Клименко Н.А. Влияние налоксона на реакции системы крови при воспалении / Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2004. – № 4. – С. 76–80.

*М.О. Клименко, В.О. Перин*

#### **РОЛЬ ОPIOЇДНИХ κ-РЕЦЕПТОРІВ В РЕАКЦІЇ ТУЧНИХ КЛІТИН ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ**

Вивчено морфофункціональний стан вільних тучних клітин черевної порожнини і фіксованих тучних клітин брижі на моделі карагіненового гострого асептичного перитоніту в щурів з використанням селективного блокатора опіоїдних κ-рецепторів норбіналторфіміну. Показано, що гальмівна дія опіоїдних пептидів на тучні клітини в нормі та при запаленні в значній мірі здійснюється через опіоїдні κ-рецептори.

*Ключові слова:* запалення, тучні клітини, опіоїдні пептиди, опіоїдні κ-рецептори, норбіналторфімін.

*N.A. Klimenko, V.A. Perin*

#### **ROLE OF OPIOID κ-RECEPTORS IN INFLAMMATORY FOCUS MAST CELL REACTION**

The morphofunctional state of peritoneal free mast cell (MC) and mesenteral fixed MC is studied on the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats with use of selective blocker of opioid κ-receptors norbinaltorphimine. It is shown that inhibitory action of opioid peptides on MC in norm and inflammation is particularly realized through opioid κ-receptors.

*Key words:* inflammation, mast cells, opioid peptides, opioid κ-receptors, norbinaltorphimine.

*Поступила 02.09.10*

УДК 616-001.36

*Ю.Я. Крюк, А.В. Махнева, С.Е. Золотухин, А.А. Баешко*

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И МОЗГА ПРИ ТЯЖЁЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И СОПУТСТВУЮЩЕМ ГИПОТИРЕОЗЕ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

В экспериментах на крысах моделировали мерказолиловый гипотиреоз и травму по Кеннону. Выделяли три степени тяжести гипотиреоза и три типа течения посттравматической реакции: нешоковый, шоковый несмертельный и шоковый смертельный. В крови и тканях коры головного мозга определяли показатели ПОЛ и АОС. В крови также выявляли концентрацию молекул средней массы. Показано, что при гипотиреозе, тяжёлой механической травме и сочетании гипотиреоза с травмой активируется свободнорадикальное окисление, нарушается равновесие между активностью ПОЛ и АОЗ. Оксидативный стресс менее выражен при изолированной патологии и при нешоковом типе посттравматической реакции и более выражен при сочетанной патологии и при шоковых типах. Проявления оксидативного стресса при тяжёлой механической травме, происходящие в центральных и периферических звеньях системы ПОЛ/АОЗ, выражены в равной мере. Гипотиреоз отягощает течение любого типа посттравматической реакции.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, тяжёлая механическая травма, шок, оксидативный стресс.

Стресс в повседневной жизни человека, с одной стороны, формирует повышенную устойчивость к постоянно меняющимся факторам окружающей среды, с другой, будучи чрезмерным по силе или слишком продолжительным, ведёт к нарушениям психического и физического здоровья [1, 2]. В механизмах развития стресс-реакции значительная роль принадлежит тиреоидным гормонам [3, 4]. Недостаток этих гормонов ведёт к нарушениям формирования ответной реакции на стрессовое воздействие, обуславливает расстройства окислительно-восстановительных процессов [2, 5]. Состояние свободнорадикальных процессов, особенно в головном мозге, при стрессе имеет важное значение для понимания механизмов поражения ЦНС и всех видов внутриклеточного обмена [4]. Особенно важным является изучение особенностей реализации эффекта прооксидантных факторов, проявляющихся в организме под воздействием механического поражения с последующим развитием посттравматической реакции [6, 7].

В настоящее время механизмы развития оксидативного стресса при шоковых и нешоковом типах течения посттравматической реакции, протекающих на фоне гипотиреоза, изучены недостаточно.

Целью исследования явилось изучение особенностей функционирования оксидантно-антиоксидантных систем мозга и крови при шоковых и нешоковом типах течения посттравматической реакции, протекающих на фоне гипотиреоза.

**Материал и методы.** Опыты выполнены на 210 белых беспородных крысах-самцах массой 250–280 г. Гипотиреоз у животных моделировали путём внутрижелудочного введения через специальный зонд фармакопейного тиреостатика мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение 8 недель [8]. При отработке модели гипотиреоза учтены морфологические изменения щитовидной железы и содержание ТТГ,  $T_4$  и  $T_3$  в крови в динамике моделируемого процесса (2, 4 и 8 недель). На основании указанных показателей выделен гипотиреоз лёгкой, средней и тяжёлой степени.

© Ю.Я. Крюк и др.

Тяжёлую механическую травму моделировали путём дозированного воздействия электромагнитным ударником силой  $250 \text{ Н/см}^2$  в количестве 50 ударов по обоим бёдрам [7, 9]. Индивидуальную реактивность организма в динамике посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного нами метода измерения кожно-гальванического рефлекса [9] посредством показателя  $K$  по формуле

$$K = \frac{R'_{\text{макс}} - R'_{\text{мин}} (\text{травма})}{R'_{\text{макс}} - R'_{\text{мин}} (\text{контроль})},$$

где  $R'_{\text{макс}}$  – величина электрического сопротивления кожи, измеряемого при напряжении 0,6 В;  $R'_{\text{мин}}$  – при напряжении 0,2 В.

Электрическое сопротивление снимали с помощью электродов-прищепок с передних лап крыс, числитель уравнения отражал изменения электрического сопротивления кожи, полученные в динамике посттравматической реакции, знаменатель – в контроле (до нанесения травмы). На основании дискретных значений показателя  $K$ , вычисляемых в течение 4 часов после травмы у животных, находящихся в иммобилизованном состоянии, строили графики. Определённый тип кривых указывал на принадлежность крыс к стандартным группам животных, у которых течение посттравматической реакции обозначалось как «шоковый смертельный тип», «шоковый не смертельный» и «нешоковый» [7, 9].

После типирования посттравматической реакции животных под лёгким тиопенталовым наркозом забивали декапитацией. Параметры оксидативного стресса определяли параллельно в тканях головного мозга и сыворотке крови крыс. Извлечение головного мозга проводили незамедлительно после декапитации на холоду (при  $+4^\circ \text{C}$ ). Выделяли кору головного мозга и взвешивали на торсионных весах ВЛ-500. После взвешивания ткань мозга гомогенизировали в изотоническом растворе NaCl, центрифугировали при  $+4^\circ \text{C}$  20 мин при ускорении 3000 g. Супернатант использовали для последующего определения показателей про- и антиоксидантной систем. Об интенсивности процессов ПОЛ *in vivo* судили по параллельному определению концентраций гидроперекисей липидов – диеновых конъюгат (ДК) и одного из вторичных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА). Содержание ДК исследовали по методике Z. Plascer в модификации [5] и выражали в условных единицах на мл (Е/мл), в гомогенатах мозга – в нмоль/г белка. Уро-

вень МДА определяли по его реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрическим методом [7] и в крови выражали в мкмоль/г белка, в гомогенатах мозга – в нмоль/мг белка. Уровень общего белка в крови и тканях определяли по O. Lowry [3]. Антиоксидантную активность неферментного компонента антиоксидантной системы  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ) устанавливали путём фотометрирования хромогенного комплексного соединения  $\text{Fe}^{2+}$ , образующегося при взаимодействии  $\alpha$ -ТФ с  $\text{FeCl}_3$  и ортофенотролином [5]. Содержание  $\alpha$ -ТФ в крови выражали в мкмоль/л, в гомогенате мозга – в нмоль/мг белка. Антиоксидантную активность, обусловленную наличием ферментативных систем обезвреживания перекисей и свободных радикалов, определяли по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД исследовали с помощью метода Fridovich [3] и выражали в крови и гомогенатах мозга в условных единицах (Е) на 1 мг белка. Активность каталазы в сыворотке крови и гомогенатах ткани мозга определяли спектрофотометрическим методом по окрашиванию комплекса, образуемого в реакции перекиси водорода с молибденом аммония [10]. За единицу активности каталазы в крови принимали мкат/л, в гомогенатах ткани – мкат/мг белка. Для изучения маркеров эндогенной интоксикации в сыворотке крови определяли молекулы средней массы (МСМ) по методу Н. Габриелян [1]. Уровень МСМ выражали в условных единицах на мл (Е/мл).

Полученные в результате исследования данные были статистически обработаны и проверены на соответствие законам нормального (Гаусовского) распределения. По всем биохимическим показателям данные у интактных животных были сопоставимы с данными [2, 4].

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследования изучали показатели ПОЛ и АОЗ в сыворотке крови и коре головного мозга при гипотиреозе разной степени. При лёгком гипотиреозе в сыворотке крови по сравнению с контролем (с интактными крысами) на 93 % увеличилась концентрация ДК ( $p < 0,05$ ). Концентрация МДА и активность антиоксидантных ферментов не изменялись. Несколько увеличился уровень МСМ. Такие изменения свидетельствовали о том, что в ответ на мерказолиловую ингибицию синтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе усиливались процессы свободнорадикального окис-

ления с накоплением в крови первичных продуктов ПОЛ – ДК. Показатели АОС при гипотиреозе лёгкой степени не изменялись ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о сохранности в этой системе механизма, эффективно подавляющего ПОЛ.

При гипотиреозе средней степени тяжести концентрация ДК увеличивалась в 5 раз ( $p < 0,05$ ), а концентрация МДА – на 44,2 % ( $p < 0,05$ ). Наряду с активацией оксидантной системы, обнаруживалось снижение активности СОД на 61,5 % ( $p < 0,05$ ), каталазы на 22 % ( $p < 0,05$ ). Концентрация жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -ТФ не изменялась ( $p < 0,05$ ). Уровень МСМ оставался повышенным, как при гипотиреозе лёгкой степени. Полученные данные свидетельствовали о том, что при гипотиреозе средней степени тяжести возникали более выраженные расстройства метаболизма, появлялась гиперлипเปอร์оксидация, которую должным образом не могла подавить АОС.

При гипотиреозе тяжёлой степени в 5,7 раза увеличивалась концентрация ДК ( $p < 0,05$ ), на 73 % – концентрация МДА ( $p < 0,05$ ), активность антиоксидантных ферментов уменьшалась: СОД на 69,2 % ( $p < 0,05$ ), каталазы на 33,2 % ( $p < 0,05$ ). Уменьшалась также концентрация  $\alpha$ -ТФ на 35,8 % ( $p < 0,05$ ). На 100 % увеличивался уровень МСМ ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствовали о том, что при гипотиреозе тяжёлой степени расстройства метаболизма усиливались ещё в большей степени, чем при среднетяжёлом гипотиреозе. На фоне расходования резервов АОС происходила вторичная активация ПОЛ. При этом рост показателей гиперлипเปอร์оксидации свидетельствовал о начале глубокого повреждения клеток и клеточном распаде (мембранодеструктивный эффект).

Изменения активности ПОЛ и АОЗ в мозге были выражены слабее, чем в сыворотке крови. Однако эти нарушения с увеличением тяжести гипотиреоза выравнивались и далее развивались параллельно.

На втором этапе изучали показатели ПОЛ и АОС в сыворотке крови и тканях мозга у животных при шоковом смертельном, шоковом несмертельном и нешоковом типах посттравматической реакции.

При нешоковом типе посттравматической реакции в сыворотке крови концентрация ДК увеличивалась на 95 % ( $p < 0,05$ ), МДА – в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). В ответ на гиперлипเปอร์оксидацию показатели АОС не увеличивались. Активность СОД снижа-

лась на 53,8 % ( $p < 0,05$ ),  $\alpha$ -ТФ – на 37,3 % ( $p < 0,05$ ). Активность каталазы не изменялась ( $p < 0,05$ ). Однако дисбаланс систем свободнорадикального окисления не приводил к повышению уровня МСМ ( $p < 0,05$ ).

При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции в сыворотке крови по сравнению с контролем концентрация ДК увеличивалась в 4,5 раза ( $p < 0,05$ ), МДА – в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Все показатели АОС снижались: СОД на 73 % ( $p < 0,05$ ), каталазы на 42,4 % ( $p < 0,05$ ),  $\alpha$ -ТФ на 39,3 % ( $p < 0,05$ ). Уровень МСМ повышался на 40,9 % ( $p < 0,05$ ). Полученные данные характеризовали дисбаланс систем свободнорадикального окисления и АОЗ, а также свидетельствовали о развитии эндотоксикоза. В целом они говорили о накоплении в организме продуктов свободнорадикального окисления, о снижении антиоксидантного потенциала, о развитии оксидативного стресса.

При шоковом смертельном типе посттравматической реакции в сыворотке крови концентрация ДК увеличивалась в 5,3 раза ( $p < 0,05$ ), МДА – в 3,4 раза ( $p < 0,05$ ). Показатели антиоксидантной активности крови снижались в большей степени, чем при шоковом несмертельном и нешоковом типах посттравматической реакции. В частности, активность СОД уменьшалась на 76,9 % ( $p < 0,05$ ), каталазы – на 47,7 % ( $p < 0,05$ ),  $\alpha$ -ТФ – на 46,4 % ( $p < 0,05$ ). Уровень МСМ возрастал на 59,1 % ( $p < 0,05$ ). Все показатели ПОЛ и АОЗ свидетельствовали о глубоком дисбалансе на уровне этих систем, а вместе с МСМ – о тяжёлой форме оксидативного стресса.

Изменения показателей ПОЛ и АОС в коре головного мозга при тяжёлой механической травме также свидетельствовали о нарушении регуляции свободнорадикального гомеостаза в организме. При нешоковом типе посттравматической реакции концентрация ДК в тканях мозга увеличивалась в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), МДА – в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень  $\alpha$ -ТФ уменьшался на 33 % ( $p < 0,05$ ). Активность СОД и каталазы не изменялась ( $p < 0,05$ ). Полученные данные указывали на активацию ПОЛ в организме и вместе с тем свидетельствовали о наличии резервов в АОС.

Большинство показателей ПОЛ и АОЗ при шоковом несмертельном типе посттравматической реакции были такими же, как и при нешоковом типе. Только уровни СОД и  $\alpha$ -ТФ снижались в большей мере: на

21,8 % ( $p < 0,05$ ) и 55,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Они отражали начавшуюся декомпенсацию в системе АОЗ.

При шоковом смертельном типе посттравматической реакции показатели ПОЛ ещё в большей степени увеличивались. Так, концентрация ДК возрастала в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), а МДА – в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ). Показатели активности СОД и  $\alpha$ -ТФ снижались на 33,2 и 55,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Изменения в показателях свободнорадикального гомеостаза при шоковом смертельном типе посттравматической реакции указывали на глубокий оксидативный стресс.

На третьем этапе исследования изучали показатели ПОЛ и АОЗ в сыворотке крови и тканях мозга у крыс с сопутствующим гипотиреозом и при разных типах течения посттравматической реакции (таблица).

При нешоковом типе посттравматической реакции показатели ПОЛ, АОЗ и эндотоксикоза, определяемые в сыворотке крови, изменялись в соответствии с изначально выраженной степенью тяжести гипотиреоза. Как и следовало ожидать, нарушения, связанные с оксидативным стрессом у животных с лёгким гипотиреозом, были выражены меньше, чем у животных, у которых развивался среднетяжёлый и тяжёлый гипотиреоз. В частности, уровень ДК при сопутствующем лёгком гипотиреозе был в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), при среднетяжёлом в 5,2 раза ( $p < 0,05$ ), а при тяжёлом в 6,2 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контроле. Концентрация МДА была выше, чем в контроле, в 1,9; 2,2 и 3,9 раза (везде  $p < 0,05$ ) соответственно тяжести гипотиреоза. Параллельно с ростом концентрации продуктов ПОЛ снижалась активность АОС: для СОД на 89 % ( $p < 0,05$ ) при лёгком гипотиреозе, на 85 % ( $p < 0,05$ ) при среднетяжёлом и на столько же ( $p < 0,05$ ) при тяжёлом гипотиреозе; для каталазы соответственно на 33, 45 и 47 % (везде  $p < 0,05$ ); для  $\alpha$ -ТФ соответственно на 45, 43 и 49 % (везде  $p < 0,05$ ). С тяжестью гипотиреоза также увеличивалась эндотоксемия.

При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции и сопутствующем гипотиреозе наблюдалось дальнейшее отягощение течения посттравматической реакции гипотиреозом. Концентрация ДК при лёгком гипотиреозе увеличивалась в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), при среднетяжёлом – в 5,6 раза ( $p < 0,05$ ), а при тяжёлом – в 6,2 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрация МДА увеличивалась соответственно в 2,1; 2,3 и 3,5 раза (везде  $p < 0,05$ ). Активность СОД, каталазы и уровень  $\alpha$ -ТФ

при гипотиреозе лёгкой степени снижались на 77, 40 и 49 % ( $p < 0,05$ ); при среднетяжёлом гипотиреозе – соответственно на 85, 45 и 52 % ( $p < 0,05$ ); при тяжёлом гипотиреозе – соответственно на 92, 53 и 53 % ( $p < 0,05$ ). Значения МСМ при лёгком гипотиреозе увеличивались на 13,6 % ( $p < 0,05$ ), при среднетяжёлом – на 50 % ( $p < 0,05$ ), а при тяжёлом – на 50 % ( $p < 0,05$ ).

При шоковом смертельном типе посттравматической реакции тяжесть гипотиреоза вносила ещё большие изменения в обменные процессы. Так, концентрация ДК при лёгком гипотиреозе была в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), при среднетяжёлом в 6,6 раза ( $p < 0,05$ ), а при тяжёлом в 6,9 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем у интактных крыс. Концентрация МДА при лёгком, среднетяжёлом и тяжёлом сопутствующем гипотиреозе увеличивалась соответственно в 2,3; 2,9 и 3,6 раза ( $p < 0,05$ ). Все показатели АОС снижались в среднем на 50–90 %. Уровень МСМ при лёгком гипотиреозе увеличился на 14 % ( $p < 0,05$ ), при среднетяжёлом – на 37 % ( $p < 0,05$ ), при тяжёлом – на 59 % ( $p < 0,05$ ).

В целом полученные данные характеризовали рост и накопление в организме продуктов свободнорадикального окисления, снижение резервов АОС, эндотоксемию, крайнюю степень выраженности оксидативного стресса. По сравнению с травмой, не сопровождающейся гипотиреозом, травма с сопутствующим гипотиреозом протекала в более тяжёлой форме.

Изменение показателей ПОЛ и АОС в тканях головного мозга (таблица) указывало на глубокие расстройства в названных системах. При нешоковом типе посттравматической реакции показатели ПОЛ и АОЗ изменялись в соответствии с выраженностью гипотиреоза. Они были минимальными при гипотиреозе лёгкой степени тяжести и максимальными при тяжёлом гипотиреозе. При шоковом несмертельном и шоковом смертельном типах посттравматической реакции также сохранялась отмеченная закономерность влияния тяжести гипотиреоза на показатели ПОЛ и АОЗ.

Полученные данные свидетельствуют об изменении ПОЛ и АОЗ в мозге параллельно с изменением в крови. Во всех звеньях этих систем развивались выраженные нарушения, обусловленные накоплением продуктов ПОЛ, снижением активности АОС и формированием тяжёлого оксидативного стресса. Его выраженность возрастала как с тяжестью течения посттравматической ре-

## Показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и эндогенной с травмой и сопутствующим

Тип посттравматической реакции	Степень тяжести гипотиреоза	ДК, Е/мл	МДА, мкмоль/г белка
<i>В сыворотке</i>			
Нешоковый	Лёгкая	3,84±0,22 <sup>1</sup>	10,30±0,86 <sup>1</sup>
	Средняя	8,87±0,24 <sup>1,2</sup>	11,80±0,89 <sup>1</sup>
	Тяжёлая	10,30±0,61 <sup>1,2</sup>	17,9±1,6 <sup>1,2,3</sup>
Шоковый несмертельный	Лёгкая	4,12±0,33 <sup>1,4</sup>	11,40±0,91 <sup>1,4</sup>
	Средняя	9,13±0,41 <sup>1,2,5</sup>	12,70±0,93 <sup>1,4</sup>
	Тяжёлая	10,20±0,49 <sup>1,2,5</sup>	18,8±1,5 <sup>1,2,3,5</sup>
Шоковый смертельный	Лёгкая	5,02±0,43 <sup>1,2,4,6,7</sup>	12,4±1,3 <sup>1,4,7</sup>
	Средняя	10,9±1,0 <sup>1,2,5</sup>	15,81±1,20 <sup>1,2</sup>
	Тяжёлая	11,30±0,81 <sup>1,2,3,5</sup>	19,3±1,4 <sup>1,2,3,5,6</sup>
Интактные	–	1,64±0,16	5,42±0,18
<i>В коре</i>			
Нешоковый	Лёгкая	98,7±3,9 <sup>1</sup>	0,47±0,04 <sup>1</sup>
	Средняя	110,3±10,5 <sup>1</sup>	0,49±0,02 <sup>1</sup>
	Тяжёлая	130,5±11,2 <sup>1,2</sup>	0,53±0,02 <sup>1</sup>
Шоковый несмертельный	Лёгкая	102,8±4,3 <sup>4</sup>	0,49±0,03 <sup>1</sup>
	Средняя	130,5±5,1 <sup>1,2,5</sup>	0,53±0,03 <sup>1</sup>
	Тяжёлая	139,3±11,4 <sup>1,2,3,5</sup>	0,61±0,03 <sup>1,2,3</sup>
Шоковый смертельный	Лёгкая	113,7±4,4 <sup>1,4,6,7</sup>	0,53±0,03 <sup>1</sup>
	Средняя	140,5±11,8 <sup>1,2,3,5</sup>	0,61±0,02 <sup>1,2,3</sup>
	Тяжёлая	150,2±11,1 <sup>1,2,3,5,6</sup>	0,69±0,04 <sup>1,2,3,5,6</sup>
Интактные	–	53,7±2,2	0,19±0,01

*Примечание.*  $p < 0,05$ ; <sup>1</sup> достоверно по сравнению с интактными животными; <sup>2</sup> по сравнению с животными с гипотиреозом средней степени тяжести и нешоковым типом ПТР; <sup>3</sup> по сравнению с лёгким гипотиреозом и шоковым несмертельным типом ПТР; <sup>4</sup> по сравнению с животными с тяжёлым гипотиреозом и шоковым несмертельным типом ПТР; <sup>5</sup> по сравнению с животными с тяжёлым гипотиреозом и шоковым несмертельным типом ПТР; <sup>6</sup> по сравнению с животными с тяжёлым гипотиреозом и шоковым несмертельным типом ПТР.

акции, так и с тяжестью сопутствующего гипотиреоза. Тяжесть течения посттравматической реакции утяжеляла гипотиреоз, и гипотиреоз утяжелял течение посттравматической реакции.

### Выводы

1. Гипотиреоз приводит к усилению процессов свободнорадикального окисления и накопления в организме сначала первичных продуктов ПОЛ – ДК, а затем и МДА. Активация АОС сначала сдерживает рост продуктов свободнорадикального окисления.

2. По мере прогрессирования гипотиреоза наблюдается смещение оксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону ПОЛ. Сдвиг этого равновесия происходит параллельно с развитием эндотоксикоза.

3. Изменения активности ПОЛ и АОЗ в мозге выражены слабее, чем в сыворотке крови. Однако эти нарушения с увеличением тяжести гипотиреоза выравниваются и далее развиваются параллельно. Наиболее слабым звеном в патогенезе оксидативного стресса является антиоксидантная система.

4. Активация свободнорадикального окисления при тяжёлой механической травме выражена сильнее, чем при гипотиреозе. Так же как и при гипотиреозе, при тяжёлой механической травме с увеличением тяжести состояния нарушается баланс в оксидантно-антиоксидантном равновесии. Он менее выражен при нешоковом типе посттравматической реакции, в большей степени – при шоковом несмертельном типе и в максимальной степени – при шоковом

интоксикации в сыворотке крови и коре головного мозга интактных крыс и крыс гипотиреозом ( $n=10$ ;  $M \pm t$ )

СОД, Е/мг белка	Каталаза, мкат/л	$\alpha$ -ТФ, мкмоль/л	МСМ, Е/мл
<i>крови</i>			
0,040 $\pm$ 0,003 <sup>1</sup>	20,4 $\pm$ 2,1 <sup>1</sup>	1,86 $\pm$ 0,15 <sup>1</sup>	0,257 $\pm$ 0,020 <sup>1</sup>
0,020 $\pm$ 0,002 <sup>1</sup>	16,8 $\pm$ 1,8 <sup>1</sup>	1,91 $\pm$ 0,16 <sup>1</sup>	0,28 $\pm$ 0,03 <sup>1</sup>
0,020 $\pm$ 0,002 <sup>1,2</sup>	16,00 $\pm$ 0,95 <sup>1,2</sup>	1,62 $\pm$ 0,13 <sup>1</sup>	0,32 $\pm$ 0,03 <sup>1</sup>
0,030 $\pm$ 0,002 <sup>1</sup>	18,2 $\pm$ 2,1 <sup>1</sup>	1,74 $\pm$ 0,15 <sup>1</sup>	0,25 $\pm$ 0,02 <sup>1</sup>
0,020 $\pm$ 0,002 <sup>1,2</sup>	16,8 $\pm$ 1,5 <sup>1</sup>	1,63 $\pm$ 0,14 <sup>1</sup>	0,31 $\pm$ 0,03 <sup>1,2</sup>
0,011 $\pm$ 0,001 <sup>1,2,3,4</sup>	14,3 $\pm$ 1,0 <sup>1,2,5</sup>	1,58 $\pm$ 0,12 <sup>1</sup>	0,33 $\pm$ 0,03 <sup>1,2,5</sup>
0,030 $\pm$ 0,002 <sup>1,7</sup>	15,3 $\pm$ 1,3 <sup>1</sup>	1,50 $\pm$ 0,14 <sup>1,3</sup>	0,25 $\pm$ 0,02 <sup>1</sup>
0,020 $\pm$ 0,001 <sup>1,2</sup>	13,2 $\pm$ 1,2 <sup>1,2,5</sup>	1,38 $\pm$ 0,12 <sup>1,2,3,5</sup>	0,30 $\pm$ 0,03 <sup>1</sup>
0,010 $\pm$ 0,001 <sup>1,2,3,4,5</sup>	12,0 $\pm$ 0,9 <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	1,27 $\pm$ 0,13 <sup>1,2,3,4,5</sup>	0,35 $\pm$ 0,03 <sup>1,2,5</sup>
0,13 $\pm$ 0,02	30,4 $\pm$ 2,3	3,38 $\pm$ 0,35	0,22 $\pm$ 0,01
<i>головного мозга</i>			
2,25 $\pm$ 0,16	1,65 $\pm$ 0,06	0,72 $\pm$ 0,06 <sup>1</sup>	
1,33 $\pm$ 0,04 <sup>1,2</sup>	1,42 $\pm$ 0,09 <sup>1</sup>	0,67 $\pm$ 0,05 <sup>1</sup>	
1,22 $\pm$ 0,03 <sup>1,2</sup>	1,50 $\pm$ 0,10	0,59 $\pm$ 0,04 <sup>1,2</sup>	
2,01 $\pm$ 0,13 <sup>3,4</sup>	1,38 $\pm$ 1,09 <sup>1</sup>	0,63 $\pm$ 0,03 <sup>1</sup>	
1,14 $\pm$ 0,12 <sup>1,2,5</sup>	1,20 $\pm$ 0,09 <sup>1,2</sup>	0,51 $\pm$ 0,03 <sup>1,2,3</sup>	
0,93 $\pm$ 0,23 <sup>1,2,3,5</sup>	1,47 $\pm$ 0,11	0,47 $\pm$ 0,03 <sup>1,2,3</sup>	
1,73 $\pm$ 0,15 <sup>2,7</sup>	1,29 $\pm$ 0,12 <sup>1,2</sup>	0,38 $\pm$ 0,02 <sup>1,2,3</sup>	
0,92 $\pm$ 0,09 <sup>1,2,3,5</sup>	1,15 $\pm$ 0,12 <sup>1,2</sup>	0,30 $\pm$ 0,02 <sup>1,2,3,4,5,6</sup>	
0,82 $\pm$ 0,07 <sup>1,2,3,4,5,6</sup>	1,01 $\pm$ 0,11 <sup>1,2,3,4,7</sup>	0,23 $\pm$ 0,02 <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	
2,11 $\pm$ 0,15	1,81 $\pm$ 0,13	1,09 $\pm$ 0,04	

с животными с лёгким гипотиреозом и нешоковым типом посттравматической реакции (ПТР); <sup>4</sup> по сравнению с животными с тяжёлым гипотиреозом и нешоковым типом ПТР; <sup>5</sup> по сравнению с животными с гипотиреозом средней степени тяжести и шоковым несмертельным типом ПТР; <sup>7</sup> по сравнению

смертельном типе. В направлении от нешокового типа до шокового смертельного типа посттравматической реакции нарастает эндотоксемия.

5. Проявления оксидативного стресса при тяжёлой механической травме, происходящие в мозге и крови, выражены в равной мере.

### Литература

1. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия / В. Дж. Маршалл; пер. с англ. – М.–СПб.: Бинот–Невский диалект, 2002. – 348 с.
2. Тигранян Р. А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях / Р. А. Тигранян. – М.: Наука, 1990. – 288 с.
3. Руководство по клинической и лабораторной диагностике / под ред. М. А. Базаровой, А. И. Воробьевой. – К., 1996. – 450 с.
4. Динамика морфологических изменений, показателей антиоксидантной защиты и активности процессов перекисного окисления липидов при экспериментальном гипотиреозе / Д. И. Ша-

6. Гипотиреоз отягощает течение любого типа посттравматической реакции. Он усиливает реализацию прооксидантного эффекта. Увеличение тяжести нарушений центральной регуляции ПОЛ/АОЗ уменьшает способность организма к осуществлению его адаптивных, защитных и компенсаторных реакций.

кенов, Г.И. Яковенко, А.Д. Шакинов, П.В. Шпис // Вестн. Южно-Казахст. мед. акад. – Шымкент. – 2005. – № 3. – С. 74–76.

5. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей / В.В. Долгов, В.Т. Морозова, Р.Л. Марцишевская и др. – М.: Медицина, 1995. – 211 с.

6. *Ельский В.Н.* Патологическая физиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, А.М. Кардаш, Г.А. Городник; под ред. В.И. Черный. – Донецк, 2004. – 200 с.

7. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин и др. – Донецк: Либидь, 2002. – 360 с.

8. *Манюк Е.С.* Моделирование гипо- и гипертиреоза в эксперименте / Е.С. Манюк, В.Г. Изатулин // Актуальные проблемы медицинской биологии: Сб. научн. работ. – Новосибирск, 2002. – С. 41–42.

9. *Золотухин С.Є.* Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу та обґрунтування ефективної терапії) / С.Є. Золотухин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Одеса, 2000. – 36 с.

10. *Королюк М.А.* Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, А.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 16–19.

**Ю.Я. Крюк, А.В. Махнева, С.Є. Золотухин, О.А. Баешко**

#### **ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ І МОЗКУ ПРИ ТЯЖКІЙ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ І СУПУТНЬОМУ ГІПОТИРЕОЗІ**

В експериментах на щурах моделювали мерказоліловий гіпотиреоз і травму за Кенноном. Виділяли три ступеня тяжкості гіпотиреозу і три типи перебігу посттравматичної реакції: нешоковий, шоковий не смертельний і шоковий смертельний. У крові і тканинах кори головного мозку визначали показники ПОЛ і АОС. У крові також виявляли концентрацію молекул середньої маси. Показано, що при гіпотиреозі, тяжкій механічній травмі і при поєднанні гіпотиреозу з травмою активується вільнорадикальне окиснення, порушується рівновага між активністю ПОЛ і АОС. Оксидативний стрес менш виражений при ізольованій патології і при нешоковому типі посттравматичної реакції і більш виражений при поєднаній патології і при шокових типах. Прояви оксидативного стресу при тяжкій механічній травмі, що відбуваються в центральних і периферичних ланках системи ПОЛ/АОС, виражені в рівній мірі. Гіпотиреоз обтяжує перебіг будь-якого типу посттравматичної реакції.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, тяжка механічна травма, шок, оксидативний стрес.

**Yu.Ya. Kriuk, A.V. Mahneva, S.Y. Zolotukhin, A.A. Baeshko**

#### **CHANGE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLOOD AND BRAIN AT HEAVY MECHANICAL TRAUMA AND CONCOMITANT HYPOTHYROIDISM**

In experiments on rats simulated of merkazolil hypothyroidism and trauma of Kennon. We isolated three degrees of severity of hypothyroidism and three types of a posttraumatic reaction: nonshock, shock nonlethal and lethal shock. In the blood and tissues of the cerebral cortex was determined LPO and AOS. In the blood also revealed the concentration of MMM. The study shows that in hypothyroidism, heavy mechanical trauma and the combination of hypothyroidism with trauma activated free-radical oxidation disturbed the balance between the activity of LPO and AOS. Oxidative stress is less pronounced in isolated pathology and nonshock type of post-traumatic reactions and more pronounced when combined pathology and types of shock. Manifestations of oxidative stress at heavy mechanical trauma occurring in the central and peripheral levels of LPO/AOS, are expressed in equal measure. Hypothyroidism aggravates the course of any type of post-traumatic reactions.

**Key words:** hypothyroidism, heavy mechanical trauma, shock, oxidative stress.

Поступила 21.06.10

УДК 616.092-9

*С.Б. Павлов, А.Н. Велигоцкий, А.В. Гончарова, О.Б. Литвинова,  
Л.В. Черных, Т.А. Блажко, Л.Т. Бойко*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННОЙ ИНТРАГАСТРАЛЬНЫМ И ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Приведены данные об изменениях показателей состояния соединительной ткани у крыс с экспериментальным фиброзом печени, вызванным интрагастральным и интраперитонеальным введением тетрахлорметана. При интраперитонеальном способе моделирования фиброза печени повреждение имеет более локализованный характер.

**Ключевые слова:** соединительная ткань, экспериментальный фиброз, оксипролин.

В результате воздействия различных повреждающих факторов или воспалительных процессов часто происходит чрезмерное накопление внеклеточных матриксных протеинов, в частности коллагена, что приводит к фиброзированию паренхиматозных органов. Фиброз печени, например, имеет следствием цирроз, печёночную недостаточность и портальную гипертензию. В лабораторной оценке патогенеза хронизации и прогрессирования таких заболеваний важно определить изменения параметров метаболизма системы соединительной ткани. Маркерами состояния соединительной ткани являются содержание в крови свободного и белковосвязанного оксипролина [1].

Целью данной работы было исследование особенностей состояния соединительной ткани у крыс с экспериментальной патологией печени, вызванной интрагастральным и интраперитонеальным введением тетрахлорметана ( $CCl_4$ ).

**Материал и методы.** Исследование проводилось на двух опытных и одной контрольной группах белых крыс-самцов в возрасте 6 месяцев массой (210±30) г в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными I Национальным

конгрессом по биоэтике (г. Киев, 2001) [2]. Группу животных с интрагастральным введением составили 6 крыс, с интраперитонеальным – 6, контрольную – 5 интактных крыс. Экспериментальный фиброз печени моделировали путём интрагастрального введения 40% -ного масляного раствора  $CCl_4$  из расчёта 0,3 мл на 100 г массы тела животного дважды в неделю в течение двух месяцев [3]. При интраперитонеальном способе моделирования экспериментального фиброза печени инъекции производили один раз в неделю. При интраперитонеальном способе введения  $CCl_4$  исследуемые периоды были сдвинуты на более позднее время – через 2 и 2,5 месяца после начала эксперимента.

Суммарный, свободный и связанный оксипролин в моче определяли по методике П.Н. Шараева [4]. Статистическую обработку результатов исследований проводили непараметрическим методом с помощью U-критерия Манна–Уитни [5].

**Результаты.** Исследование уровня оксипролина у крыс, получавших  $CCl_4$  интрагастрально, показало, что изменения содержания суммарного оксипролина зависят от изменений содержания белково-связанного оксипролина. Через 4 недели после начала эксперимента концентрация суммарного и белково-связанного оксипролина снизилась в сравнении с контрольным уровнем ( $p < 0,05$ ). Через 5 недель эти показатели уже не отли-

© С.Б. Павлов и др.

чались от контрольного уровня, а спустя 8 недель они увеличились по сравнению с исходными ( $p < 0,05$ ), рис. 1, *а*.

У животных, получавших  $CCl_4$  интраперитонеально (рис. 1, *б*), изменения уровней суммарного оксипролина также зависели от изменений уровня белково-связанного оксипролина. В исследуемый период через 2 месяца после начала эксперимента содержание суммарного и белково-связанного оксипролина повысилось в сравнении с контрольным уровнем ( $p < 0,05$ ). Через 2,5 месяца этот параметр снова вернулся к исходному уровню (рис. 2).

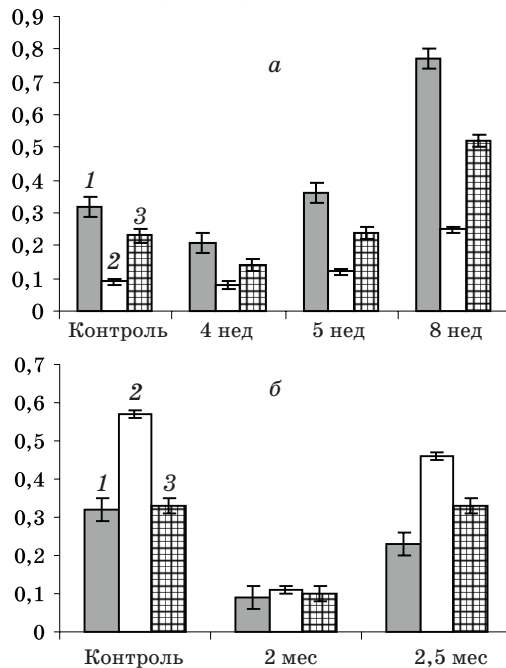


Рис. 1. Динамика изменения уровня оксипролина у крыс с экспериментальным фиброзом печени, индуцированным интрагастральным (*а*) и интраперитонеальным (*б*) введением  $CCl_4$ : 1 – суммарный ОП, 2 – свободный; 3 – связанный

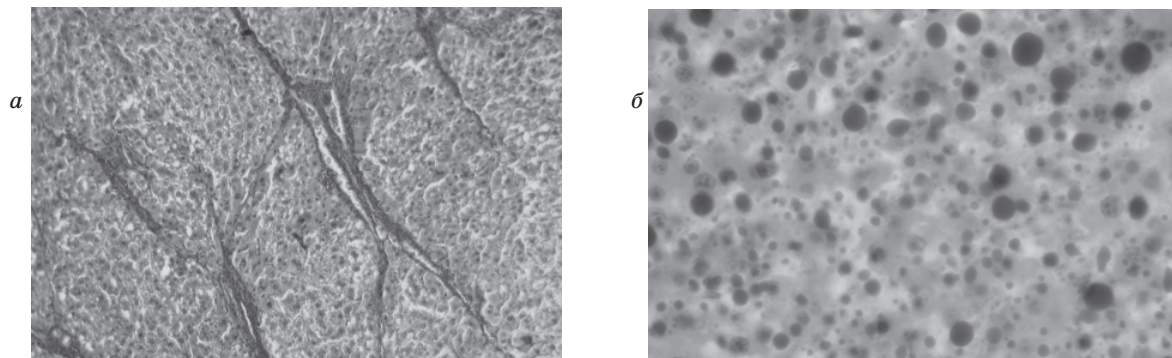


Рис. 2. Фрагменты печени крысы:

*а* – ложные дольки разделены полосами соединительной ткани. Деструкция и некроз гепатоцитов. Окрашивание по ван Гизон. Ок.10, об. 10; *б* – жировая дистрофия. Диффузное распределение жировых включений в паренхиме печени. Окрашивание суданом III и гематоксилином. Ок.10, об. 40

Развитие фиброза было подтверждено морфологическими исследованиями печени. Процессы деструктивных и дистрофических изменений печени и последующей фибротизации протекали более быстро, выражено и охватывали весь орган у крыс с интрагастральным введением  $CCl_4$ . При микроскопическом анализе образцов из печени выявлено нарушение citoархитектоники органа. Радиальное расположение печёночных трабекул не прослеживалось. Ложные дольки, отделённые друг от друга соединительнотканнми септами различной ширины, состояли из гепатоцитов с деструктивными изменениями – разрушенной и вакуолизированной цитоплазмой, пикнотичными ядрами (рис. 2, *а*). Отмечались участки некроза гепатоцитов и образование детрита печёночных долек. При окрашивании замороженных срезов суданом III определялось прогрессирование жировой дистрофии гепатоцитов, распространяющейся на всю паренхиму печени (рис. 2, *б*).

При интраперитонеальном введении  $CCl_4$  в печени экспериментальных крыс наибольшее структурное поражение претерпели печёночные дольки, расположенные по периферии, вблизи соединительнотканной капсулы. Здесь отмечают нарушения радиального рисунка печёночных трабекул и участки некроза, гепатоциты с вакуолизированной, грубозернистой цитоплазмой, пикнотичными ядрами. Формирование слоёв соединительной ткани и жировая дистрофия гепатоцитов наблюдались вдоль портальных трактов (рис. 3, *а* и *б*).

В центральных участках органа сохранялись радиально расположенные печёночные трабекулы. Отмечались гепатоциты с признаками гипертрофии, которые имели увеличенные размеры и крупные ядра, а

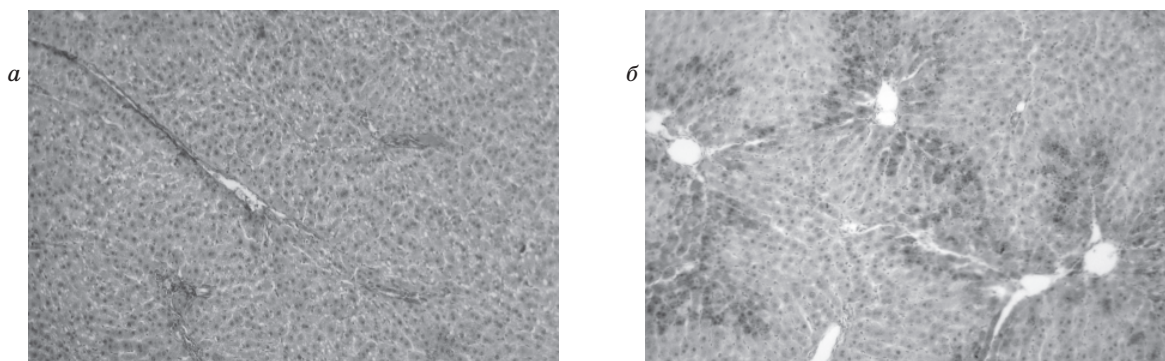


Рис. 3. Фрагменты печени крысы:

*а* – формирование соединительной ткани вдоль порталных трактов. Окрашивание по ван Гизон;  
*б* – распределение жировых капель в гепатоцитах вдоль порталных трактов.  
 Окрашивание суданом III и гематоксилином. Ок.10, об. 10

также двуядерные гепатоциты, что свидетельствует о возможном сохранении достаточной для жизнедеятельности животного функции печени.

При обоих способах введения  $CCl_4$  в соединительной ткани печени располагались фибробласты с крупными базофильными ядрами и развитой цитоплазмой, а также участки пролиферации фибробластов, что свидетельствует о функциональной активности клеток и выраженном процессе фибротизации.

**Обсуждение результатов.** Уровень белково-связанного оксипролина отражает активность пролиферативных процессов в соединительнотканной строме органов [6], поэтому возможно, что при интрагастральном способе введения через 8 недель процессы синтеза коллагена преобладали над процессами его распада. Это подтверждается и отсутствием изменений уровня свободного оксипролина [7]. Вероятно, изменения уровня оксипролина при интраперитонеальном введении объясняются преобладанием через 2 месяца коллагеносинтетических процессов, о чём свидетельствовало увеличение содержания в крови белково-связанного оксипролина. А через 2,5 месяца процессы синтеза и деградации фиброзных

волокон у данной группы животных, видимо, уже вновь оказались сбалансированными, поскольку уровень связанного оксипролина вернулся к исходному.

У крыс при экспериментальном фиброзе печени изменения уровней суммарного оксипролина зависят от изменений уровня белково-связанного оксипролина. При интрагастральном введении  $CCl_4$  уровни суммарного и белково-связанного оксипролина к концу исследуемого периода повышаются, что связано с фибротизацией печени. Данный процесс обуславливает изменения содержания суммарного и белково-связанного оксипролина и при интраперитонеальном введении  $CCl_4$ : его уровень при данном способе введения повышается через 2 месяца, а снижается через 2,5 месяца.

#### Выводы

При интраперитонеальном способе моделирования фиброза печени повреждение имеет более локализованный характер и функции органа сохраняются. Полученные результаты исследования изменений состояния соединительной ткани на модели нарушений соединительной ткани печени могут быть использованы в дальнейшем для усовершенствования критериев неинвазивной диагностики заболеваний печени.

#### Литература

1. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной инфекцией / А.М. Ожегов, Е.Г. Мансурова, П.Н. Шараев и др. // Педиатрия. – 2001. – № 6. – С. 33–35.
2. Общие этические принципы экспериментов на животных: Материалы I Национального конгресса по биоэтике. – К.: НАНУ, 2001. – 16 с.
3. Hepatic  $^{31}P$  MRS in rat models of chronic liver disease: assessing the extent and progression of disease / R. Corbin, I.R. Buist, J. Peeling et al. // Gut. – 2003. – V. 52. – P. 1046–1053.
4. Определение свободного и связанного оксипролина в моче / П.Н. Шараев, Е.А. Ботникова, В.М. Иванова и др. // Лаб. дело. – 1990. – № 12. – С. 23–25.

5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.
6. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков / В.И. Мазуров. – М., 1974. – 220 с.
7. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей: учеб. пособие / В.В. Долгов, И.П. Ермакова. – М.: РМАПО, 1998. – 64 с.

*С.Б. Павлов, О.М. Велигоцкий, А.В. Гончарова, О.Б. Литвинова, Л.В. Черних, Т.О. Блашко, Л.Т. Войко*

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ, ВИКЛИКАНОЇ ІНТРАГАСТРАЛЬНИМ І ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНУ**

Наведено дані про зміни показників стану сполучної тканини у щурів з експериментальним фіброзом печінки, викликаним інтрагастральним і інтраперитонеальним введенням тетрахлорметану. При інтраперитонеальному способі моделювання фіброзу печінки пошкодження має більш локалізований характер.

*Ключові слова: сполучна тканина, експериментальний фіброз, оксипролін.*

*S.B. Pavlov, A.N. Veligotskiy, A.V. Goncharova, O.B. Litvinova, L.V.Chernykh, T.A. Blazhko, L.T. Voiko*

**MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF CONNECTIVE TISSUE STATE IN A RAT MODEL OF LIVER INJURY INDUCED BY INTRAGASTRAL AND INTRAPERITONEAL CARBON TETRACHLORIDE ADMINISTRATION**

The data about changes of state of connective tissue in a rat model of liver fibrosis induced by intragastral and intraperitoneally carbon tetrachloride administration are presented. Liver damage is more localized when intraperitoneal method of hepatic fibrosis simulation is used.

*Key words: connective tissue, experimental fibrosis, oxyproline.*

*Поступила 18.06.10*

УДК 616.36-091.8-053.1/.31-02:618.3-06:616.379-008.64

*Е.С. Проценко*

## МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦИТОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

Изучены морфофункциональные изменения печени плодов и новорождённых от матерей с сахарным диабетом. Установлено, что степень выраженности морфологических изменений печени новорождённых зависит от тяжести СД матери. По мере нарастания степени тяжести СД в печени развиваются некробиоз, жировая дистрофия и склеротические изменения. Максимальное напряжение адаптационно-приспособительных реакций отмечается в печени новорождённых от матерей с СД средней степени тяжести, тогда как при СД тяжёлой степени они истощены.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, изменения печени, гепатоциты.

Метаболические нарушения у беременных женщин с сахарным диабетом (СД) негативно влияют как на материнский организм, так и на растущий плод [1–3]. Сопутствующие СД осложнения, особенно ангиопатии, нефропатии, преэклампсия, приводят к развитию диабетической фетопатии и хронической гипоксии плода, высокой заболеваемости и смертности новорождённых [1, 4]. Адаптационные возможности новорождённых зависят от морфофункциональной зрелости разных органов и систем, включая печень [5].

Печень в защитно-приспособительных реакциях определяет развитие ферментативных систем и их активность в первые дни жизни [6, 7]. Печень играет важную роль в становлении обменных процессов и приспособительных реакций в раннем неонатальном периоде, поэтому изучение её морфофункционального состояния необходимо для дальнейшей разработки лечебно-профилактических мер [4, 7].

Известно о неблагоприятном влиянии СД матери на формирование сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем плода [8–11]. Данные о морфологических изменениях печени плодов и новорождённых при СД матери немногочисленны и разноречивы.

Целью настоящего исследования явилось изучение количественных и качественных особенностей гепатоцитов плодов и новорождённых от матерей с СД.

**Материал и методы.** Объектом исследования служила печень плодов и новорождённых детей от матерей, беременность которых протекала на фоне СД. В зависимости от степени тяжести материнского СД весь исследуемый материал был разделён на следующие группы: D<sub>1</sub> – новорождённые от матерей с СД лёгкой степени тяжести (19 случаев), D<sub>2</sub> – средней степени тяжести (23 случая) и D<sub>3</sub> – тяжёлой степени (26 случаев). Причинами смерти плодов исследуемых групп явились острые нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения, тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Новорождённые погибали от ишемически-гипоксического поражения ЦНС. Группу контроля (К) составили новорождённые, выношенные в условиях физиологически протекавшей беременности и погибшие от тех же причин, что и в исследуемых группах (22 случая).

Для морфологического исследования из печени вырезали кусочки из трёх зон, которые фиксировали в 10% -ном растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергали стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96% -ный спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливали парафином. Из приготовленных таким образом блоков делали серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Для гистологического исследования срезы окрашивали гематоксилином и эозином,

© *Е.С. Проценко.*

пикрофуксином по методу ван Гизон и методу Маллори и для гистохимического – использовали ШИК-реакцию.

Морфометрические исследования проводили на микроскопе «Olympus DR-Soft» (Япония). Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного, альтернативного и корреляционного анализов. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия ( $n_1 + n_2 - 2$ ), разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В печени новорождённых группы контроля гистоархитектоника сохранена, балочно-радиарное строение прослеживается чётко. В центральных венах отмечается умеренное полнокровие, синусоиды неравномерно расширены. Гепатоциты с эозинофильной зернистой цитоплазмой и округлым базофильным ядром. Показатель оптической плотности ШИК-положительного вещества в цитоплазме гепатоцитов составил  $(0,061 \pm 0,008)$  усл. ед. опт. пл., ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) гепатоцитов –  $0,61 \pm 0,2$ . Морфометрические показатели гепатоцитов новорождённых группы контроля представлены в таблице.

*Морфометрические показатели гепатоцитов плодов и новорождённых от матерей с сахарным диабетом и группы контроля ( $M \pm m$ )*

Показатель	Группы сравнения			
	K	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Диаметр ядра, мкм	$7,12 \pm 0,06$	$6,42 \pm 0,05^*$	$5,82 \pm 0,11^{*\wedge}$	$8,41 \pm 0,18^{*\wedge\#}$
Объём ядра, мкм <sup>3</sup>	$103,15 \pm 4,81$	$93,00 \pm 4,01^*$	$84,31 \pm 3,96^{*\wedge}$	$107,73 \pm 5,36^{*\wedge\#}$
Диаметр клетки, мкм	$21,10 \pm 0,03$	$22,60 \pm 0,03^*$	$25,60 \pm 0,13^{*\wedge}$	$13,30 \pm 0,14^{*\wedge\#}$
Объём клетки, мкм <sup>3</sup>	$167,11 \pm 8,44$	$178,98 \pm 8,03$	$202,74 \pm 10,03^{*\wedge}$	$114,83 \pm 5,48^{*\wedge\#}$
Объём цитоплазмы, мкм <sup>3</sup>	$63,66 \pm 2,32$	$85,98 \pm 3,29^*$	$118,43 \pm 6,08^{*\wedge}$	$17,10 \pm 2,92^{*\wedge\#}$

*Примечание.*  $p < 0,05$ ; \* по сравнению с группой контроля; ^ по сравнению с группой D<sub>1</sub>; # по сравнению с группой D<sub>2</sub>.

В печени плодов и новорождённых группы D<sub>1</sub> существенных морфологических отличий от группы контроля не обнаруживается, однако венозное полнокровие центральных вен и синусоидов более выражено. Показатель оптической плотности ШИК-положительного вещества в цитоплазме гепатоцитов составил  $(0,042 \pm 0,002)$  усл. ед. опт. пл., что достоверно ниже аналогичного показателя группы контроля и указывает на некоторое обеднение гликогеном гепатоцитов (таблица). Как видно из таблицы, в гепатоцитах плодов и новорождённых группы D<sub>1</sub> достоверно увеличены все морфометриче-

ские параметры, кроме диаметра и объёма ядер, что свидетельствует об укрупнении клеток за счёт цитоплазмы и активации их функций и указывает на усиление их морфофункциональной активности [10, 11]. ЯЦИ гепатоцитов составил  $0,51 \pm 0,1$ , что достоверно ниже аналогичного показателя группы контроля. Последнее обусловлено уменьшением объёма ядра и увеличением объёма цитоплазмы.

В печени плодов и новорождённых группы D<sub>2</sub> отмечается нарушение гистоархитектоники в виде неравномерной дисконформации балочно-радиарного строения, мелкоочаговых кровоизлияний. В центральных отделах гепатоциты зачастую в состоянии белковой дистрофии, а перипортально в гепатоцитах обнаруживаются жировые вакуоли в виде оптических пустот при окраске гематоксилином и эозином, что свидетельствует об усилении липолиза при гипергликемии [8]. Показатель оптической плотности ШИК-положительного вещества в цитоплазме гепатоцитов составил  $(0,008 \pm 0,001)$  усл. ед. опт. пл., что достоверно ниже аналогичных показателей группы контроля и группы D<sub>1</sub> и указывает на прогрессирующее обеднение гликогеном гепатоцитов (таблица). Как

видно из таблицы, в гепатоцитах плодов и новорождённых группы D<sub>2</sub> по сравнению как с контрольной группой, так и с группой D<sub>1</sub> достоверно увеличены все морфометрические параметры, кроме диаметра и объёма ядер, что говорит о дальнейшем укрупнении клеток за счёт цитоплазмы и активации их функций. ЯЦИ составил  $0,41 \pm 0,009$ , что достоверно ниже аналогичных показателей группы контроля и группы D<sub>1</sub> также за счёт уменьшения объёма ядра и увеличения объёма цитоплазмы.

Обнаруженные изменения являются отображением распространённой адаптив-

ной реакции при осложнённой беременности [12, 13].

В печени плодов и новорождённых группы D<sub>3</sub> отмечается нарушение гистоархитектоники в виде дисконкомплексации балок и разрастания портальной стромы. Гепатоциты пикнотичные, с пенистой эозинофильной цитоплазмой и набухшими гипохромными ядрами. Значительно увеличено количество гепатоцитов с крупными жировыми вакуолями в виде оптических пустот при окраске гематоксилином и эозином. Показатель оптической плотности ШИК-позитивного вещества в цитоплазме гепатоцитов резко снижен и составил (0,003±0,001) усл. ед. опт. пл., что достоверно ниже аналогичных показателей группы контроля и групп D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub>. Обнаруженные изменения указывают на прогрессирующее обеднение гликогеном вплоть до его исчезновения в гепатоцитах, причём уровень обеднения гликогеном гепатоцитов прямо пропорционален степени тяжести СД у матери, что согласуется с данными [4, 5, 10].

Как видно из таблицы, в гепатоцитах плодов и новорождённых группы D<sub>3</sub> по сравнению как с контрольной группой, так и с группами D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> достоверно снижены все морфометрические параметры, кроме диаметра и объёма ядер, что указывает на истощение морфофункциональной активности гепатоцитов и резком угнетении их функций. ЯЦИ достоверно выше (0,86±0,011) аналогичных показателей группы контроля и групп D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> за счёт уменьшения объёма цитоплазмы и увеличения объёма ядра.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что по мере нарастания степени тяжести СД матери прогрессивно снижается количество гликогена в гепатоцитах плода. Согласно [1, 5], это может быть обу-

словлено фетальной гипергликемией и гиперинсулинемией, что приводит к снижению гликогенсинтетической функции печени, которое морфологически проявляется обеднением гепатоцитов гликогеном, а также истощением морфофункциональной активности последних, вплоть до резкого угнетения при тяжёлой степени СД.

#### Выводы

1. Проведённое морфологическое и морфометрическое исследование показало, что сахарный диабет беременных оказывает неблагоприятное влияние на морфологическое состояние паренхимы печени плодов, вызывая развитие некробиотических процессов, жировой дистрофии и склеротических изменений.

2. Морфофункциональная активность гепатоцитов плодов и новорождённых увеличивается при сахарном диабете матери лёгкой и средней степени тяжести и резко снижается при тяжёлой.

3. Нарушения метаболизма гликогена в гепатоцитах плодов и новорождённых находятся в обратной положительной взаимосвязи со степенью тяжести сахарного диабета. Чем тяжелее протекает сахарный диабет матери, тем значительно истощаются запасы гликогена в печени плода.

4. Максимальное напряжение адаптационно-приспособительных реакций отмечается в печени плодов и новорождённых от матерей с сахарным диабетом средней степени тяжести, тогда как при сахарном диабете тяжёлой степени они истощены.

Перспективным является изучение морфофункциональных изменений гепатоцитов плодов и новорождённых от матерей с сахарным диабетом различной степени тяжести.

#### Литература

1. Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет типа 1 и беременность / Н.Ю. Арбатская, И.Ю. Демидова // Consilium Medicum: Журн. доказат. медицины для практикующих врачей. – 2003. – Т. 5, № 9. – С. 494–500.
2. Беременность у больных сахарным диабетом: всеукраинский мониторинг течения и исходов / В.И. Медведь, Т.В. Авраменко, Е.Н. Шкабаровская и др. // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2006. – № 3. – С. 89–94.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Consilium Medicum: Журн. доказат. медицины для практикующих врачей. – 2009. – Т. 11, № 12. – С. 5–8.
4. Федорова М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.
5. Иваников И.О. Общая гепатология / И.О. Иваников, В.Е. Сюткин, В.М. Говорун. – М., 2002. – 111 с.
6. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, 1998.

7. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ю.Э. Доброхотова, А.П. Милованов, Л.Х. Хейдар, М.В. Юшина // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5. – С. 37–42.
8. Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age / F.S.E. Ahlsson, B. Diderholm, U. Ewald, J. Gustafsson // Pediatrics. – 2007. – V. 120. – P. 958–965.
9. Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes / P.M. Catalano, A. Thomas, L. Huston-Presley, S.B. Amini // Diabetes care. – 2007 July. – V. 30, Suppl. 2. – P. S156–S160.
10. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study / M. Macintosh, K.M. Fleming, J.A. Bailey et al. // BMJ. – 2006 June. – V. 333. – P. 1–6.
11. Полякова Е.В. Морфологические особенности панкреатических островков плодов и новорожденных от матерей с железodefицитной анемией / Е.В. Полякова // Патология. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 78–81.
12. Губина-Вакулик Г.И. Влияние соматометрических показателей при рождении на некоторые соматометрические и функциональные особенности 9-летних детей / Г.И. Губина-Вакулик, Т.В. Горбач, И.В. Яковцова // Матер. IV Междунар. конгресса по интегративной антропологии. – СПб., 2002. – С. 102–104.
13. Кихтенко Е.В. Влияние морфофункционального состояния аденогипофиза на некоторые антропометрические показатели плодов и новорожденных от матерей с ОПГ-гестозом / Е.В. Кихтенко // Медицина третьего тысячелетия: матер. междууз. конф. молодых ученых. – Харьков, ХГМУ, 2003. – С. 13–15.

### *О.С. Проценко*

#### **МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦИТОВ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

Вивчені морфофункціональні зміни печінки плодів і новонароджених від матерів з цукровим діабетом. Встановлено, що ступінь інтенсивності морфологічних змін печінки новонароджених залежить від важкості ЦД у матері. З наростанням ступеня важкості ЦД в печінці розвиваються некробіоз, жирова дистрофія та склеротичні зміни. Максимальне напруження адаптаційно-присосувальних реакцій відмічається в печінці новонароджених від матерів з ЦД середнього ступеня важкості, тоді як при ЦД важкого ступеня вони виснажені.

*Ключові слова:* цукровий діабет, зміни печінки, гепатоцити.

### *Ye.S. Protsenko*

#### **MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF HEPATOCYTES FETUS AND NEWBORN FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS**

The morphofunctional changes of liver of fetus are studied and newborn from mothers with diabetes mellitus. It is set that the degree of expressed of morphological changes of liver of newborn depends on weight of DM mother. As far as growth of degree of weight of DM necrobiosis, fatty dystrophy and sclerotic changes, develops in a liver. Maximal tension adaptation reactions registers in the liver of newborn, born's from mothers from the DM middle degree of weight, while, at the DM heavy degree of weight they are exhausted.

*Key words:* diabetes mellitus, changes of liver, hepatocytes.

*Поступила 30.03.10*

УДК 615.21:616:831-005.4

*Э.В. Супрун, Л.А. Громов\*, И.Ф. Беленичев\*\*, А.М. Ищенко\*\*\****ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА ДИСФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ***Национальный фармацевтический университет, г. Харьков**\* Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, г. Киев**\*\* Запорожский медицинский университет**\*\*\* ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов», г. Санкт-Петербург*

На модели необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс в гомогенате мозга изучена динамика показателей антиоксидантной системы, цикла оксида азота и функциональной активности митохондрий на фоне коррекции антагонистом рецепторов интерлейкина-1 – IL-1Ra (7,5 мг/кг) по сравнению с тиотриазолином (50 мг/кг). Отмечено стабилизирующее влияние IL-1Ra на активность свободнорадикальных реакций и митохондриальной дисфункции.

**Ключевые слова:** IL-1, IL-1Ra, экспериментальная церебральная ишемия.

Снижение кровотока при ишемическом инсульте сопровождается формированием энергетического дефицита, развитием глутамат-кальциевого каскада и дестабилизацией клеточных мембран. Энергетические нарушения клеток головного мозга в условиях недостаточного поступления кислорода определяет дисфункция митохондриальных ферментов, в первую очередь митохондриального ферментного комплекса I (МФК I) [1]. Градуальные колебания напряжения кислорода в среде приводят к изменению функционально-метаболического состояния клеток. Главными потребителями кислорода в организме являются митохондрии. Показано, что даже на кратковременное одномоментное снижение доставки кислорода к клеткам митохондрии дыхательной цепи реагируют как модуляторы потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям. Развиваются последовательные функционально-метаболические изменения – нарушается состояние МФК, что приводит к подавлению аэробного синтеза энергии, или к биоэнергетической (тканевой) гипоксии [2]. Эксперименты подтверждают, что на ранних стадиях гипоксии инактивация МФК начинается в первую очередь с ингибирования МФК I. Это приводит к качественным изменениям входящих в его состав железо-

серных центров и их функций, подавлению основного (НАД-зависимого) пути окисления субстратов в дыхательной цепи. Включаются механизмы быстрой компенсации – активируются дополнительные метаболические потоки, которые обеспечивают поступление восстановленных эквивалентов на цитохромный участок дыхательной цепи и сохраняют синтез АТФ за счёт функционирования МФК III и IV. Важную роль в этих процессах играет активация сукцинатоксидазного пути окисления, который предупреждает снижение внутриклеточного уровня АТФ на ранней стадии гипоксии и считается основным механизмом срочной адаптации клетки к кислородному дефициту [3, 4].

Исследования подтверждают, что длительность периода гипоксического воздействия определяет последовательность фазных изменений активности МФК, подавления аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток. Именно дыхательная цепь в условиях снижения доставки выполняет взаимообусловленные роли – как регулятора потребления кислорода и скорости его поступления к митохондриям из внеклеточной среды, так и инициатора каскада функционально-метаболических внутриклеточных реакций. В условиях гипоксии степень восстановления компонентов дыхательной це-

© Э.В. Супрун и др.

пи повышается. Это создаёт условия для возникновения протонных и одноэлектронных утечек на кислород с образованием активных форм кислорода и при высокой интенсивности приводит к развитию оксидантного стресса, повреждению внутренних мембран митохондрий и открытию неселективной поры (permeability transition pore) [5]. Таким образом, базисным механизмом энергетических нарушений в условиях дефицита поступления кислорода в клетку является митохондриальная дисфункция. Она коррелирует с фазными изменениями в содержании адениловых нуклеотидов – АТФ, АДФ и АМФ, которые опережают изменения других функционально-метаболических показателей жизнедеятельности клетки и играют важную роль в формировании постгипоксического метаболического дисбаланса [6].

Выраженность ответных метаболических реакций ткани мозга на ишемию зависит от степени снижения мозгового кровотока. Области мозга со снижением кровотока менее 10 мл на 100/мин в течение 6–8 мин с момента острой ишемии становятся необратимо повреждёнными и составляют «ядро» инфаркта. Оно окружено зоной «ишемической полутени», или пенумбры, за счёт которой область некроза увеличивается в первые 3–6 часов с окончательным формированием через 48–72 часа и более в зависимости от сохраняющегося отёка мозга. Это связано с агрессивным воздействием активизированных ишемией клеток глии на жизнеспособные нейроны пенумбры путём вторичного повреждения мозга [7, 8].

Важное место среди механизмов вторичного повреждения ткани мозга занимают локальные воспалительные реакции в области пенумбры, а также вокруг зоны «ядра» инфаркта, а именно резкий подъём уровней провоспалительных медиаторов – цитокинов, которые определяют степень выраженности воспалительной реакции, условия для немедленной или отсроченной гибели клеток вокруг первичного некроза и размеры окончательного постишемического дефекта мозга [9, 10]. К провоспалительным цитокинам относятся интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ). В семейство IL-1 объединяют IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и рецепторный антагонист IL-1 (IL-1Ra). Белки семейства IL-1 являются индуцибельными, синтезируются в ответ на повреждение тканей и обеспечивают развитие и активность воспалитель-

ной и других защитных реакций, то есть острофазового ответа. Уже через несколько минут после ишемии начинается экспрессия генов IL-1 и секреция биологически активного IL-1 в окружающую среду. Основной секретлируемой формой IL-1 является IL-1 $\beta$  [11]. Биологическое действие IL-1 реализуется после связывания со специфическими мембранными рецепторами трёх типов. При взаимодействии IL-1 $\beta$  с IL-1RI сигнал передаётся внутрь клетки, активируются ядерные факторы транскрипции AP-1 и NK-kF, что изменяет поведение клетки-мишени и приводит к развитию острофазового клеточного ответа. Основными продуцентами IL-1 являются клетки микроглии, моноциты и макрофаги, в меньшей степени В-лимфоциты, эндотелиальные и синовиальные клетки [12, 13].

Ключевыми медиаторами микроглиальных нейроиммунных функций, которые локально вырабатываются в ответ на ишемию головного мозга, являются IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Уровни этих провоспалительных цитокинов остаются повышенными в течение нескольких дней после развития инсульта, что свидетельствует об интенсивности воспалительных реакций и их роли в процессах повреждения мозга. Установлено, что уже в первые 2–5 часов заболевания в плазме крови и спинномозговой жидкости у больных с острым ишемическим инсультом увеличиваются концентрации IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  на фоне недостаточности противовоспалительных и трофических факторов. У пациентов, госпитализированных через 6–12 часов от начала инсульта, отмечены более высокие уровни IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , при этом нарушенные неврологические функции клинически восстанавливались хуже, чем у пациентов, начавших лечение в первые 2–5 часов заболевания [14]. Следовательно, динамика повреждения пенумбры при ишемии зависит не только от абсолютного увеличения концентрации провоспалительных факторов, но и от недостатка противовоспалительных и трофических агентов. Развивается трофическая дисрегуляция, что приводит к биохимической и функциональной дедифференциации нейронов и запуску патобиохимических каскадов некроза и/или апоптоза [15].

Доказано, что митохондрии являются первичными источниками активных форм кислорода (АФК), играющих важную роль в развитии постишемических повреждений. В условиях ишемии/гипоксии АФК, особенно супероксид и пероксинитрит,

образуются в дополнительных («паразитарных») реакциях в начальном участке дыхательной цепи митохондрий и инициируют митохондриальные нарушения и апоптоз. Митохондрия нейронов является важным источником оксида азота (NO). Установлено наличие конститутивной формы NOS, локализованной во внутренней мембране, и производство NO в митохондриях нейронов гиппокампа. Митохондриальная NOS способна продуцировать супероксид уже при субоптимальных концентрациях L-аргинина. При ишемии она активируется в ответ на развитие глутаматной эксайтотоксичности, поглощение митохондриями кальция и продукцию IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Образующийся пероксинитрит способствует открытию неспецифической гигантской поры митохондрий, нитрозилирует в митохондриях цитохром C, что приводит к изменению его функций – неспособности поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи и восстанавливаться аскорбатом. Пероксинитрит нитрозилирует также гуанин, что приводит к разрыву цепочек ДНК и к мутациям или запуску процессов апоптоза [16, 17].

Принимая во внимание взаимосвязь звеньев каскада патофизиологических изменений при ишемическом повреждении мозга – гиперпродукцию провоспалительного IL-1, его роль в развитии митохондриальной дисфункции с последующей активацией индуцибельной NOS и развитием окислительного стресса, а также относительный дефицит противовоспалительного антагониста рецепторов IL-1, мы поставили цель изучить показатели оксидантного стресса и антиоксидантной системы, цикла оксида азота и функциональной активности митохондрий в ткани мозга крыс с экспериментальной церебральной ишемией на фоне фармакологической коррекции IL-1Ra. Препаратом сравнения избран известный церебропротектор метаболитного действия тиотриазолин [18]. Ранее нами установлено, что в условиях экспериментальной церебральной ишемии применение IL-1Ra стабилизирует показатели углеводно-энергетического метаболизма [19].

**Материал и методы.** Исследования проведены на белых нелинейных крысах массой 180–200 г. Животных содержали на стандартном рационе вивария при естественной смене дня и ночи. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) вызывали необратимой двусторонней перевязкой общих сонных артерий под этаминал-нат-

риевым наркозом (40 мг/кг). Животные были разделены на 4 группы по 10 крыс в каждой: 1-я группа – интактные животные; 2-я – контрольная патология (животные с ОНМК); 3-я – с ОНМК, которым вводили тиотриазолин (50 мг/кг); 4-я – с ОНМК и введением IL-1Ra (7,5 мг/кг – предварительно определённая доза ED<sub>50</sub> по церебропротекторной активности). Препараты вводили сразу после выхода животных из наркоза (тиотриазолин – внутривентриально, IL-1Ra – внутримышечно), в дальнейшем 1 раз в сутки в течение острого периода ишемии (4 дня) и фазы восстановления (18 дней). По истечении указанных сроков животных выводили из эксперимента под этаминал-натриевым наркозом путём декапитации. В гомогенате мозга биохимическими методами определяли содержание продуктов окислительной модификации белка (по уровню альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов) и перекисного окисления липидов (по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), триенкетонов (ТК) и малонового диальдегида (МДА)). Антиоксидантную защиту оценивали по активности в ткани мозга супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПП). Активность NO-синтазы определяли по скорости убывания количества НАДФН<sup>+</sup>, содержание нитритов – по реакции Грисса. В гомогенате мозга определяли открытие митохондриальной поры после инициации циклоспорином-А и мембранный потенциал заряда митохондрий в присутствии сафронина-О. Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента, достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Снижение поступления молекулярного кислорода в нейроны стимулирует образование АФК, которые инициируют процессы ПОЛ мембран, прямой деструкции нуклеиновых кислот и окислительной модификации белка. В цепи реакций окисления липидов образуются неустойчивые гидроперекиси, их распад сопровождается образованием вторичных и конечных продуктов ПОЛ (ТК, ДК, МДА), которые повреждают мембраны и клеточные структуры. Повышение уровней АФК стимулирует синтез транскрипционного фактора, индуцируемого при гипоксии (HIF), активацию HIF-1-зависимых генов и синтез провоспалительных цитокинов [3, 20]. В нашем эксперименте церебральная ишемия сопро-

вождалась повышенным содержанием продуктов ПОЛ и окислительной модификацией белка в коре мозга животных с ОНМК в 2–3 раза на 4-е сутки эксперимента (рис. 1, 2). Увеличение продуктов свободнорадикальных реакций происходило на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов СОД, каталазы и ГПР (рис. 3).

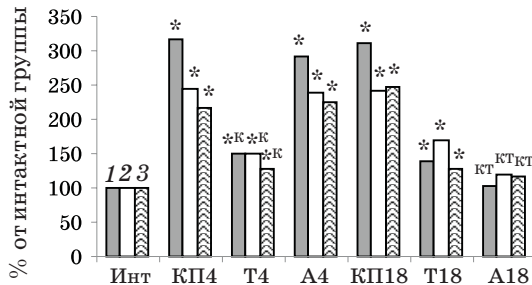


Рис. 1. Показатели свободнорадикального окисления в мозге крыс с церебральной ишемией: 1 – триенкетоны; 2 – ДК; 3 – МДА; Инт – интактные; КП4 и КП18 – группа контрольной патологии; Т4 и Т18 – группа тиотриазолина; А4 и А18 – группа АРИЛ соответственно на 4-е и 18-е сутки \* отклонения достоверны относительно интактных животных; К относительно группы КП; Т относительно группы тиотриазолина.

Здесь и на рис. 2–5

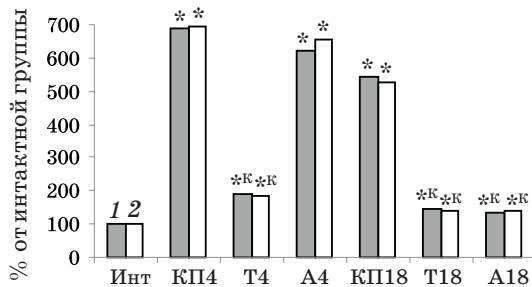


Рис. 2. Показатели окислительной модификации белков в мозге крыс с церебральной ишемией: 1 – АФГ; 2 – КФГ

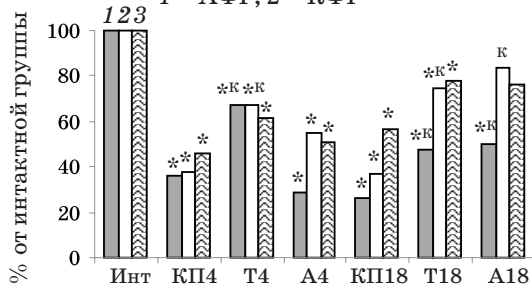


Рис. 3. Показатели антиоксидантной системы в мозге крыс с церебральной ишемией:

1 – супероксиддисмутаза; 2 – каталаза; 3 – глутатионпероксидаза

Применение тиотриазолина приводило к выраженному достоверному снижению продуктов окислительной модификации белка и ПОЛ и повышению показателей антиоксидантной защиты к 4-м суткам с сохра-

нением этой динамики в периоде восстановления. Показатели окислительной модификации белка в группе животных, которым вводили IL-1Ra (4-я), к 18-м суткам были ниже, чем в группе, которой вводили тиотриазолин (3-я), и на 36–38 % выше, чем в интактной группе. Показатели ПОЛ в группе IL-1Ra к 18-м суткам почти приблизились к таковым у интактных животных, были достоверно ниже, чем в группе с контрольной патологией (2-я) и с введением тиотриазолина (3-я, ТК, ДК). Аналогично на фоне введения IL-1Ra изменились показатели активности СОД, каталазы и ГПР – увеличились на 4-е сутки почти до уровней группы с тиотриазолином и превысили их на 18-е сутки.

Снижение мозгового кровотока при ишемическом повреждении ограничивает доступ к глиальным клеткам и нейронам кислорода и глюкозы, что нарушает процессы окислительного фосфорилирования, состояние МФК и приводит к ряду регуляторных функционально-метаболических изменений. Важным процессом адаптации к гипоксии является метаболизм оксида азота, который в обычных условиях образуется путём окисления терминальной гуанидиновой группы L-аргинина при участии NO-синтазы. В физиологических концентрациях оксид азота выполняет регуляторные функции, активируя растворимую гуанилатциклазу и вызывая тем самым повышение в клетках уровня цГМФ. Высокие концентрации оксида азота токсичны для клеток, ферментов, ионных каналов и генетического аппарата. Избыток оксида азота нитрозилирует белки-ферменты дыхательной цепи митохондрий и цикла Кребса, ингибирует их, что ведёт к истощению запасов НАД и АТФ и гибели нейронов по пути некроза или апоптоза [21]. При гипоксии мозга на фоне перевозбуждённых глутаматных NMDA-рецепторов активация  $Ca^{2+}$ -зависимой кальмодулинкиназы активирует нейрональную NOS и в течение нескольких секунд синтез оксида азота резко повышается. Кроме того, продуцируемые в ответ на гипоксию провоспалительные цитокины экспрессируют в глиальных клетках индуцибельную NOS, что ведёт к гиперпродукции оксида азота и токсическим эффектам его избыточных количеств [15, 22].

У животных контрольной группы в гомогенате головного мозга к 4-м суткам эксперимента отмечено значительное увеличение содержания стабильных метаболитов NO и активности NO-синтазы с после-

дующим снижением к 18-м суткам (рис. 4). Введение тиотриазолина и АРИЛ животным с ОНМК привело к уменьшению уровня нитритов и активности NO-синтазы в ткани головного мозга, при этом более выраженный эффект к 4-м суткам отмечен у тиотриазолина, к 18-м суткам – у IL-1Ra.

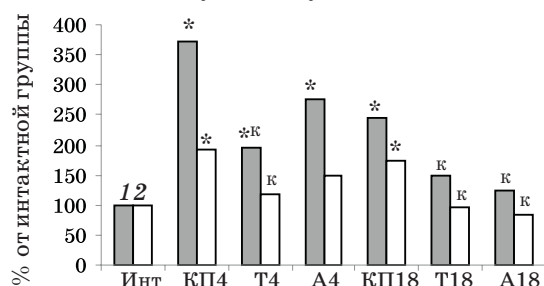


Рис. 4. Содержание активных метаболитов NO (1) и активность NO-синтазы (2) в мозге крыс с церебральной ишемией

В условиях ишемии/гипоксии развивается митохондриальная дисфункция, которая приводит к нарушению ионного транспорта, генерации и проведения импульса; нарушению процессов трансляции и транскрипции; нарушению обратного захвата медиаторов; активизации «паразитарных» энергопродуцирующих реакций и значимой потере энергетических запасов нейрональной клетки. Также под действием гидроксил-радикала происходит открытие митохондриальных пор с экспрессией и выходом в цитозоль проапоптотических белков. Открытие пор происходит в результате окисления или нитрозилирования тиольных групп цистеинзависимого участка белка внутренней мембраны митохондрий (АТФ/АДФ-антипортере), что превращает его в проницаемый неспецифический канал-пору. Данные экспериментов подтверждают, что нарушение кислородного режима тканей, гиперпродукция эксайтотоксичных аминокислот,

повреждение мембраны митохондрий АФК усиливают открытие неселективных пор и высвобождение апоптогенных белков из повреждённых митохондрий [1, 4, 16].

Исследования на модели экспериментальной церебральной ишемии показали, что АРИЛ способен ограничивать действие нитрозирующего стресса на нейроны, снижая концентрацию в тканях головного мозга стабильных метаболитов NO и активность NO-синтазы, что привело к нормализации открытия митохондриальной поры и повышению мембранного потенциала заряда митохондрий (рис. 5). Вероятно, это связано с моделированием активности митохондриальной NO-синтазы, что ограничивает нитрозирующее влияние, регулирует открытие неспецифической митохондриальной поры и уменьшает тем самым проявления митохондриальной дисфункции.

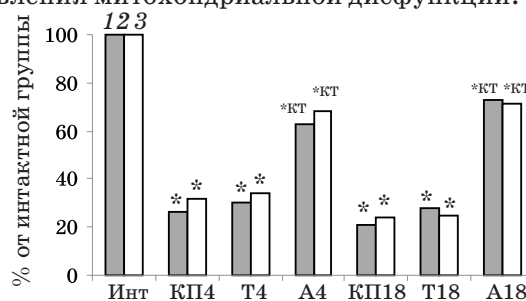


Рис. 5. Влияние IL-1Ra и тиотриазолина на открытие митохондриальной поры (1) и мембранный потенциал заряда митохондрий (2) нейроцитов крыс с церебральной ишемией

Таким образом, сделан вывод о наличии у АРИЛ (на модели ишемического инсульта путём двусторонней перевязки общих сонных артерий у крыс) стабилизирующего воздействия на активность свободнорадикальных реакций и митохондриальную дисфункцию, что позволяет ограничить развитие оксидативного и нитрозирующего стресса и обеспечивает нейропротективный эффект.

**Литература**

1. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии / Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты. – М., 2004. – С. 5–31.
2. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия – молекулярный механизм тканевой гипоксии и адаптация организма / Л.Д. Лукьянова // Физиол. укр. журн. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 17–35.
3. Лукьянова Л.Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, А.И. Лыско // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 55–61.
4. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л.Д. Лукьянова, А.М. Дудченко, Т.А. Цыбина, Э.Л. Германова // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 3–13.
5. Кондрашова М.Н. Реципрокная регуляция дыхания и структурного состояния митохондрий гормонально-субстратной системой / М.Н. Кондрашова // Митохондрии, клетки и активные формы кислорода. – Пущино, 2000. – С. 71–74.

6. Дудченко А.М. Параметры аденилатного пула как предикторы нарушений энергетического обмена в гепатоцитах при гипоксии / А.М. Дудченко, Л.Д. Лукьянова // Бюл. эксперим. биол. – 2003. – Т. 136, № 7. – С. 41–44.
7. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
8. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В.И. Скворцова // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 20–22.
9. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart J. – 1998. – V. 135. – P. 181–186.
10. Increase cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / C. Ferrarese, P. Mscarrucci, C. Zoai et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1999. – V. 19, № 9. – P. 1004–1009.
11. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3–12.
12. Functional role of interleukin-1 $\beta$  in IL-1 $\beta$  converting enzyme-mediated apoptosis / R.M. Fridlander, V. Gardiardini, R.J. Rotello, H. Yuan // J. Exp. Med. – 1996. – V. 184. – P. 717–724.
13. Симбирцев А.С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
14. Жданов Г.Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 27–30.
15. Герасимова М.М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта / М.М. Герасимова, Г.Н. Жданов // Неврол. журн. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19–21.
16. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция цереброкурином / И.Ф. Беленичев, Ю.М. Колесник, С.В. Павлов и др. // Междунар. неврол. журн. – 2008. – № 4 (20). – С. 23–29.
17. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов и др. // Совр. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С. 20–26.
18. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий и др. // Совр. пробл. токсикол. – 2007. – № 3. – С. 61–65.
19. Супрун Э.В. Коррекция АРИЛ-1 показателей энергетического метаболизма в головном мозге крыс с экспериментальным ишемическим инсультом / Э.В. Супрун // Эксперим. і кліні. медицина. – 2010. – № 1. – С. 64–68.
20. Факторы транскрипции HIF-1 $\beta$ , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т.Г. Сазонтова, А.Г. Жукова, Н.А. Анчишина и др. // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 17–25.
21. Zhang H. Nitric oxide differential regulares induction of type II nitric oxide synthase in rat vascular smooth muscle cells versus macrophages / H. Zhang, C. Snead, D.J. Catravas // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – № 21 (4). – P. 529–535.
22. Мамчур В.И. Сравнительная характеристика антиоксидантного действия церебропротекторов в условиях экспериментальной подострой ишемии головного мозга / В.И. Мамчур, В.И. Жиллюк, К.О. Кравченко // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 18 (200). – С. 15–16.

**Е.В. Супрун, Л.О. Громов, І.Ф. Беленічев, О.М. Іщенко**

#### **ВПЛИВ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ДИСФУНКЦІЮ МІТОХОНДРІЙ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ**

На моделі незворотної білатеральної оклюзії загальних сонних артерій у щурів у гомогенаті мозку вивчена динаміка показників антиоксидантної системи, циклу оксиду азоту та функціональної активності мітохондрій на фоні корекції антагоністом рецепторів інтерлейкіну-1 – IL-1Ra (7,5 мг/кг) в порівнянні з тиотриазоліном (50 мг/кг). Відзначено стабілізуючий вплив IL-1Ra на активність вільнорадикальних реакцій і мітохондріальну дисфункцію.

**Ключові слова:** IL-1, IL-1Ra, експериментальна церебральна ішемія.

**E.V. Suprun, L.A. Gromov, I.F. Belenichev, A.M. Ischenko**

#### **INFLUENCE OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST ON THE DISFUNCTION OF MITOCHONDRIA IN RAT'S BRAIN IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE**

On the model of irreversible bilateral occlusion of carotid arteries in rats in homogenate of brain was studied the dynamics of value of oxidant stress and antioxidant system, cycle of nitrogen oxide and functional activity of mitochondria on the background of receptor antagonist for interleukin-1 – IL-1Ra (7,5 mg/kg) correction, compared to tiotriazolonom (50 mg/kg). The stabilizing effect of IL-1Ra on the activity of free-radical reactions and mitochondrial dysfunction was noted.

**Key words:** IL-1, ARIL, experimental cerebral ischemia.

Поступила 02.08.10

УДК 616.5:616-001

*С.Р. Підручна, І.Р. Копитчак, О.О. Кулянда*

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ НА ТЛІ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського*

Наведені зміни показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в динаміці тяжкої травми. Додаткове механічне і термічне травмування 10 % площі шкіри суттєво погіршує перебіг процесу загоєння. Ксенодермопластика поліпшує стан організму в посттравматичний період і здійснює виражений системний позитивний вплив.

**Ключові слова:** політравма, опік, скальпована рана, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, ксенодермопластика.

Опікові і механічні травми викликають зміни в організмі практично усіх життєво важливих систем [1]. Їх важкість, частота ускладнень і перебіг в основному залежать від площі глибокого ураження. Суттєву роль відіграє і характер ранового процесу [2, 3]. При вологому некрозі і опіковій рані, коли немає чіткого відмежування загиблих і живих тканин і значна їх частина знаходиться в стані некробіозу, резорбція токсичних речовин є особливо великою. В таких випадках розвиток нагноєння в рані характеризує виражений запальний процес навіть при відносно обмежених глибоких опіках. Виникаюча після термічної травми централізація кровообігу, яка має пристосувальний характер і забезпечує посттравматичний період кровопостачання серця, легень, мозку, призводить до суттєвого порушення регіонарного і периферичного кровообігу.

Дослідження [4–7] свідчать, що жодна із травм не дає такого підвищеного метаболізму, як термічне ураження. Гіперметаболична реакція призводить до ще більшої потреби в кисні, гіпоксії, порушується функція Na-K-помпи (для якої необхідний АТФ), в результаті чого Na входить в клітину, а K<sup>+</sup> виходить назовні, що призводить до порушення мембранного потенціалу, а це, у свою чергу, до набряку клітини. Порушується функціонування Ca<sup>2+</sup>-залежної АТФази. Відсутність АТФ викликає зменшення ви-

качування вільного Ca<sup>2+</sup> з цитоплазми у везикули, а збільшення вільного Ca<sup>2+</sup> є одним із механізмів загибелі клітини. Активні форми кисню атакують жирні кислоти (особливо чутливими є поліненасичені жирні кислоти). В результаті цієї атаки утворюються гідроперекиси жирних кислот з одночасною міграцією подвійного зв'язку з утворенням дієнових кон'югат (ДК). Далі йде руйнування ДК з фрагментацією вуглецевого ланцюга і утворенням кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА). МДА, як і інші продукти перекисної деградації жирних кислот, є токсичними продуктами і здатні неферментативно блокувати аміногрупи білків (утворення основ Шиффа, ліпофусцинів) або SH-груп білків, порушуючи їх функцію. Накопичення в мембранах полярних продуктів ПОЛ зменшує їх гідрофобність, що, у свою чергу, порушує функціонування мембранозв'язаних ферментів і призводить до збільшення проникності мембран для низько- і високомолекулярних компонентів. За даними [8, 9], активація фосфоліпази A<sub>2</sub> пов'язана з порушенням обміну цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин. Активація протеолітичних процесів призводить не тільки до руйнування критичних білків (функціонально важливих), але й до появи токсичних низько- і середньомолекулярних продуктів деградації білків, так званих середньомолекуляр-

© С.Р. Підручна та ін.

них токсинів. Разом з тим дотепер не з'ясована роль процесів ліпопероксидації й антиоксидантної системи захисту в патогенезі системних відхилень при тяжкій травмі, ускладненій опіком і скальпованою ранною, немає даних щодо ефективності в цих умовах ксенодермопластики.

Мета дослідження – з'ясувати патогенетичну роль ксенодермопластики в корекції механічного і термічного пошкодження шкірних покривів на тлі тяжкої травми, враховуючи особливості перебігу ПОЛ і антиоксидантного захисту (АОЗ) в цих умовах.

**Матеріал і методи.** В експерименті використано 60 нелінійних білих щурів масою 180–200 г. У щурів 1-ї піддослідної групи в асептичних умовах під легким ефірним наркозом моделювали тяжку травму, яка передбачала перелом стегнової кістки, кровотечу із стегнової вени і введення автокрові в паранефральну клітковину з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини [10]. У щурів 2-ї групи додатково на депільованій поверхні спини викроювали шкірний клапоть площею близько 10 % поверхні шкіри. На рану накладали стерильну пов'язку. З 3-ї доби рану вели відкритим способом. У щурів 3-ї групи моделювали опік на аналогічній ділянці депільованої спини IIIA ступеня за методикою [11] у нашій модифікації, відповідно до якої в умовах ефірного наркозу до депільованої поверхні спини прикладали мідну пластинку площею 28 см<sup>2</sup>, попередньо занурену в киплячу воду не менше ніж на 10 хв. У щурів 4-ї групи після ідентичного травмування опікову і скальповану рани покривали ксенодермотрансплантатом виробництва ПМП «Комбустіолог» (м. Тернопіль) і стерильною пов'язкою. Тварин утримували ізольовано одна від одної. Контрольну групу склали інтактні тварини, які утримувалися в стандартних умовах віварію. Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом на 1-шу, 3-тю і 7-му добу експерименту, дотримуючись принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Для дослідження використовували сироватку крові, гомогенати печінки, нирок і серця. Про активність процесів ліпопероксидації висновувались за вмістом ТБК-активних продуктів [12], гідроперекисів ліпідів у гептан-ізопропаноловій фазі з максимумом поглинання 254 і 280 нм [13]. Для оцінки стану АОЗ у крові визначали активність каталази [14] і вміст церулоплазміну [15].

**Результати та їх обговорення.** Політравматичне ураження щурів на тлі механічного і термічного травмування призводить до глибоких метаболічних порушень в організмі, обумовлених активацією вільнорадикальних процесів, а також порушень захисних систем організму. Про це свідчить значне підвищення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові і гомогенатах печінки, нирок та серця всіх досліджуваних тварин в усі терміни експерименту (табл. 1). Найвиразніші зміни зафіксовані у тварин, яким на тлі політравми моделювали опік IIIA ступеня. Так, уже на 1-шу добу експерименту вміст як початкових продуктів ПОЛ – гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), так і проміжних – ТБК-активних, у плазмі крові цих тварин перевищував такі інтактних тварин майже у 2,0–2,5 рази. На 3-тю і 7-му добу експерименту спостерігалось незначне зниження їх вмісту. У решти моделей прослідковуються аналогічні зміни. Усі відхилення від контролю були статистично достовірними. Істотних відмінностей у ці терміни спостереження між дослідними групами не виявлено. Результати свідчать, що внаслідок травмування спостерігається значна інтенсифікація процесів ПОЛ. Проте в ці періоди відбувається позитивний коригуючий вплив ксенодермопластики порівняно з накладанням стерильної пов'язки (табл. 2). Так, вміст початкових продуктів ПОЛ – ГПЛ – почав достовірно зменшуватися вже на 1-шу добу експерименту у тварин усіх дослідних груп. На 7-му добу вміст ГПЛ в плазмі крові, печінці, серці та нирках наближався до їх вмісту в інтактних тварин. Вміст ТБК-активних продуктів зазнавав аналогічних змін. Достовірне їх зниження спостерігали в усі терміни експерименту. Найбільш виражений коригуючий вплив ксенодермопластики зафіксований нами на 7-му добу. Показники АОЗ в означених групах тварин наведені в табл. 3, з якої видно, що компенсаторно підвищується вміст церулоплазміну і каталази. Так, через 24 години після травмування активність каталази була найвищою у тварин, яким на тлі політравми моделювали опік IIIA ступеня (154,6 % від рівня інтактних). Оскільки каталаза є інтрацелюлярним ферментом еритроцитів, підвищення її активності в плазмі можна трактувати як наслідок порушення цілісності чи проникності еритроцитарних мембран і виходу ферменту в плазму. Значно нижчим був рівень каталазної активності в плазмі щурів з політравмою, які додатково

Таблиця 1. Вміст продуктів ліпоперекиснення в плазмі, печінці, нирках та серці щурів ( $n=18$ ) з механічним ураженням або опіком на тлі політравми ( $M \pm m$ )

Модель досліджуваної групи	Показник	Об'єкт дослідження	Інтактні щури	Травмовані щури		
				1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Політравма (1-ша)	Гідроперекиси ліпідів	Плазма, ум. од./мл	1,68±0,11	2,20±0,12*	2,24±0,11*	2,06±0,12*
		Печінка, ум. од./г	1,08±0,06	1,16±0,03	1,24±0,12	1,35±0,07
		Нирки, ум. од./г	1,15±0,05	1,31±0,09	1,42±0,11*	1,48±0,08
		Серце, ум. од./г	1,12±0,07	1,25±0,06	1,36±0,12*	1,39±0,10*
	ТБК-активні продукти	Плазма, ммоль/л	1,79±0,14	2,48±0,09*	2,32±0,09*	2,14±0,14
		Печінка, ммоль/г	3,11±0,13	3,20±0,22	3,60±0,15*	3,72±0,21*
		Нирки, ммоль/г	2,96±0,19	3,46±0,24*	3,78±0,20*	3,62±0,18*
		Серце, ммоль/г	2,44±0,18	5,71±0,29*	4,18±0,18*	3,29±0,19*
Політравма + скальпована рана (2-га)	Гідроперекиси ліпідів	Плазма, ум. од./мл	2,03±0,07	4,96±0,25*	3,18±0,08*	2,33±0,06*
		Печінка, ум. од./г	1,55±0,08	2,36±0,15*	2,18±0,15*	2,32±0,18*
		Нирки, ум. од./г	1,76±0,09	2,05±0,14*	2,43±0,17*	2,88±0,16*
		Серце, ум. од./г	1,67±0,06	2,12±0,09	2,46±0,12*	2,54±0,14
	ТБК-активні продукти	Плазма, ммоль/л	2,19±0,12	3,37±0,09*	2,58±0,11*	2,07±0,19
		Печінка, ммоль/г	3,53±0,14	4,58±0,26*	4,22±0,19*	3,95±0,24
		Нирки, ммоль/г	3,27±0,09	4,21±0,23*	4,43±0,21*	4,39±0,19*
		Серце, ммоль/г	3,35±0,12	3,98±0,22*	4,36±0,23*	4,17±0,18*
Політравма + опік (3-тя)	Гідроперекиси ліпідів	Плазма, ум. од./мл	2,22±0,08	5,16±0,36*	4,21±0,19*	3,23±0,06*
		Печінка, ум. од./г	1,65±0,05	2,92±0,16*	2,71±0,18*	2,65±0,08*
		Нирки, ум. од./г	1,86±0,16	3,37±0,24*	2,83±0,24*	2,12±0,17*
		Серце, ум. од./г	2,51±0,17	3,26±0,21*	3,13±0,11*	2,93±0,15
	ТБК-активні продукти	Плазма, ммоль/л	2,09±0,17	3,99±0,24*	3,37±0,09*	2,97±0,19*
		Печінка, ммоль/г	3,76±0,28	5,56±0,30*	4,47±0,24*	4,59±0,31*
		Нирки, ммоль/г	3,93±0,28	4,87±0,22*	4,59±0,26*	4,18±0,17
		Серце, ммоль/г	3,79±0,23	4,72±0,14*	4,68±0,27*	4,44±0,24*

Примітка. \*  $p < 0,05$ ; різниця достовірна між травмованими та інтактними тваринами в усіх моделях досліджуваної групи.

Тут і в табл. 2, 3.

знавали механічного впливу. На 3-тю добу дослідження активність ензиму суттєво знижувалася в усіх серіях досліджуваної групи. До 7-ї доби у травмованих тварин, яким додатково на депільованій поверхні спини викроювали шкірний клапоть, спостерігалася подальше зниження каталазної активності, і лише у тварин 1-ї та 2-ї груп активність ферменту зростає. Концентрація церулоплазміну на 1-шу добу експерименту також зростає, причому співвідношення були аналогічними до активності каталази, що можна розглядати як компенсаторну реакцію на надходження в плазму значної кількості продуктів ліпопероксидації. До 7-ї доби нами зафіксовано зниження концентрації церулоплазміну в порівнянні з такою у інтактних щурів, що можна вважати результатом пригнічення синтезу ферменту

в печінці. Накладання ксеношкіри призвело до істотно більшого зниження концентрації каталази і церулоплазміну в сироватці крові (табл. 3). На 3-тю добу у тварин 2-ї та 3-ї піддослідних груп відмічалася статистично менші показники АОЗ. Вміст каталази і церулоплазміну в сироватці крові тварин вказаних груп починав поступово зменшуватися з 1-ї по 7-му добу спостереження.

Активація вільнорадикальних процесів відбувалася відразу після травми і була максимальною в 1-шу добу. Досить високі значення показників ПОЛ на 3-тю і 7-му добу експерименту дозволяють розглядати їх як найближчі і як віддалені адаптаційні наслідки травми. Пошкоджуюча дія вільних радикалів дестабілізує ліпідні клітинні мембрани, про що свідчить високий вміст

Таблиця 2. Коригуючий вплив ксенодермопластики на показники ПОЛ у печінці, серці

Модель досліджу (група)	Показник	Об'єкт дослідження	Інтактні щури	Травмовані
				1-ша доба
Політравма + скальпована рана (2-га)	Гідроперекиси ліпідів	Плазма, ум. од./мл	2,03±0,07	4,96±0,25*
		Печінка, ум. од./г	1,55±0,08	2,36±0,15*
		Нирки, ум. од./г	1,76±0,09	2,05±0,14*
		Серце, ум. од./г	1,67±0,06	2,12±0,09
	ТБК-активні продукти	Плазма, ммоль/л	2,19±0,12	3,37±0,09*
		Печінка, ммоль/г	3,53±0,14	4,58±0,26*
		Нирки, ммоль/г	3,27±0,09	4,21±0,23*
		Серце, ммоль/г	3,35±0,12	3,98±0,22*
Політравма + опік (3-тя)	Гідроперекиси ліпідів	Плазма, ум. од./мл	2,22±0,08	5,16±0,36*
		Печінка, ум. од./г	1,65±0,05	2,92±0,16*
		Нирки, ум. од./г	1,86±0,16	3,37±0,24*
		Серце, ум. од./г	2,51±0,17	3,26±0,21*
	ТБК-активні продукти	Плазма, ммоль/л	2,09±0,17	3,99±0,24*
		Печінка, ммоль/г	3,76±0,28	5,56±0,30*
		Нирки, ммоль/г	3,93±0,28	4,87±0,22*
		Серце, ммоль/г	3,79±0,23	4,72±0,14*

Таблиця 3. Зміна активності ферментів антиоксидантного захисту в плазмі крові

Модель досліджу	Показник плазми крові	Інтактні щури	Травмовані
			1-ша доба
Політравма	Каталаза, мкат/л	15,42±0,49	20,78±1,25*
	Церулоплазмін, мг/л	216,2±6,4	239,7±4,3*
Політравма + скальпована рана	Каталаза, мкат/л	14,88±0,33	23,90±1,33*
	Церулоплазмін, мг/л	248,2±12,9	316,6±6,02*
Політравма + опік	Каталаза, мкат/л	18,53±0,76	28,65±0,75*
	Церулоплазмін, мг/л	241,4±8,9	303,6±5,7

ГПЛ і ТБК-активних продуктів як у плазмі крові, так і в гомогенатах печінки, нирок, серця. Така неконтрольована активація ПОЛ при тяжкій травмі, зміна структурно-функціонального стану мембран з порушенням їх стабільності дозволяють вважати тяжку травму мембранною патологією, в основі якої лежить неспецифічний патогенетичний механізм. Короткочасне підвищення (на 1-шу і 3-тю добу експерименту) активності антиоксидантних ферментів забезпечить захист організму лише на ранніх етапах хвороби. В подальшому відбувається руйнація або пригнічення синтезу антиоксидантних ферментів.

Одержані результати вказують на те, що ксенодермопластика супроводжується суттєвим поліпшенням стану травмованих щурів, що особливо помітно на 7-му добу спостереження і є проявом системного впливу ксенодермопластики на організм травмо-

ваних тварин. Цей феномен можна пояснити на основі даних щодо впливу ксенодермотрансплантата на ранову поверхню. Він забезпечує виражений протибольовий ефект, зменшення втрати води й електролітів, протидіє інфікуванню рани. На 3-тю–4-ту добу після ксенопластики відмічаються ознаки тимчасового приживлення ксенодермотрансплантата до рани: при морфологічному дослідженні має місце проростання гемокapілярів грануляційної тканини в дерму ксенодермотрансплантата. Крім того, за даними [16], ксеношкіра містить широкий спектр мікроелементів (калій, залізо, титан, цинк, кальцій) і амінокислот, найбільша частка яких припадає на пролін, глутамін, гліцин та аргінін. Можна припустити, що саме завдяки проростанню судин у ксенодермотрансплантат з використанням додаткового пластичного матеріалу, біологічно активних речовин він і здійснює систем-

та нирках щурів ( $n=18$ ) з механічним ураженням або опіком на тлі політравми ( $M \pm t$ )

щури		Ліковані щури		
3-тя доба	7-ма доба	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
3,18±0,08*	2,33±0,06*	4,20±0,06*	2,950±0,078	2,10±0,07
2,18±0,15*	2,32±0,18*	2,15±0,08	2,05±0,08	1,76±0,09*
2,43±0,17*	2,88±0,16*	1,95±0,02	2,06±0,09*	2,15±0,07*
2,46±0,12*	2,54±0,14	1,97±0,06	2,05±0,08*	1,85±0,09*
2,58±0,11*	2,07±0,19	3,05±0,07	2,11±0,08*	2,25±0,11
4,22±0,19*	3,95±0,24	4,12±0,10*	3,97±0,06*	3,71±0,04*
4,43±0,21*	4,39±0,19*	4,10±0,12	4,04±0,05*	3,67±0,11*
4,36±0,23*	4,17±0,18*	3,68±0,12	3,85±0,15*	3,48±0,09*
4,21±0,19*	3,23±0,06*	4,76±0,11*	3,76±0,11*	2,71±0,08*
2,71±0,18*	2,65±0,08*	2,65±0,06	2,14±0,10*	1,79±0,07*
2,83±0,24*	2,12±0,17*	2,95±0,10*	2,20±0,12*	1,92±0,08*
3,13±0,11*	2,93±0,15	2,88±0,07*	2,68±0,09*	2,28±0,06*
3,37±0,09*	2,97±0,19*	3,60±0,12*	3,04±0,10*	2,56±0,08*
4,47±0,24*	4,59±0,31*	5,11±0,18	3,96±0,14*	3,81±0,09*
4,59±0,26*	4,18±0,17	4,48±0,11	4,10±0,08*	4,02±0,07*
4,68±0,27*	4,44±0,24*	4,30±0,12	4,16±0,09*	3,85±0,16*

щурів ( $n=18$ ) з механічним ураженням або опіком на тлі політравми ( $M \pm t$ )

щури		Ліковані щури		
3-тя доба	7-ма доба	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
18,41±2,14	21,37±1,11*	–	–	–
265,8±5,2*	198,0±8,2	–	–	–
21,42±0,98*	20,84±0,76*	18,90±0,43*	16,32±0,45*	15,47±0,56*
284,4±5,8*	226,2±16,7	301,6±4,12*	265,4±4,5*	256,2±12,4
24,64±1,21*	25,30±0,48*	24,75±0,65*	20,25±0,97*	18,30±0,14
294,4±4,8*	228,8±13,7	274,5±4,5*	264,4±3,4*	234,8±13,7

ний вплив на організм тяжкотравмованих тварин.

#### Висновки

1. Модельоване травматичне ураження негативно впливає на структурно-функціональний стан мембран гепатоцитів, кардіоміоцитів і ниркових клітин, що є наслідком активації процесів ліпопероксидації.

2. Додаткове нанесення механічної і термічної рани (скальпування і опік 10 % поверхні шкіри) поглиблює ураження печінки, нирок та серця, що проявляється ще більшим вмістом початкових (гідроперексидів ліпідів) і проміжних (ТБК-активних) продуктів ПОЛ.

3. В усіх серіях експерименту компенсаторно підвищується активність ферментів

антиоксидантного захисту, що проявляється їх викидом у кров.

4. Застосування ксенодермопластики з метою тимчасового заміщення травмованої шкіри позитивно впливає на загальний стан організму, сприяє зниженню концентрації ТБК-активних продуктів і гідроперексидів ліпідів та вмісту ферментів антиоксидантного захисту порівняно із застосуванням стерильної пов'язки, зрошеної антисептиком.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності ксенодермопластики в умовах тяжкої травми з одночасним термічним і механічним пошкодженням шкіри, яка володіє позитивними властивостями, порівняно із стерильною пов'язкою, зрошеною антисептиком.

#### Література

1. Агаджанян В.В. Политравма: проблема и практические вопросы / В.В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 5–8.

2. Болгов Д.М. Патогенетические основы формирования синдрома длительного раздавливания / Д.М. Болгов, Л.В. Савченкова, В.Д. Лукьянчук // Укр. журн. экстрем. медицины им. Г.О. Можаяева. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 89–97.
3. Ерохин И.А. Тяжелая сочетанная травма как форма экстремального состояния организма человека / И.А. Ерохин // Актуальные проблемы множественных сочетанных травм. – СПб., 1992. – С. 8–10.
4. Журавлев С.М. Травматизм и ортопедическая заболеваемость – приоритетная медицинская и демографическая проблема / С.М. Журавлев // Актовая речь. – М.: ЦИТО, 1997. – 48 с.
5. Калинин О.Г. К патогенезу травматической болезни / О.Г. Калинин, А.О. Калинин // Проблемы военного здравоохранения. – К.: Янтар, 2002. – С. 34–43.
6. Картавенко В.И. Применение шкалы АРАСНЕ-II для оценки тяжести пострадавших / В.И. Картавенко, А.К. Шабанов // Матер. научн.-практич. конф., посвященной 70-летию со дня рождения проф. Ю.Н. Цибина, «Интегральная оценка и прогнозирование в экстренной медицине». – СПб., 2001. – С. 18–25.
7. Классификация и хирургическое лечение черепно-мозговой травмы, сочетанной с травмой конечностей: Метод, рекомендации / В.В. Лебедев, В.В. Крылов, В.П. Охотский и др. – М., 1998. – 19 с.
8. Костилов Ю.П. Анализ летальности в отделении политравмы многопрофильной больницы / Ю.П. Костилов, А.Э. Фесков, Г.Н. Гильборг // Проблемы военного здравоохранения. – К.: Янтар, 2002. – С. 170–175.
9. Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн, Э.К. Николаева // Вестник интензивн. терапии. – 1997. – № 3. – С. 17–23.
10. Патент на корисну модель 30028 Україна, МПК 2006 G 09B 23/00 Спосіб моделювання політравми / Секеда Т.Я., Гудима А.А.; Тернопільський мед. ун-т. – № 200710471; заявл. 21.09.07; опубл. 11.02.08, Бюл. № 3.
11. Regas F.C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F.C. Regas, H.P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – V. 32, № 5. – P. 557–563.
12. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–46.
13. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.Г. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
14. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
15. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с.
16. Подрібнений субстрат консервованої ксеношкіри: новий технологічний етап системної тканинної терапії / В.В. Бігуняк, В.В. Дем'яненко, І.М. Кліщ, Ю.С. П'ятницький // Зб. матер. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 52–53.

**С.Р. Пидручная, И.Р. Копитчак, Е.О. Кулянда**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТРАВМЫ**

Освещены изменения показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в динамике тяжелой травмы. Дополнительное механическое и термическое травмирование 10 % площади кожи существенно ухудшает протекание процесса заживления. Ксенодермопластика улучшает состояние организма в посттравматический период и оказывает выраженное системное положительное влияние.

**Ключевые слова:** политравма, ожог, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, ксенодермопластика.

**S.R. Pidruchna, I.R. Kopytchak, O.O. Kulyanda**

**PATHOGENETIC ROLE OF XENODERMOPLASTICS IN CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT ENZYMES ACTION ON BACKGROUND OF THE COMBINED TRAUMA**

The results of lipid peroxidation and antioxidative systems indexes changes in the dynamic of heavy trauma are given. Additional mechanical and thermal injuring of 10 % of skin area are substantially worsened prognosis. Xenodermoplasty improves the body state in the post-traumatic period and has a marked influence upon the systemic positive influence.

**Key words:** polytrauma, burns, lipid peroxidation, antioxidative systems, xenodermoplasty.

Поступила 23.06.10

УДК 635.371:578.622.1

*Н.В. Кашпур, А.Ю. Волянський, Т.П. Осолодченко\*, І.О. Мартіросян, О.В. Очкур\*, А.М. Ковальова\*, С.М. Лахман*

## ВИЗНАЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ АКТИВНИХ РЕЧОВИН РОДУ ARTEMISIA

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», м. Харків  
\* Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Вивчали протимікробну дію біологічно активних речовин, що отримані з вітчизняної лікарської рослинної сировини – трави полину звичайного і полину австрійського в порівнянні з офіційною сировиною – травою полину гіркого. Встановили, що ряд препаратів, одержаних з трьох видів полину, мають виражену антибактеріальну і антифунгальну активність, тому представляють науковий інтерес для подальшого поглибленого вивчення і є перспективними для застосування в медицині.  
**Ключові слова:** протимікробна дія, *Artemisia*, контрольні штами.

Протягом останніх років прогрес в лікуванні та профілактиці інфекційних захворювань обумовлений, насамперед, розробкою і впровадженням в медичну практику антибіотиків і сульфамідів. Арсенал цих хіміотерапевтичних засобів досить широкий і продовжує інтенсивно поповнюватися препаратами нових поколінь [1, 2]. Та слід відмітити, що надзвичайно виражена еволюційна здатність мікроорганізмів пристосовуватись до дії широкого кола протидіючих агентів за існуючих терапевтичних підступів до лікування інфекційних і гнійно-запальних захворювань призводить до формування й широкого розповсюдження стійких штамів патогенів [3, 4]. На цьому фоні відбувається переоцінка ролі антибіотиків у хіміотерапії, відроджується зацікавленість до антисептиків, особливо рослинного походження.

Досить перспективними у фармації і клініці є представники роду полину (*Artemisia L.*), що вегетують на території України. Найпоширеніші серед них види – полин звичайний (*Artemisia vulgaris L.*) і полин австрійський (*Artemisia austriaca*).

Метою даної роботи було вивчення протимікробної дії біологічно активних речовин, отриманих з вітчизняної лікарської рослинної сировини – трави полину звичайного і полину австрійського, в порівнянні з офіційною сировиною – травою полину гіркого (*Artemisia absinthium*), означення

перспективи їх використання в медицині, ветеринарії та фармації.

**Матеріал і методи.** Препарати Aab1 – Aab4, Av8 – Av11, Aaus15 – Aaus18 для визначення антимікробної активності одержували на основі ліпофільних фракцій рослин, використовуючи хлороформні (Aab1, Aab2, Av8, Av9, Aaus15, Aaus16) та етил-ацетатні витяги (Aab3 Aab4, Av10, Av11, Aaus17, Aaus18), які отримано методом рідинно-рідинного фракціонування в послідовному ряду з поступово наростаючою полярністю [5, 6]. Для визначення протимікробної дії використано також водні витяги з полину гіркого 1:20 Впг-20 та 1:50 Впг-50, полину звичайного 1:20 Впз-20 та 1:50 Впз-50 і полину австрійського 1:20 Впа-20 та 1:50 Впа-50 [7, 8]. Модифіковані препарати Aab-M7, Av-M14 та Aaus-M21 конструювали за методом [9]. Для визначення антибактеріальної активності речовин використовували агар Мюллера–Хінтона, мікроби вирощували на щільному живильному агарі і середовищі Сабуро. Кожну серію живильного середовища якісно і кількісно контролювали згідно з нормативними документами. Протимікробну активність визначали методом дифузії в агар (метод «колодязів») [10, 11]. У кожному лунку (розміром 6–8 мм) вводили препарат, чашки Петрі розміщували в термостаті на 18–24 години. Для оцінки активності препаратів використовували тест-штами ( $10^2$  КУО/мл) відповідно до

© Н.В. Кашпур та ін.

рекомендацій ВООЗ: *S. aureus* 25923, *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853, *B. subtilis* 6633, *P. vulgaris* 4636, *C. albicans* 885-663. Ступінь чутливості мікроорганізмів щодо досліджуваної речовини оцінювали за розміром зон затримки росту.

**Результати та їх обговорення.** Отримані експериментальні дані наведені в таблиці.

полину по-різному інгібували ріст тест-мікробів. Так, середню і слабку активність показали модифіковані препарати *Artemisia vulgaris*, *Artemisia austriaca* на відміну від виду *Artemisia absinthium*, який у використаних дозах взагалі її не проявив.

Високою активністю до *S. aureus* 25923 володіли етилацетатні фракції полину гірко-

*Чутливість мікроорганізмів до біологічно активних речовин роду Artemisia*

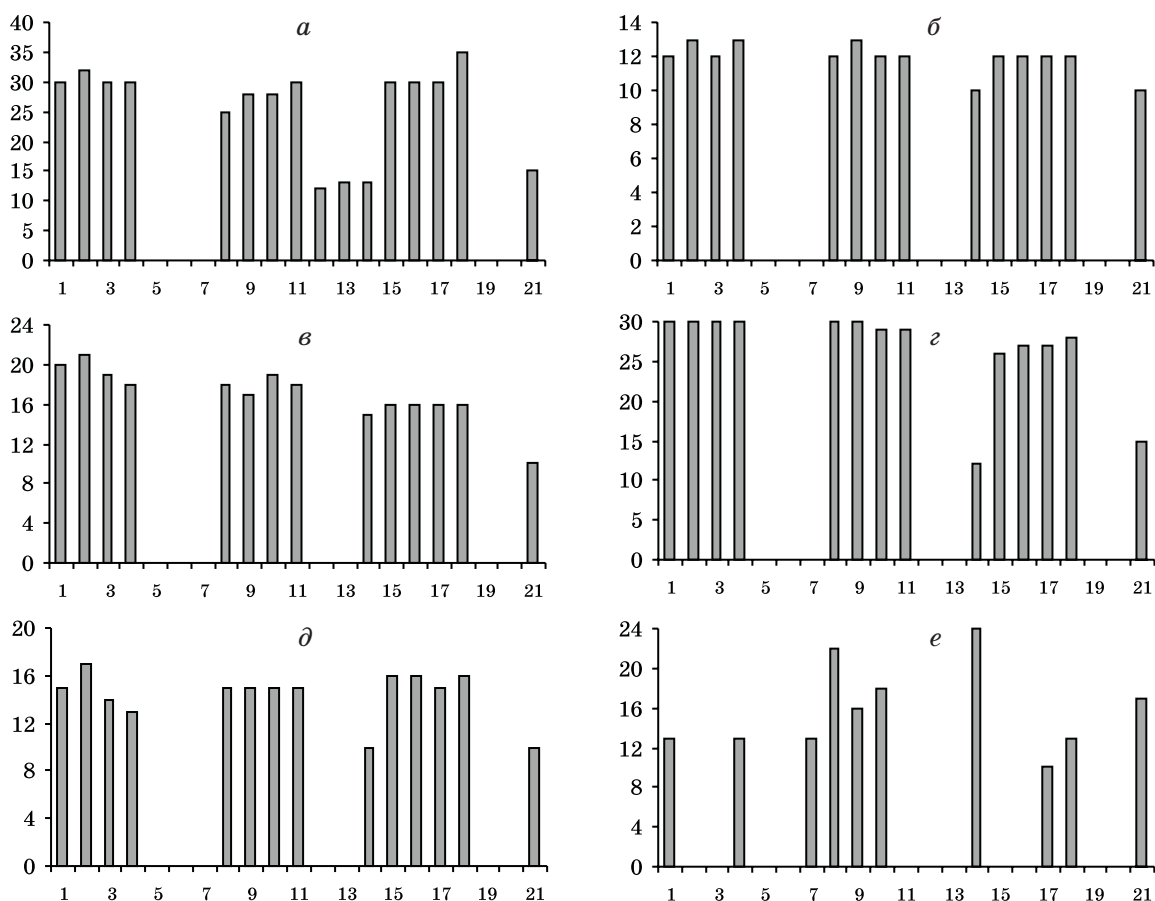
Шифр фіто-речовини	Код препарата	Затримка росту мікроорганізмів, (M±m) мм					
		<i>S.aureus</i> 25923	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i> 27853	<i>B. subtilis</i> 6633	<i>P. vulgaris</i> 4636	<i>C. albicans</i> 885-663
1	Aab1	30,0±0,4	12,0±0,2	20,2±0,2	30,3±0,4	15,0±0,2	13,0±0,2
2	Aab2	32,2±0,4	13,1±0,2	21,2±0,3	30,2±0,4	17,2±0,3	x
3	Aab3	30,0±0,5	12,0±0,3	19,3±0,3	30,2±0,4	14,1±0,2	x
4	Aab4	30,1±0,5	13,1±0,2	18,3±0,2	30,3±0,5	13,1±0,2	13,0±0,2
5	Впг-20	x	x	x	x	x	x
6	Впг-50	x	x	x	x	x	x
7	Aab-M7	x	x	x	x	x	13,1±0,2
8	Av8	25,0±0,3	12,0±0,2	18,2±0,3	30,3±0,5	15,0±0,3	22,3±0,4
9	Av9	28,2±0,3	13,1±0,3	17,2±0,2	30,4±0,4	15,1±0,2	16,2±0,2
10	Av10	28,1±0,4	12,0±0,2	19,3±0,3	29,3±0,3	15,0±0,3	18,2±0,3
11	Av11	30,3±0,5	12,0±0,3	18,2±0,2	29,3±0,3	15,2±0,2	x
12	Впз-20	12,0±0,1	x	x	x	x	x
13	Впз-50	13,0±0,1	x	x	x	x	x
14	Av-M14	13,0±0,1	10,0±0,1	15,0±0,2	12,1±0,2	10,0±0,2	24,4±0,4
15	Aaus15	30,2±0,4	12,1±0,2	16,1±0,2	26,2±0,4	16,1±0,3	x
16	Aaus16	30,3±0,5	12,2±0,2	16,0±0,2	27,3±0,4	16,2±0,3	x
17	Aaus17	30,2±0,4	12,1±0,1	16,0±0,3	27,3±0,5	15,0±0,3	10,0±0,1
18	Aaus18	35,3±0,5	12,2±0,2	16,1±0,2	28,2±0,4	16,2±0,3	13,1±0,2
19	Впа-20	x	x	x	x	x	x
20	Впа-50	x	x	x	x	x	x
21	Aaus-M21	15,0±0,2	10,0±0,1	10,0±0,1	15,0±0,2	10,0±0,1	17,0±0,2

Примітки: 1. x – затримка росту відсутня.  
2. p<0,05.

Доведено, що ліпофільні фракції суттєво пригнічують, хоча і в різному ступені, ріст і накопичення використаних тест-штамів мікроорганізмів. Так, ліпофільні компоненти усіх трьох видів полину демонструють достатньо високу активність по відношенню до *S. aureus* 25923, *P. aeruginosa* 27853, *B. subtilis* 6633. Середню і порівняно слабку активність ці фракції проявляють щодо *E. coli* 25922, *P. vulgaris* 4636, *C. albicans* 885-663. Водні витяги протимікробною дією не володіли. Модифіковані препарати

го і австрійського (30–35 мм), дещо нижчою – хлороформні (25–30 мм), рисунок, а; водні витяги полину звичайного проявили значно слабкішу протимікробну дію (12–13 мм). Модифікований препарат *Artemisia austriaca* виявився недостатньо активним (15 мм).

Стосовно *E. coli* 25922 ліпофільні фракції (хлороформні і етилацетатні витяги) полину проявили слабку активність (12–13 мм), ще слабкішу показали модифіковані препарати *Artemisia vulgaris* і *Artemisia austriaca* (10 мм), рисунок, б.



Антибактеріальна активність зразків різних фракцій полину по відношенню до контрольного штаму *S. aureus* 25923 (а), *E. coli* 25922 (б), *P. aeruginosa* 27853 (в), *B. subtilis* 6633 (г), *P. vulgaris* 4636 (д), *C. albicans* 885-663 (e) (1–21 – шифр фіторечовин, див. таблицю)

Щодо *Pseudomonas aeruginosa* 27853, означено середню активність хлороформної фракції полину гіркокого до 21 мм, інших фракцій – 16–19 мм, модифіковані препарати полину звичайного та австрійського затримували розвиток псевдомонад в діаметрі до 15 мм (рисунок, в).

Щодо *B. subtilis* 6633, усі хлороформні і етилацетатні фракції володіли достатньо високою антибактеріальною активністю (26–30 мм), рисунок, г.

Стосовно *P. vulgaris* 4636, ліпофільні фракції (хлороформні і етилацетатні витяги) проявляють слабку активність (15–17 мм). Слабку активність показали модифіковані препарати *Artemisia vulgaris*, *Artemisia austriaca* (10 мм), рисунок, д.

Поряд з антибактеріальною дією вивчали і протигрибкову активність речовин, результати якої наведено на рисунок, е. Помірну антифунгальну активність щодо *C. albicans* 885-663 проявили хлороформна фракція і модифікований препарат полину звичайного (22–24 мм) і полину австрійського (17 мм).

## Висновки

1. Проведено вивчення антибактеріальної і антифунгальної активності біологічно активних речовин трьох видів роду *Artemisia* відносно штамів *S. aureus* 25923, *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853, *B. subtilis* 6633, *P. vulgaris* 4636, *C. albicans* 885-663.

2. Встановлено, що ліпофільні фракції суттєво пригнічують ріст і накопичення використаних тест-штамів мікроорганізмів. Досліджені ліпофільні компоненти трьох видів полину проявляють високу активність до *S. aureus* 25923, *P. aeruginosa* 27853 та *B. subtilis* 6633. Середню і порівняно слабку активність вони демонструють по відношенню до *E. coli* 25922, *P. vulgaris* 4636, *C. albicans* 885-663. Водні витяги взагалі не володіють активністю до жодного із взятих штамів.

3. Біологічно активні речовини ліпофільних структур рослин роду *Artemisia* перспективні для подальшого поглибленого вивчення і розробки на їх основі ефективних протимікробних засобів.

**Література**

1. *Слепцов В.П.* Антимикробные препараты в клинической медицине / В.П. Слепцов, И.В. Бондаренко. – Симферополь, 2002. – 224 с.
2. *European Pharmacopoeia*; 4th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
3. *Авдеев Л.В.* Надзор и контроль за резистентностью к антибиотикам микроорганизмов, изолированных у иммунокомпромированных больных / Л.В. Авдеев, А.В. Шапиро, С.Л. Рыбалко // Лаб. диагностика. – 2000. – № 1. – С. 25–29.
4. *Сидоренко С.В.* Теоретические и практические проблемы антибиотикорезистентности / С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 37, № 9. – С. 44–47.
5. Державна фармакопея України. – 1-ше вид. – Доповнення 1. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Державна фармакопея України. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ, 2008. – Доповнення 1. – 520 с.
7. Державна фармакопея України. – 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: РІРЕГ, 2009. – 280 с.
8. *Дорошенко А.О.* Spectra Data Lab / А.О. Дорошенко. – Харьков: ХНУ им. В.Н. Каразина, 1999.
9. Пат. № 39462. Антибактериальный лекарственный препарат / Комісаренко С.М., Тимченко М.М., Георгієвський Г.В., Ковальчук Н.І., Ковальова А.М., Тимофеев С.В., Комісаренко О.П., Мдгварелі В.А., Тимченко О.М., Комісаренко А.М. – Промислова власність. Офіційний бюл. – № 7. – 15.07.2003.
10. *Навишин С.М.* Рациональная антибиотикотерапия: Справочник / С.М. Навишин, И.П. Фомина. – 4-е изд. – М.: Медицина, 1992. – 495 с.
11. *Решедько Г.К.* Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г.К. Решедько, О.У. Стецюк // Клини. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 348–355.

*Н.В. Кашпур, А.Ю. Волянський, Т.П. Осолодченко, І.О. Мартиросян, О.В. Очкур, А.М. Ковалёва, С.М. Лакман*

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РОДА ARTEMISIA**

Изучали противомикробное действие биологически активных веществ, которые получены из отечественного лечебного растительного сырья – травы полыни обыкновенной и полыни австрийской по сравнению с официальным сырьём – травой полыни горькой. Установили, что ряд препаратов, полученных из трёх видов полыни, имеют выраженную антибактериальную и антифунгальную активность, потому представляют научный интерес для последующего углублённого изучения и являются перспективными для применения в медицине.

**Ключевые слова:** *противомикробное действие, Artemisia, контрольные штаммы.*

*N.V. Kashpur, A.Yu. Volynskiy, T.P. Osolodchenko, I.O. Martirosyan, A.V. Ochkur, A.M. Kovaleva, S.M. Lachman*

**DETERMINATION OF ANTIBACTERIAL ACTION OF ACTIVE MATTERS OF SORT ARTEMISIA**

It was studied of the antibacterial action biologically of active matters, that receipt from domestic medical vegetable raw material of grass of wormwood ordinary and herbages of wormwood austrian as compared to ofitsinales raw material – grass of wormwood bitter. It is shown that row of preparations, got from three types of wormwood, have expressed antibacterial and antifungal activity, that is why are of scientific interest for a subsequent deep study and are perspective for application in medicine.

**Key words:** *antibacterial action, Artemisia, control strains.*

*Поступила 24.06.10*

УДК 616-092.9-099:678.744.5: 577.17

*О.А. Наконечна*

## ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ВМІСТ АДРЕНАЛІНУ І НОРАДРЕНАЛІНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ

*Харківський національний медичний університет*

Вивчено вплив простих поліефірів на стан ендокринної системи в організмі експериментальних тварин. Ксенобіотики впливали на симпатoadреналову систему, про що свідчить зміна вмісту в крові гормонів адреналіну і норадреналіну. Підвищення концентрації «адаптивних» гормонів є фактором, який свідчить про напруження системи адаптації організму щурів і реципрокних взаємозв'язків з імунною і нервовою системами.

**Ключові слова:** *прості поліефіри, адреналін, норадреналін.*

Техногенні, зокрема хімічні, забруднювачі посідають провідне місце серед чинників, що негативно впливають на стан здоров'я населення. Невпинне зростання числа хімічних сполук, що використовуються в промисловості, сільському господарстві, медицині та побуті, зумовлює актуальність вивчення механізмів їх патогенного впливу на організм. Прості поліефіри (ППЕ) на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу і пропіленгліколів (ПнПГ) виробляються у великому обсязі і широко використовуються в різних галузях народного господарства в якості цільових продуктів і основних компонентів для отримання пластмас, пінопластів, поліуретанів, миючих засобів, емульгаторів, гідравлічних, гальмівних речовин, а деякі з них у практичній і експериментальній медицині як кріопротектори й пролонгатори лікарських препаратів [1].

Попередніми експериментальними дослідженнями щодо тривалого впливу ППЕ в дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на організм щурів виявили розвиток стану, що супроводжується недостатністю адаптаційних механізмів. У розгортанні останніх суттєву роль відіграє симпатoadреналова система, показниками стану якої є вміст катехоламінів – адреналіну і норадреналіну [2–4]. Участь катехоламінів у пристосувальних реакціях організму є одним із значних елементів розвитку стану «напруженості», або стресу [5]. Доведено, що тривалий вплив катехоламінів може призвести до порушення місцевого

кровообігу, пошкодження клітинних мембран і внутрішньоклітинних органел, трансмембранного іонного транспорту, зниження енергетичного потенціалу клітин. При цьому ступінь порушень органів і тканин значною мірою залежить від стану про- і антиоксидантної систем [6]. Всебічне вивчення механізмів дії ППЕ на організм, на нашу думку, потребує визначення активності симпатoadреналової системи.

Метою дослідження було вивчення вмісту адреналіну і норадреналіну в сироватці крові щурів за умов тривалого впливу простих поліефірів у дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>.

**Матеріал і методи.** Експеримент виконано на 270 статевозрілих 3-місячних щурах-самцях популяції Вістар масою 180–220 г, які утримувались у стандартних умовах віварію. У роботі використані хімічні зразки ППЕ з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Щурам протягом 30 діб одноразово внутрішньошлунково напщесерце зондом вводили водні розчини: ППЕ на основі ПГ з молекулярною масою (ММ) 192, 540, 1120, 2106 (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); ППЕ на основі Гл і ПГ з ММ 498, 1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); ППЕ на основі Пн і ПГ з ММ 700, 790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Розрахунок необхідної для введення кількості речовин проводили, виходячи з даних про параметри їхньої токсичності. Використовували дози 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>, які відповідно складали: для ПГ-1120 – 0,48, 0,048 та 0,0048; ПГ-2106 – 0,145, 0,0145 та 0,00145; ПГ-192 – 0,304,

© О.А. Наконечна.

0,0304 та 0,00304; ПГ-540 – 0,18, 0,018 та 0,0018; ГлПГ-498 – 2,1, 0,21 та 0,021; ГлПГ-1136 – 0,15, 0,015 та 0,0015; ПнПГ-700 – 1,5, 0,15 та 0,015; ПнПГ-790 – 1,7, 0,17 та 0,017 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. В контрольній і експериментальних групах знаходилось по 10 тварин. При виконанні роботи дотримувались основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

Вміст адреналіну і норадреналіну в сироватці крові щурів визначали після їх виділення хроматографічним методом [7]. Використовували колонки з катіонообмінною смолою Dowex Wx4, 200–400 mesh., натрієва форма; параметри колонки  $d = 4$  мм,  $h = 75$  мм. Як стандарт використовували норадреналіну гідрохлорид (Угорщина) і адреналіну гідрохлорид виробництва Харківського заводу ендокринних препаратів.

Аналіз отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень, парамет-

ричних методів перевірки гіпотез з використанням  $t$ -критерію Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [8].

**Результати та їх обговорення.** Аналіз функціональної активності симпатoadренолової системи щурів за умов тривалого впливу ППЕ свідчив про її збудження, що підтверджується суттєвим підвищенням вмісту адреналіну і норадреналіну в сироватці крові (таблиця).

Поліефіри на основі ПГ, Гл та ПГ за дії 1/10 ДЛ<sub>50</sub> на 30-ту добу експерименту статистично достовірно збільшували рівень адреналіну в середньому на 80 %, а 1/100 ДЛ<sub>50</sub> – на 39 % порівняно з контролем. Для ППЕ на основі Пн і ПГ ця динаміка залишалася достовірною, але менш вираженою. Доза 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не змінювала вмісту катехоламінів у сироватці крові.

Високі значення вмісту адреналіну і норадреналіну свідчать про мобілізацію механізмів адаптації та резистентності організму при інтенсивному стресовому впливі досліджуваних речовин. Виникла реакція наднир-

*Вміст адреналіну і норадреналіну в сироватці крові щурів (n=10) за умов дії простих поліефірів, ( $M \pm m$ ) нмоль/л*

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	Адреналін	Норадреналін
Контроль		4,84±0,58	2,67±0,33
<i>Прості поліефіри на основі пропіленгліколів</i>			
ПГ-192	1/10	8,78±0,47*	5,21±0,42*
	1/100	6,23±0,54*	4,91±0,38*
	1/1000	4,70±0,42	3,23±0,34
ПГ-540	1/10	8,56±0,49*	5,34±0,55*
	1/100	6,33±0,40*	4,98±0,45*
	1/1000	5,12±0,36	3,12±0,43
ПГ-1120	1/10	8,71±0,59*	5,76±0,39*
	1/100	6,48±0,37*	4,87±0,37*
	1/1000	4,99±0,68	3,14±0,38
ПГ-2106	1/10	8,89±0,78*	5,33±0,45*
	1/100	6,12±0,34*	4,91±0,51*
	1/1000	5,42±0,67	2,98±0,25
<i>Прості поліефіри на основі гліцеролу і пропіленгліколів</i>			
ГлПГ-498	1/10	8,45±0,65*	4,78±0,30*
	1/100	6,60±0,56*	3,37±0,32*
	1/1000	5,30±0,75	2,58±0,31
ГлПГ-1136	1/10	8,98±0,56*	5,81±0,67*
	1/100	6,12±0,34*	4,92±0,50*
	1/1000	5,18±0,6	3,12±0,27
<i>Прості поліефіри на основі пентолу і пропіленгліколів</i>			
ПнПГ-700	1/10	7,67±0,52*	4,41±0,34*
	1/100	6,29±0,58*	3,87±0,32*
	1/1000	5,36±0,65	3,22±0,27
ПнПГ-790	1/10	7,70±0,68*	4,31±0,27*
	1/100	6,02±0,41*	3,45±0,29*
	1/1000	5,59±0,65	2,90±0,38

*Примітка.* \*  $p < 0,05$  відносно контролю.

ників на надходження ППЕ з гіперпродукцією катехоламінів направлена на підвищення компенсаторно-захисних сил організму і життєвоважливих органів.

У розвитку адаптації організму за умови надходження ксенобіотиків розрізняють: формування толерантності організму, яка здійснюється при активації симпатoadренолової системи; формування резистентності, яка направлена на збереження стабільних параметрів гомеостазу і супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи.

Негайний етап адаптації («аварійний») розвивається на самому початку дії чужорідних сполук. При цьому реагують вісцеральні службові системи допоміжного значення – кровообіг, дихання. Цими реакціями керує ЦНС із широким використанням гормональних факторів, а саме катехоламінів, що, у свою чергу, супроводжується підвищеним тонусом симпатичної нервової системи. Наслідком цього є активація симпатoadренолової системи і зміни вегетативних функцій, які мають катаболічний характер і забезпечують організм необхідною енергією, немов у передбаченні в майбутньому збільшення витрат. Ці попереджувальні міри є яскравою ілюстрацією «випереджуючого» збудження. В цю стадію підвищена активність допоміжних систем протікає не координовано, з елементами хаотичності. Реакції генералізовані та неекономні і часто перевищують необхідний для даних умов рівень. Число змінених показників у діяльності різних систем не виправдано велике. Керування функціями з боку ЦНС і гуморальних факторів недостатньо синхронізовано, і весь етап у цілому носить ніби пошуковий характер і уявляється як спроба адаптуватися до нового фактора або до нових умов головним чином за рахунок органних, системних допоміжних механізмів. Тканинні процеси і тим більше молекулярні в клітинах і мембранах організму

в цей час направлено не змінюються, тому що для їхньої стаціонарної перебудови необхідний більш значний час. Негайний етап адаптаційної відповіді організму на дію стресового фактора в основному протікає на фоні підвищеної емоційності. Відповідно в механізми протікання цього етапу також включаються всі елементи ЦНС, які забезпечують саме емоційні зсуви в організмі. Цей етап адаптації може бути виражений по-різному, в залежності не тільки від індивідуальних особливостей організму, але й від сили стресових факторів (чим сильніші вони, тим більше виражена реакція). Відповідно він може супроводжуватися сильно або слабо вираженим емоційним компонентом, від якого, у свою чергу, залежить мобілізація вегетативних механізмів.

#### Висновки

1. В організмі експериментальних тварин на 30-ту добу дії простих поліефірів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> спостерігаються порушення з боку ендокринної системи, а саме симпатoadренолового ланцюга. Напряга функціональних резервів цієї системи може призвести до виснаження її секреторної здатності, а розбіжності у функціонуванні її центральних і периферійних елементів і зворотних зв'язків – до гормональної дисрегуляції обмінних процесів, неадекватності метаболізму, перевищення катаболічних процесів над анаболічними, що формують дистрофічні й деструктивні порушення в різних органах і тканинах.

2. Досліджувані ксенобіотики призводять до десинхронізації функціонування симпатoadренолової системи, що підтверджується підвищенням на 30-ту добу в сироватці крові щурів вмісту адреналіну і нор-адреналіну.

3. Підвищення концентрації «адаптивних» гормонів є фактором, який свідчить про напругу системи адаптації організму експериментальних тварин і реципрокних взаємозв'язків з імунною і нервовою системами.

#### Література

1. Torchilin V.P. Poly(ethyleneglycol) on the liposome surface: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity / V.P. Torchilin, V.G. Omelyanenko, M.I. Papisov // Biochem. Biophys. Acta. – 1994. – V. 1195, № 1. – P. 11–20.
2. Наконечная О.А. Влияние техногенных химических факторов на гормональный профиль и активность NO-зависимых процессов в организме теплокровных животных / О.А. Наконечная, С.А. Стеценко, В.И. Жуков // Проблемы эндокринной патологии. – 2008. – № 1. – С. 76–81.
3. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П.Н. Уचाкин, О.Н. Учакина, Б.В. Тобин и др. // Вестник РАМН. – 2007. – № 9. – С. 26–31.
4. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф.И. Фурдуй. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 240 с.

5. Meerson F.Z. Adaptation defense of the organism / F.Z. Meerson, M.G. Pshennicova, T.Yu. Malyshev // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1996. – № 793. – P. 371–385.

6. Feliciano L. Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation / L. Feliciano, R.J. Henning // Clin. Cardiol. – 1999. – № 22. – P. 775–786.

7. Alack C. A procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin // C. Alack, T. Magnusson // Acta Pharmacol. Toxicol. – 1978. – V. 42. – P. 35–57.

8. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. шк., 1990. – 154 с.

#### **О.А. Наконечная**

#### **ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ АДРЕНАЛИНА И НОРАДРЕНАЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС**

Исучено влияние простых полиэфиров на состояние эндокринной системы в организме экспериментальных животных. Ксенобиотики влияли на симпатoadреналовую систему, о чём свидетельствовало изменение содержания в крови гормонов адреналина и норадреналина. Повышение концентрации «адаптивных» гормонов является фактором, который свидетельствует о напряжении системы адаптации организма крыс и реципрокных взаимосвязях с иммунной и нервной системами.

*Ключевые слова:* простые полиэферы, адреналин, норадреналин.

#### **О.А. Наконечная**

#### **INFLUENCE OF POLYETHERS ON ADRENALIN AND NORADRENALIN CONTENTS IN RAT BLOOD SERUM**

The article showed the data of endocrine system state in the organism of experimental animals at influence of polyesters. The xenobiotics influenced on sympathoadrenal system, that was verified by alterations in blood levels of adrenalin and noradrenalin. The increase in «adaptive» hormones level is a factor, which signifies the strain of rat organism adaptation system and opposite interconnections with immune and nervous system.

*Key words:* polyesters, adrenalin, noradrenalin.

Поступила 02.09.10

# ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1-092

*С.М. Коваль, М.Ю. Пенькова, О.В. Мисниченко, О.М. Литвинова*

## ПРОБЛЕМА ПАТОГЕНЕЗУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КЛЮЧОВІ МЕХАНІЗМИ

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Наведені головні ланки патогенезу артеріальної гіпертензії. Показано, що етіопатогенетичний фактор не може спричинити гіпертонічну хворобу – полігенна теорія. Особливе значення у світі сучасних уявлень набуває латентне запалення, зокрема система цитокінів.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, гіпертонічна хвороба, патогенез, цитокіни.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) призводить до розвитку тяжких серцево-судинних і ниркових ускладнень, які значно погіршують прогноз хворих. На долю ГХ припадає до 85–90 % усіх випадків артеріальних гіпертензій (АГ).

Аналізуючи проблему ГХ, необхідно відмітити, що незважаючи на велику кількість робіт, присвячених цій проблемі, етіологія і патогенез ГХ залишаються недостатньо зрозумілими. В кінці ХХ ст. багато положень щодо ГХ, які вважалися вирішеними, було піддано критиці. Нові епідеміологічні дані, результати клінічних і багатоцентрових досліджень суттєво доповнили уявлення про походження ГХ і значно змінили підходи до її лікування [1–4].

В першу чергу слід відмітити, що отримано переконливі підтвердження полігенної теорії ГХ. Це означає необхідність розглядати ГХ не тільки як хворобу хронічно підвищеного артеріального тиску (АТ), а і як складний комплекс взаємозв'язаних гемодинамічних, метаболічних і нейрогуморальних порушень [5]. «Мозаїчна» теорія Пейджа дає чіткі уявлення про основні патогенетичні механізми ГХ, згідно з якою один етіопатогенетичний фактор не може викликати це захворювання, а вагомою є тільки сукупність факторів.

Нові перспективи пов'язані з вивченням генетичних аспектів АГ і ГХ. Так, виділено рідкі моногенні форми симптоматичних АГ.

У відношенні ГХ була добре документована роль генів ренін-ангіотензинової системи (генів ангіотензиногену, його рецептора, гена ангіотензинперетворюючого ферменту). Алелі генів ангіотензину – 6А і 235Т – вже використовуються для оцінки генетичної схильності до ГХ. Показана значущість ряду інших генів для розвитку ГХ:  $\alpha$ -адучину, рецептора інсуліну, трансформуючого фактора росту 1 та ін. [6, 7].

На сьогодні первинним фактором у формуванні ГХ вважається генетично детермінована схильність, яка виражається, зокрема, в розповсюджених порушеннях транспортної системи іонів і структури цитоплазматичної мембрани клітин. Результатом цього є змішування рівнів регуляції кальцієвого обміну, зміни гормонально-клітинних взаємовідношень, які проявляються підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, ренін-ангіотензинової, альдостеронової, інсулярної систем тощо [5]. Кальцієве перевантаження клітини підвищує скорочувальний потенціал гладеньких м'язів – судинофункціональний компонент підвищення периферичного судинного опору. Крім того, підвищення вмісту внутрішньоклітинного кальцію активує клітинні протоонкогени (ростові фактори), які призводять до гіпертрофії і гіперплазії гладеньких м'язів судин, – органічний компонент периферичного судинного опору. Наслідком цих процесів є гіпертрофія

© С.М. Коваль та ін.

міокарда, підвищена скоротливість, потовщення просвіту судин, які, у свою чергу, призводять до фіксації АТ на високому рівні.

Одним із найчастіших проявів генетичної схильності до ГХ є генетично детермінована гіперактивність ряду вазопресорних систем, перш за все симпатoadреналової і ренін-ангіотензинової. Гіперактивність цих систем реєструється вже на початкових стадіях розвитку ГХ, а також у практично здорових осіб, батьки яких хворіють на ГХ [8]. Вказана гіперактивність клінічно проявляється вазоспастичними змінами і так званім гіперкінетичним синдромом гемодинаміки, для якого притаманні підвищення серцевого викиду, частоти серцевих скорочень і систолічного АТ (САТ). У хворих з гіперактивацією ренін-ангіотензинової системи часто спостерігаються важка ГХ і прискорений розвиток судинних мозкових, кардіальних і ниркових ускладнень [9].

Достатньо розповсюдженим варіантом патогенезу ГХ є натрійзалежна форма захворювання. При цій формі виявляється також генетично обумовлена схильність до підвищеної затримки натрію нирками у відповідь на перманентні харчові навантаження куховарською сіллю. Описані географічні особливості у схильності представників різних національностей до зайвої затримки натрію. Встановлена значна розповсюдженість в різних регіонах зниженої смакової чутливості до куховарської солі, що і обумовлює підвищення затримки натрію в організмі [1]. В патогенезі натрійзалежної форми ГХ велике значення має дефіцит, у тому числі і генетично обумовлений, натрійуретичних факторів (пептидів).

В останні роки все більшу увагу дослідників привертає метаболічний варіант патогенезу ГХ. Цей варіант став відомим як «смертельний квартет», або «синдром сучасного образу життя». Умовами, які привертають до цього варіанта, є зниження фізичної активності і нераціональне підвищення вживання висококалорійної їжі, збагаченої жирами тваринного походження. Основними компонентами метаболічного варіанта ГХ є абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність і порушення ліпідного обміну [1, 10]. Серед ланцюгів цього варіанта головну роль відводять ранньому розвитку інсулінорезистентності. Сама інсулінорезистентність в значній частині випадків може бути генетично обумовленою. Для метаболічного варіанта ГХ характерні ранній розвиток атеросклерозу, цукрового діабету

2-го типу, гіпертонічної та діабетичної нефропатії, ішемічної хвороби серця (ІХС) та мозкового інсульту [3].

Важливе значення в генезі серцево-судинних захворювань, і в тому числі АГ, відводиться ендотелію судин і ролі оксиду азоту. Ендотелій судин розглядається, з одного боку, як орган-мішень, який найбільш рано уражується при ГХ, з іншого – як виток підвищення АТ. Основною функцією ендотелію є підтримка рівноваги у стані ряду гомеостатичних процесів, таких як гемостаз, тонус судин, синтез і інгібування ростових факторів, неспецифічне запалення [11, 12]. Є дані про роль порушення рівноваги між вазопресорними (ендотелін 1, ангіотензин II та ін.) і вазодепресорними (оксид азоту, простагліцилін) продуктами ендотеліальних клітин в прогресуванні ГХ. Встановлено, що ендотеліальна дисфункція при ГХ має генералізований характер і проявляється в різних судинних басейнах, але, що дуже важливо, на рівні мікроциркуляторного русла [13].

На сучасному рівні пульсовий АТ (ПАТ) розглядається як один із найбільш інформативних інтегральних показників АТ, особливо в осіб похилого віку. Уявлення про невелике прогностичне значення САТ для прогнозу ГХ переглянуті. Більш того, встановлена значна роль підвищення САТ в розвитку ускладнень АГ. ПАТ кваліфікується зараз як незалежний фактор підвищеного ризику ускладнень. Особливо чітко це продемонстровано у відношенні коронарних подій і серцевої недостатності [14–16]. Підвищення ПАТ асоціюється з більшою частотою коронарного атеросклерозу, мозкових інсультів, лакунарних інфарктів мозку, судинної деменції та ХНН. Але, без сумніву, в якості одного із важливих і тяжких варіантів ГХ продовжує розглядатися гемодинамічний тип захворювання з підвищенням загального периферичного судинного опору (ЗПСО). Доступним показником підвищення ЗПСО вважається підвищений рівень ДАТ. Саме підвищення ДАТ багато років вважалось найбільш важливим показником важкості перебігу ГХ. На рівень ДАТ також орієнтувалися при оцінці ефективності лікування хворих на ГХ. Підвищення ЗПСО перш за все обумовлено підвищенням тону су резистивних судин, що веде до їх значної перебудови з розвитком так званого судинного ремоделювання (звуження просвіту судин внаслідок гіпертрофії комплексу інтима-медіа і підвищення «жорсткості» стінки

судин). Судинне ремоделювання відбувається в різних басейнах, нирках, мозку, серці, периферичних басейнах. Слід відмітити, що при ГХ спостерігається перебудова не тільки судин, а й серця. Відбувається «ремоделювання серця», яке проявляється у формуванні гіпертрофії лівого шлуночка з подальшим розвитком дилатації порожнин серця і серцевої недостатності [17, 18]. Основними механізмами ремоделювання серця і судин при ГХ є названі гемодинамічні і нейрогуморальні фактори пресорного і ростового характеру. Серед важливих нейрогуморальних факторів розвитку і прогресування серцево-судинної системи і нирок при ГХ треба відмітити натрійуретичні пептиди, альдостерон, нейропептид  $\gamma$ , серію вазодепресорних факторів, які пригнічені при ГХ (простагландин, простагландини E, адреномедулін тощо). Формування такої патологічної перебудови серцево-судинної системи є одним із важливих етапів становлення ГХ і базою для прискореного розвитку ускладнень серця, судин і нирок.

Особливу увагу привертає роль латентного запалення в патології судин і ГХ. Останніми роками збільшився інтерес дослідників до системи цитокінів, який пов'язаний із ключовою роллю цих молекул у розвитку патології людини [19–23].

На даний час досить чітко показана роль запалення в розвитку і прогресуванні атеросклерозу, ХСН, АГ [24–37]. Говорячи про атерогенез, необхідно відмітити, що встановлена роль активації запальних процесів не тільки у формуванні атеросклеротичної бляшки, але й в її дестабілізації, розвитку ІХС, стенокардії, гострого коронарного синдрому, гострого інфаркту міокарда, а також процесів постінфарктного ремоделювання серця.

Велика кількість досліджень присвячена ролі запалення у формуванні і прогресуванні ХСН. Серія робіт вказує на досить важливе патогенетичне значення ряду прозапальних цитокінів, і перш за все ФНП- $\alpha$ , при ХСН [33, 37]. Більше того, показано, що адекватна комбінована терапія ХСН, яка поліпшує клінічний стан хворих, приводить також до достовірного зниження у крові рівнів прозапальних цитокінів, включаючи і ФНП- $\alpha$ .

Найменше вивчена проблема взаємозв'язку запалення і патогенезу АГ, у першу чергу її найбільш розповсюдженої есенціальної форми, або ГХ (вторинні АГ мають досить визначену природу). Причина такого недостатнього вивчення проблеми криється

в тому, що ГХ дуже часто асоціюється з атеросклеротичними процесами і з формуванням ХСН.

Найчастіше ГХ, у тому числі і на ранньому етапі, асоційована з початковими атеросклеротичними процесами. Між ГХ і атеросклерозом існують чисельні зв'язки, наявність ряду загальних і середовищних етіопатогенетичних факторів та визначення первинних і вторинних пускових моментів ініціації захворювань є складним. З однієї сторони, не викликає сумніву, що підвищений АТ може сприяти ініціації й прогресуванню атеросклеротичного ураження судин, з іншої – атеросклероз може розвиватись як первинне ураження судинної системи з наступним розвитком ГХ, як наслідок атеросклеротичних уражень. Однак і атеросклероз і ГХ можуть до певного часу розвиватись ізольовано.

Можна виділити прямі й непрямі механізми ефектів АГ по відношенню до атерогенезу. Прямі ефекти підвищеного АТ проявляються безпосереднім пошкодженням стінок судин в результаті гемодинамічних факторів: зміни потоку крові, перетворення його в турбулентний потік, що супроводжується розвитком напруження зрушення (shear stress). Непрямі ефекти – це вплив з боку багатьох регуляторних систем з різними біологічними реакціями, які можна уявити наступним чином: нейрогуморальні зміни із дисбалансом вазодепресорних і вазопресорних субстанцій (перш за все з активацією останніх); судинний оксидантний стрес з продукцією вільних радикалів супероксиду; дисфункція ендотелію з погіршенням ендотелійзалежної судинної релаксації; збільшення хемотаксису, адгезії моноцитів, Т-лімфоцитів, лейкоцитів до ендотелію і міграція макрофагів, ліпідів до інтими; стимуляція факторів росту, експресія цитокінів і вазорегуляторних молекул з проліферацією клітин гладкої мускулатури; запальний фібропроліферативний процес ендотелію і клітин гладкої мускулатури стінок артерій [38–42].

Навіть незначні, але повторні підвищення АТ можуть служити достатнім фактором для розвитку дисфункції ендотелію з наступним формуванням атеросклерозу. Прогресування ГХ надалі відбувається завдяки ряду механізмів, у першу чергу активації нейрогуморальних пресорних факторів, які і призводять до прогресування гемодинамічних і структурних змін серця і судин, порушення системи згортання крові та фор-

мування атеросклерозу, ІХС і ХСН. Одним з найважливіших ланок даного ланцюга є активація запалення зі збільшенням продукції як прозапальних, так і протизапальних цитокінів.

У зв'язку з цим ряд робіт останнім часом присвячений вивченню міжклітинних взаємовідношень ендотелію з клітинами крові, які здійснюються за допомогою цитокінів і ростових факторів, у тому числі і при АГ [38–42].

Серед цитокінів велика увага приділяється сімейству інтерлейкінів (ІЛ). Одним із перших у списку патогенетично значущих у пошкодженні судин ІЛ значиться ІЛ-1. ІЛ-1 синтезується клітинами макрофагально-моноцитарного ряду і ендотеліоцитами у відповідь на ушкодження тканин; при взаємодії з ендотеліоцитами стимулює проліферацію клітин, ініціює прокоагулянтну активність, сприяє синтезу інших прозапальних цитокінів, здійснює стимулюючий вплив на процес адгезії різних клітин, посилює експресію на поверхні ендотелію адгезивних молекул, регулює взаємовідношення ендотеліоцитів із системою коагуляції, фібринолізу і активністю тромбоцитів [26, 29].

Рядом авторів проведено дослідження сироваткових рівнів ІЛ-1 у хворих на ГХ [19]. Встановлено достовірне підвищення рівня сироваткового ІЛ-1 $\alpha$  у хворих на ГХ вже на початкових стадіях захворювання порівняно з практично здоровими особами. По мірі збільшення ступеня важкості АГ (за рівнями АТ) визначається як зниження, так і підвищення сироваткового рівня ІЛ-1 $\alpha$ . Однак при цьому виявляється позитивна кореляція між сироватковим рівнем ІЛ-1 $\alpha$  і адгезивною здатністю тромбоцитів, а також з рівнем в крові фібронектину, найбільш виражена при тяжкій ГХ. Ці дані свідчать про раннє залучення ІЛ-1 в патогенез ГХ і про його роль на більш пізніх етапах захворювання у розвитку змін тромбоцитарної ланки гемостазу і в пошкодженні судин. Підвищення активності ІЛ-1 $\alpha$  при ГХ можна розглядати як імунозапальну відповідь при ушкодженні ендотелію в умовах підвищеного АТ.

Визначена роль С-реактивного білка (СРБ) і ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  в патогенезі ГХ і

МС. Виявлено підвищення рівнів ІЛ-6 та СРБ, їх тісна позитивна кореляція у хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням.

В інших дослідженнях у хворих на ГХ у поєднанні з МС показана кореляція рівнів СРБ та ІЛ-6 як з рівнями АТ, так і з компонентами МС: інсулінорезистентністю, ожирінням, дисліпопротеїдемією, мікроальбумінурією, гіперкоагуляцією [19]. Достовірне підвищення рівнів у крові СРБ, ІЛ-1, ІЛ-8 і ТНФ- $\alpha$  визначено не тільки у хворих з початковою ГХ (I ступеня), але й у практично здорових осіб з високими нормальними і пограничними рівнями АТ [19, 30]. При цьому показана кореляція вказаних прозапальних цитокінів з величинами АТ. Ряд дослідників вважає, що первинними в цьому ланцюзі патогенетичних змін є гіперліпідемія, інсулінорезистентність і адаптивна гіперінсулінемія, які, впливаючи на імунні клітини, сприяють розвитку метаболічної імунодепресії; інші ж вважають, що саме підвищення цифр АТ (навіть у межах високих нормативних значень) є пусковим механізмом, що призводить до формування ендотеліальної дисфункції з наступною експресією цитокінів, які стимулюють запальні процеси в стінках судин і є ланкою патогенезу як ГХ, так і атеросклерозу. Таким чином, на цей час цитокіни можуть розглядатися як один із потужних і ранніх факторів патогенезу і прогресування як самої ГХ, так і судинних уражень, що розвиваються. Однак роль окремих представників цього великого сімейства на різних етапах формування і прогресування захворювання залишається далеко не визначеною, що стимулює проведення подальших поглиблених робіт у цьому напрямку.

Отже, ГХ – захворювання з надзвичайно складним патогенезом, до механізмів якого включені центральні і периферичні ланцюги – нейрогенні, нейрогуморальні, метаболічні, імунні, клітинні, та мембранні фактори. Вказані механізми в цілому реалізують притаманні ГХ гемодинамічні і структурні порушення так званих органів-мішеней: серця, судин і нирок, що і обумовлює розвиток ряду важких, у тому числі фатальних, ускладнень.

### Література

1. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко / под. ред. В.Н. Коваленко. – К.: Либідь, 2002. – 504 с.
2. Шляхто Е.В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 81–82.

3. Вебер В.Р. Профилактика и лечение артериальной гипертонии / В.Р. Вебер, А.Н. Бритов. – М.–Н.Новгород, 2002. – 239 с.
4. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – Донецк: Норд-Пресс, 2006. – 332 с.
5. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония: новое в диагностике и лечении / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. – М., 2006. – 453 с.
6. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и гипертрофия левого желудочка у мужчин и женщин, страдающих гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Н.Г. Горovenko, Т.В. Колесник и др. // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 31–39.
7. Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 37–43.
8. Ренин-анготензиновая система и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ангиотензинпревращающего фермента / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, Т.В. Колесник, Н. Абу Шихаб // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 20–28.
9. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2008. – 111 с.
10. Артериальная гипертония и ожирение / В.Б. Мичка, В.В. Горностаев, Н.Ю. Шикина и др. // Consilium medicum. – 2001. – Вып. 2. – С. 17–21.
11. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
12. Динник О.Б. Роль апоптозу, оксиду азота та «shear-стрессу» в ремоделиванні кровеносних судин / О.Б. Динник, В.М. Залеський // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2. – С. 51–53.
13. Визир В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии / В.А. Визир, А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 1. – С. 23–33.
14. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий. – К.: Ферзь, 2005. – 200 с.
15. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К., 2007. – 128 с.
16. Дзяк Г.В. Использование информационных технологий для определения степени артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Клін. інформатика і телемедицина. – 2008. – Т. 4, вип. 5. – С. 50–55.
17. Жарінов О.Й. Ремоделивання і дисфункція міокарда при артеріальній гіпертензії / О.Й. Жарінов, Н.Д. Оришин // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 6. – С. 48–54.
18. Колесник Т.В. Хронобіологічні підходи до діагностики та лікування гіпертонічної хвороби в залежності від гіпертрофії лівого шлуночка та ремоделивання міокарда: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Т.В. Колесник. – К., 2008. – 40 с.
19. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков: СПД ФЛ, 2007. – 226 с.
20. Преферанская Н.Г. Лекарственные средства на основе цитокинов / Н.Г. Преферанская // Рос. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 35–38.
21. Лысыкова М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов / М. Лысыкова, М. Вальд, З. Масиновски // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 48–52.
22. Маслов Л.Н. Использование цитокинов для стимуляции неоангиогенеза и регенерации сердца / Л.Н. Маслов, С.И. Сазонова // Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. – Т. 69, № 5. – С. 70–76.
23. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров. – СПб.: Наука, 2001. – 423 с.
24. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В.А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 37–40.
25. Мюльберг А.А. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий / А.А. Мюльберг, Т.В. Гришина // Успехи физиол. наук. – 2006. – Т. 37, № 1. – С. 18–27.
26. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.
27. Иммуновоспалительная активация в развитии хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией / М.Н. Кочуева, Н.Н. Наприковская, М.А. Власенко и др. // Врач. практика. – 2004. – № 4. – С. 51–54.
28. Восканьянц А.Н. Пролиферация клеток стенки артерий человека при атерогенезе как фактор проявления иммунного ответа / А.Н. Восканьянц, В.А. Нагорнев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 10–13.
29. Гитель Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е.П. Гитель, Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клин. медицина. – 2006. – № 6. – С. 10–16.

30. *Ащеулова Т.В.* Модуляція активності фактора некрозу пухлини альфа його розчинним рецептором залежно від віку пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Т.В. Ащеулова // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 3. – С. 78–81.

31. *Ватутин Н.Т.* Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений / Н.Т. Ватутин, В.А. Чупина // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 13–22.

32. *Дзяк Г.В.* Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль // Журнал АМН України. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 78–87.

33. *Фильченков А.А.* Трансформирующий фактор роста  $\beta$ : проатерогенный или антиатерогенный цитокин? / А.А. Фильченков, В.Н. Залесский, Р.С. Стойка // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 48–52.

34. *Ольбинская Л.И.* Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 41–44.

35. *Беленков Ю.Н.* Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 18–23.

36. *Серик С.А.* Система цитокинов при хронической сердечной недостаточности – новая терапевтическая мишень? / С.А. Серик, В.И. Волков, Х.Н. Саламех // Укр. кардиол. журн. – 2002. – № 4. – С. 14–18.

37. *Ковалева О.Н.* Фактор некроза опухоли- $\alpha$ , апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова. – Харьков, 2001. – 172 с.

38. *Адашева Т.В.* Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / Т.В. Адашева, В.С. Задионченко, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 11–16.

39. *Michael T.* Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, G.K. Gewalting // Cardiovasc. Res. – 2002. – V. 55. – P. 368–372.

40. Divergent biological actions of coronary endothelial nitric oxide during progression of cardiac hypertrophy / D.J. Grive, P.A. MacCarthy, N.P. Gall et al. // Hypertension. – 2001. – V. 38. – P. 267.

41. *Ковалева О.Н.* Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца / О.Н. Ковалева, О.А. Нижегородцева // Укр. кардиол. журн. – 2003. – № 3. – С. 48–52.

42. *Лутай М.И.* Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Укр. кардиол. журн. – 2007. – № 5. – С. 37–47.

*С.Н. Коваль, М.Ю. Пенькова, О.В. Мысниченко, О.Н. Литвинова*

#### ПРОБЛЕМА ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Представлены основные звенья патогенеза артериальной гипертензии. Показано, что один этиопатогенетический фактор не может вызвать гипертоническую болезнь – полигенная теория. Особое значение в свете современных представлений приобретает латентное воспаление, в частности система цитокинов.

**Ключевые слова:** артериальное давление, гипертоническая болезнь, патогенез, цитокины.

*S.M. Koval, M.Yu. Penkova, O.V. Mysnicenko, O.M. Litvinova*

#### THE PROBLEM OF PATHOGENESIS OF HYPERTENSION. THE MODERN LOOK AT THE MAIN MECHANISMS

The article presents the main links of the pathogenesis of arterial hypertension. It is shown, that one factor cannot cause hypertension. The disease is the polygonal theory. According to modern ideas the special meaning has the part of the latent inflammation, the system of cytokines in particular.

**Key words:** blood pressure, hypertension, pathogenesis, cytokines.

Поступила 27.05.10

УДК 616.12:001.5

*О.Д. Кучеренко***ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ  
В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЧАСТЬ 2)\****Харьковский национальный медицинский университет*

Показано, что для лечения неосложнённых гипертонических кризов (ГК) используется пероральный приём таких препаратов, как каптоприл, клапидозин, никардипин. Важное условие эффективности лечения – возможность наблюдения за больным. Лечение осложнённых ГК необходимо проводить только в условиях стационара с использованием современных препаратов для внутривенного введения: никардицина, лабеталола, фенолдопама, эсмолола, нитропруссид натрия. Очень перспективным препаратом является клевидипин, который только начинает использоваться в клинической практике. Выбор препарата определяется клинической ситуацией, характером поражения органов-мишеней. Использование популярного до недавнего времени препарата – нифедипина не рекомендуется из-за частых побочных эффектов.

**Ключевые слова:** *осложнённые и неосложнённые гипертонические кризы, антигипертензивные препараты, побочные эффекты.*

Основными препаратами, которые используют для лечения осложнённых гипертонических кризов (ГК), являются лабеталол, никардипин, эсмолол, фенолдопам, нитропруссид натрия, клевидипин [1, 2].

Лабеталол является неселективным  $\beta$ -блокатором и селективным  $\alpha_1$ -блокатором. При внутривенном введении его гипертензивное действие проявляется очень быстро – через 2–5 мин, максимальный эффект достигается через 5–15 мин, а само действие продолжается от 2 до 4 ч [3].  $\beta$ -блокирующее действие препарата приводит к некоторому замедлению частоты сердечных сокращений, минутный объём кровообращения меняется мало [4]. Периферическое сосудистое сопротивление несколько снижается. Назначение препарата не сопровождается снижением кровотока в сосудах сердца, головного мозга, почек. Препарат можно использовать для купирования ГК у беременных женщин, так как он крайне слабо проникает через плацентарный барьер [5, 6]. Лабеталол рекомендуют вводить в начальной дозе 20 мг с дальнейшим постепенным увеличением доз до 80 мг через каждые 10 мин до достижения необходимого целевого уровня артериального давления (АД) [7].

Никардипин – это антагонист кальция дигидропиридинового ряда II поколения,

обладает высокой селективностью, оказывает значительный сосудорасширяющий эффект на коронарные и мозговые сосуды [8]. Начальная скорость инфузии никардицина – 5 мг/ч. При необходимости доза увеличивается на 2,5 мг/ч каждые 5–15 мин до максимальной дозы 15 мг/ч [9]. Скорость введения поддерживается до того момента, пока не будет достигнуто желаемое снижение АД [9]. Введение препарата сопровождается увеличением коронарного кровотока, ударного объёма; наблюдается положительное влияние никардицина на соотношение между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки [8, 10]. Препарат особенно полезен для купирования ГК у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии систолической дисфункции левого желудочка [3].

Эсмолол – кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор, который действует в течение очень короткого времени [11]. Его действие проявляется через 1 мин после введения, а продолжительность эффекта составляет от 10 до 20 мин [12]. Метаболизм препарата мало зависит от функции печени и почек, он разрушается эстеразами эритроцитов путём быстрого гидролиза эфирных связей [94]. Такие особенности фармакокинетики делают его удобным для применения у боль-

© *О.Д. Кучеренко.*

\* Часть 1 см. в предыдущем номере журнала.

ных, которые находятся в палатах интенсивной терапии [2, 11, 12]. Вводят препарат в начальной дозе 0,5–1,0 мг/кг в течение 1 мин с последующей инфузией со скоростью 50 мкг/кг в минуту. При необходимости скорость введения увеличивается до 300 мкг/кг в минуту [12]. Эсмолол особенно полезен для лечения тяжёлой послеоперационной АГ [13, 14].

Фенолдопам относится к препаратам с выраженным вазодилатирующим свойством [9], обусловленным воздействием на периферические дофаминовые рецепторы 1-го типа [9, 15]. После введения препарат начинает действовать в течение 5 мин, максимальный эффект развивается через 15 мин [9, 15]. Продолжительность действия препарата – 1 ч, после чего АД возвращается к исходному уровню [15]. Начальная доза препарата 0,1 мкг/кг в минуту. В последующем дозу увеличивают каждые 15–20 мин на 0,05–0,10 мкг/кг в минуту, при необходимости до 1,6 мкг/кг в минуту [9, 15]. Тяжёлые побочные эффекты редки [9]. Побочные действия, типичные для этой группы средств, – гипотензия, задержка натрия и воды, головная боль, головокружение [15].

Клевидипин – новый препарат, который относится к дигидропиридиновым антагонистам кальция III поколения, оказывает сосудорасширяющее действие на артериолы [16, 17]. Он обеспечивает контролируемое снижение АД [17]. Период полувыведения – менее 1 мин. Так же, как эсмолол, препарат быстро метаболизируется эстеразами эритроцитов. Он удобен для использования у тяжёлых больных, в том числе в послеоперационном периоде [17, 18]. Оптимальная доза введения препарата уточняется [18]. Предварительные результаты его использования свидетельствуют о том, что клевидипин приближается к идеальным средствам для лечения больных с осложнёнными ГК [2, 17].

Нитропруссид натрия относится к группе артериальных и веноулярных вазодилаторов [19, 20]. При его введении больным наблюдается снижение мозгового кровотока и повышение внутричерепного давления [19, 20]. У больных ИБС препарат вызывает синдром «обкрадывания» [21].

Действие нитропруссид натрия начинается достаточно быстро. Антигипертензивный эффект проявляется через несколько секунд после начала введения, а его продолжительность составляет 1–2 мин [19]. Отмеченные свойства нитропруссид натрия требуют тщательного контроля за уровнем АД

в процессе введения препарата [2]. Наиболее современный способ контроля – внутриартериальное мониторирование АД [2]. Согласно имеющимся данным, 44 % общей массы нитропруссид натрия составит цианид. Процесс выделения цианида из нитропруссид натрия происходит неферментным путём, а его количество напрямую зависит от введённой дозы препарата [20]. Метаболизм цианида и образование тиоцианата происходит в печени, а выводится он преимущественно почками [20, 22]. Такие особенности метаболизма нитропруссид натрия делают необходимым его использование у больных с нормальным функционированием печени и почек [22]. В настоящее время описаны цитотоксические реакции у больных, обусловленные введением препарата [2, 21]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что токсические эффекты нитропруссид натрия могут приводить к развитию комы, остановке кровообращения, судорожному синдрому, появлению очаговой неврологической симптоматики [2, 20]. С учётом изложенного продолжительность введения нитропруссид натрия больным с осложнёнными ГК должна быть по возможности более короткой. Скорость безопасной внутривенной инфузии – 2 мкг/кг в минуту. Если приходится вводить более высокие дозы препарата (4–10 мкг/кг в минуту), больным необходимо дополнительно ввести тиосульфат натрия [22]. Тиосульфат необходим для оптимального метаболизма в печени цианида, содержащегося в нитропруссиде натрия, до тиоцианата [22].

Изложенные особенности нитропруссид натрия позволяют сделать важный в практическом отношении вывод.

Препарат должен применяться только в тех случаях, когда другие средства для внутривенного введения, которые используются для купирования осложнённых ГК, оказываются недоступными [20] или же клиническая ситуация требует назначения нитропруссид натрия, а функции печени и почек у больного оказываются ненарушенными [20].

К препаратам, которые не рекомендуются использовать для купирования как осложнённых, так и неосложнённых ГК, относятся нифедипин и гидралазин. Эти препараты могут вызывать труднопрогнозируемое снижение АД, что приводит к развитию осложнений, обусловленных ишемией мозга, миокарда, почек [2, 4]. Среди

других препаратов, которые иногда используются для купирования ГК, следует называть нитроглицерин и диуретики [2, 23]. Низкие дозы нитроглицерина (60 мг/мин) иногда вводятся в качестве дополнительной терапии у больных с осложнёнными ГК при развитии отёка лёгких или острого коронарного синдрома [23].

Диуретики показаны для лечения больных с осложнёнными ГК при развитии у них отёка лёгких или наличии паренхиматозных заболеваний почек, то есть в тех случаях, когда имеются признаки увеличения внутрисосудистого объёма [1, 2]. В остальных клинических ситуациях, с учётом того, что уменьшение внутрисосудистого объёма характерно для больных с осложнёнными ГК, применение диуретиков не показано [2].

Теперь остановимся на особенностях лечебной тактики при ведении больных с учётом клинической ситуации и преимущественного поражения тех или иных органов-мишеней: при остром расслоении аорты, при нарушении мозгового кровообращения, эклампсии, при остро развивающейся послеоперационной АГ.

При остром расслоении аорты предпочтение следует отдавать  $\beta$ -адреноблокатором и вазодилататором [24]. Среди  $\beta$ -адреноблокаторов лучшими являются эсмолол и метопролол [24]. Среди препаратов с вазодилатирующими свойствами основными являются нитропруссид натрия, нитроглицерин или фенолдопам [3]. Последние два препарата значительно более безопасны при лечении больных с острым расслоением аорты [3]. Консультация кардиохирурга таких больных является обязательной [25].

Нарушение мозгового кровообращения сопровождается повышением АД у всех больных [26]. Нередко это – защитная физиологическая реакция, которая обеспечивает кровоснабжение поражённой области [2]. Лечение показано только больным с очень высоким уровнем АД ( $AD_c > 220$  мм рт. ст. и  $AD_d > 120$  мм рт. ст.) при наличии острого повреждения не только головного мозга, но и других органов-мишеней, при подготовке проведения тромболитической терапии [27, 28]. Во всех этих случаях рекомендуется снижение АД более чем на 10–15 % в течение ближайших суток [29].

В соответствии с нынешними рекомендациями при уровне АД более 220 мм рт. ст. и/или  $AD_d$  в диапазоне 121–140 мм рт. ст. необходимо использовать лабеталол или нитроглицерин, а в том случае, если  $AD_d$  превы-

шает 140 мм рт. ст., необходимо назначать нитропруссид натрия [29]. С учётом неблагоприятного влияния на мозговую кровоток нитропруссид натрия его использование у данного контингента больных не является наиболее оптимальным. У больных с внутривенными кровоизлияниями для снижения АД можно рекомендовать нитроглицерин [30].

Повышение давления во время беременности наблюдается у 12 % пациенток, а 18 % материнской смертности, по данным американских авторов, обусловлено повышением АГ [31]. Обычно лечение больных с преэклампсией и эклампсией в начальном периоде включает увеличение внутрисосудистого объёма, а применение сульфата магния необходимо для профилактики судорожного синдрома и снижения АД [2]. Сульфат магния назначают в дозе от 4 до 6 г в 100 мл 5% -ного раствора глюкозы и вводят в течение 15–20 мин с последующим переходом на длительную инфузию в дозе 1–2 г/ч. Каждый час определяются количество выделяемой мочи и сухожильные рефлексы. Нередко одновременно вводится и солевой раствор [2]. Родоразрешение – наиболее эффективный метод лечения преэклампсии и эклампсии [2].

Антигипертензивная терапия проводится при остром повышении  $AD_d$  до 105 мм рт. ст. и выше [32]. В последующем  $AD_c$  следует поддерживать на уровне 140–160 мм рт. ст., а  $AD_d$  – 90–105 мм рт. ст. По мнению ведущих экспертов, для снижения АД предпочтительнее всего использование нитроглицерина или лабеталола, которые вводятся внутривенно [2]. Использование гидралазина и особенно нифедипина из-за труднопрогнозируемого снижения АД лучше избегать [2]. Назначение ингибиторов АПФ и нитропруссид натрия при беременности противопоказано [2].

Развитие симпатических кризов может быть обусловлено феохромоцитомой, резким прекращением приёма  $\beta$ -блокаторов или клонидина, употреблением содержащих тирамин пищевых продуктов на фоне применения ингибиторов МАО, приёмом кокаина, амфетамина или фенилциclidина [1, 2]. Согласно имеющимся данным, при развитии симпатических ГК оптимальным является назначение больным нитроглицерина, фенолдопама или верапамила в сочетании с препаратами из группы бензодиазепинов [33, 34]. Альтернатива – введение больным фентоламина [35].

Согласно современному определению, остро развивающаяся послеоперационная АГ – это выраженное повышение АД в раннем послеоперационном периоде, которое может приводить к тяжёлым нарушениям со стороны нервной системы, к сердечно-сосудистым расстройствам, послеоперационным осложнениям, что может потребовать неотложного вмешательства [36]. Острое повышение АД развивается обычно в течение двух часов после хирургического вмешательства и продолжается в течение ближайших 6 часов [2, 36]. На фоне такого повышения АГ могут развиваться геморрагический инсульт, энцефалопатия, инфаркт миокарда, аритмии, застойная сердечная недостаточность с отёком лёгких, несостоятельность сосудистых анастомозов и кровотечения в области хирургического вмешательства [36, 37].

Чаще всего в послеоперационном периоде АД повышается после выполнения оперативных вмешательств на сосудах, органах грудной клетки, голове, шее, нейрохирургических вмешательствах [2, 36, 37]. Среди особенностей нарушений гемодинамики при остро развивающейся послеоперационной АГ отмечают увеличение посленагрузки с повышением АД<sub>с</sub>, АД<sub>н</sub> как с развитием тахикардии, так и без неё [2, 37]. Лечение начинают при уровне АД > 140/90 мм рт. ст. или при повышении среднего АД до 105 мм рт. ст. и

выше [36, 37]. Для лечения, как правило, используют внутривенное введение короткодействующих препаратов [2, 18]. Наиболее часто назначают лабеталол, эсмолол, нитроглицерин и клевидипин [2, 36].

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время имеется достаточное количество эффективных средств для снижения АД как при осложнённых, так и при неосложнённых ГК. Чаще всего с этой целью в большинстве стран мира используют эсмолол, нитроглицерин, фенотропам, лабеталол.

К сожалению, не все из названных препаратов доступны для использования в нашей клинической практике. Будем надеяться, что это положение в ближайшее время исправится. Выбор того или иного препарата для лечения осложнённого ГК определяется конкретной клинической ситуацией [1, 3]. Следует всегда учитывать вероятность развития побочных эффектов. Особенно это касается таких популярных в нашей стране препаратов, как нитроглицерин и короткодействующий нифедипин.

Успех при лечении неосложнённых гипертонических кризов может быть достигнут пероральным применением антигипертензивных препаратов. Рациональное их использование снизит риск развития осложнений, связанных с поражением органов-мишеней.

### Литература

1. *Гиляревский С.Р.* Современные подходы к лечению гипертонических кризов / С.Р. Гиляревский // Сердце. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 171–182.
2. *Marik P.E.* Hypertensive crisis. Challenges and management / P.E. Marik, J. Varon // Chest. – 2007. – V. 131, № 6. – P. 1949–1962.
3. *Gandhi S.K.* The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension / S.K. Gandhi, J.G. Garcia // NEJM. – 2001. – V. 344, № 1. – P. 17–22.
4. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and p-scudoemergencies / E. Grossman, F.H. Messerli, T. Grodzicki, P. Kowey // JAMA. – 1996. – V. 276, № 16. – P. 1328–1331.
5. Pharmacokinetics of labetalol in healthy volunteers / J. Kanot, H. Allonen, T. Kleimola et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. – 1981. – V. 19. – P. 41–44.
6. *Pearce C.J.* Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors / C.J. Pearce, J.D. Walin // Clin. J. Med. – 1994. – V. 61. – P. 59–69.
7. *Rosei E.A.* Intravenous labetalol in severe hypertension / E.A. Rosei, P.M. Trust, J.J. Brown // Lancet. – 1975. – V. 2. – P. 1093–1094.
8. *Lambert C.R.* Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine / C.R. Lambert, J.A. Hill, W.W. Nichols // Am. J. Cardiol. – 1985. – V. 55, № 6. – P. 652–656.
9. *Bodmann K.F.* Hemodynamic profile of intravenous fenoldopam in patients with hypertensive crisis / K.F. Bodmann, S. Troster, R. Clemens // Clin. Invest. – 1993. – V. 72, № 1. – P. 60–64.
10. *Vincent J.L.* Intravenous nicardipine in the treatment of postoperative arterial hypertension / J.L. Vincent, G. Berlot, J. Preiser // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 1997. – V. 11. – P. 160–164.
11. *Reynolds R.D.* Pharmacology and pharmacokinetics of esmolol / R.D. Reynolds, R. Gorczyński, C. Quon // J. Clin. Pharmacol. – 1986. – V. 26. – P. 3–14.
12. *Grey R.J.* Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short – action beta-adrenergic blocker / R.J. Grey // Chest. – 1988. – V. 93. – P. 398–403.

13. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery / D.A. Muzzi, S. Black, T.J. Losasso et al. // *Anesth. Analg.* – 1990. – V. 70. – P. 68–71.
14. *Balser J.R.* Winters  $\beta$ -adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmia's / J.R. Balser, E.A. Martinez, B.D. // *Anesthesiology.* – 1998. – V. 89, № 5. – P. 1052–1059.
15. Assessment of intravenous fenoldopam mesylate in the management of severe systemic hypertension / M.A. Munger, W.F. Rutherford, L. Anderson et al. // *Crit. Care. Med.* – 1990. – V. 18, № 5. – P. 502–504.
16. *Bailey J.M.* Clevidipine in adult cardiac surgical patients: a dose finding study / J.M. Bailey, W. Lu, J.M. Levy // *Anesthesiology.* – 2002. – V. 96, № 5. – P. 1086–1094.
17. *Varon J.* Prolonged infusion of clevidipine results in safe and predictable blood pressure control in patients with acute severe hypertension / J. Varon, W. Peacock, N. Garrison // *Chest.* – 2007. – V. 132. – P. 477.
18. *Powroznyk A.V.* Comparison of clevidipine with sodium nitroprusside in the control of blood pressure after coronary artery surgery / A.V. Powroznyk, A. Vuylsteke, C. Naughton // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2003. – V. 20, № 9. – P. 697–703.
19. *Friederich J.A.* Sodium nitroprusside twenty years and counting / J.A. Friederich, J.F. Butterworth // *Anesth. Analg.* – 1995. – V. 81, № 1. – P. 152–162.
20. *Robin E.D.* Nitroprusside-related cyanide poisoning: time, long past due for urgent, effective interventions / E.D. Robin, R. McCanley // *Chest.* – 1992. – V. 102, № 6. – P. 1842–1845.
21. *Mann T.* Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease: results in 25 patients and comparison with nitroglycerin / T. Mann, P.F. Cohn, L.B. Holman // *Circulation.* – 1978. – V. 57, № 4. – P. 732–738.
22. *Hall V.A.* Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulphate prophylaxis / V.A. Hall, J.M. Guest // *Am. Journ. Crit. Care.* – 1992. – V. 1, № 2. – P. 19–25.
23. *Bussman W.D.* Comparison of nitroglycerin with nifedipine in patients with hypertensive crisis or severe hypertension / W.D. Bussman, P. Kenedi, H.J. Mengden // *Clin. J. Invest.* – 1992. – V. 70, № 12. – P. 1085–1088.
24. *O'Connor B.* Acute dissection of thoracic aorta: esmolol is safer than and as effective as labetalol / B. O'Connor, J.B. Luntley // *BMJ.* – 1995. – V. 310. – P. 875.
25. *Pitt M.P.* The natural history of thoracic aortic aneurism disease: an overview / M.P. Pitt, R.S. Bonser // *J. Carol. Surg.* – 1997. – V. 12. – P. 270–278.
26. *Wallace J.D.* Blood pressure after stroke / J.D. Wallace, L.L. Levy // *JAMA.* – 1981. – V. 246, № 10. – P. 2177–2180.
27. *Adams H.P.* Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American stroke Association / H.P. Adams, R.J. Adams, T. Brott // *Stroke.* – 2003. – V. 34, № 4. – P. 1056–1083.
28. *Hack W.* European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003 / W. Hack, M. Kaste, J. Bogousslavsky // *Cerebrovasc. Dis.* – 2003. – V. 16, № 4. – P. 311–337.
29. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke / H.P. Adams, G. del Zoppo, M.J. Alberts et al. // *Stroke.* – 2007. – V. 38, № 5. – P. 1655–1671.
30. *Qureshi A.J.* Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines / A.J. Qureshi, P. Harris-Lane, J.F. Kirmani // *Crit. Care. Med.* – 2006. – V. 34, № 7. – P. 1975–1980.
31. *Sibai B.M.* Diagnosis prevention and management of eclampsia / B.M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 105, № 2. – P. 402–410.
32. *Gifford R.W.* Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy / R.W. Gifford, P.A. Angnst, G. Cunningham // *Am. J. Obst. Gynecol.* – 2000. – V. 183. – P. 1–22.
33. *Hollander J.E.* The management of cocaine-associated myocardial ischemia / J.E. Hollander // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – V. 333, № 19. – P. 1267–1272.
34. *Negus B.H.* Alleviation of cocaine induced coronary vasoconstriction with intravenous / B.H. Negus, J.E. Willard, L.D. Hills // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – V. 73, № 7. – P. 510–513.
35. *Hollander J.E.* Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia / J.E. Hollander, W.A. Carter, R.S. Hoffman // *N. Eng. J. Med.* – 1992. – V. 327, № 5. – P. 361.
36. *Haas C.E.* Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options / C.E. Haas, J.M. Leblane // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2004. – V. 61, № 16. – P. 1661–1673.
37. *Weant K.A.* Postoperative hypertension / K.A. Weant, J.D. Flynn, K.M. Smith // *Orthopedics.* – 2007. – V. 27, № 11. – P. 1159–1161.

*О.Д. Кучеренко*

#### ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНИХ КРИЗ У СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Показано, що для лікування неускладнених гіпертонічних кризів (ГК) використовується пероральний прийом таких препаратів, як каптоприл, клонідозин, нікардипін. Важлива умова ефективності лікування – можливість спостереження за хворим. Лікування ускладнених ГК необхідно проводити тільки в умовах стаціонара з використанням сучасних препаратів для внутрішньовенного введення: нікардипіну, лабеталолу, фенолдопаму, есмололу, нітропрусиду натрію. Дуже перспективним препаратом є клеведипін, що тільки починає використовуватися в клінічній практиці. Вибір препарату визначається клінічною ситуацією, характером ураження органів-мішеней. Використання популярного донедавна препарату – ніфедипіну не рекомендується через часті побічні ефекти.

**Ключові слова:** *ускладнені і неускладнені гіпертонічні кризи, антигіпертензивні препарати, побічні ефекти.*

*О.Д. Kucherenko*

#### PECULIARITY OF TREATMENT OF HYPERTENSIVE CRISES IN THE CLINICAL PRACTICE

It is shown, that for the patients with complicated hypertensive crises (HC) one necessary following drugs: captopril, clonidine or nicardipine. The nicardipine, labetalol, fenoldopam, esmolol natrium nitroprusside one necessarily for the patients with complicated hypertensive crises. The use of drugs determined of clinical situation. The new drug clevidipine – is very perspective for the treatment the patients with HC. Nifedipine is not recommend for use for the treatment the patient with hypertensive crises because the complication an very often.

**Key words:** *complicated and non-complicated hypertensive crises, antihypertensive preparation, secondary effect.*

*Поступила 15.03.10*

УДК 616.12-008.331.1.+616.379-008.9-056.7]-092-085:547.915.5

*Д.К. Милославський, І.О. Снігурська,  
О.М. Щенявська, О.В. Мисниченко*

## ВИРАЗНІСТЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ І ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНО-ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ДИНАМІЦІ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Проведено багатофакторне вивчення вихідних показників вуглеводного, ліпідного обміну й виразності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з різною кількістю компонентів метаболічного синдрому. Монотерапія епросартаном є ефективною у хворих на артеріальну гіпертензію без метаболічного синдрому і лише при наявності проявів 2- і 3-компонентного метаболічного синдрому. У хворих на артеріальну гіпертензію комбінована антигіпертензивна терапія небівололом з лерканідипіном має суттєві переваги над монотерапією по ефективності і впливу на вивчені показники, незважаючи на кількість компонентів метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ліпідно-вуглеводний обмін, інсуліноглюкозний гомеостаз.

Відомо про тісний зв'язок абдомінального ожиріння, переддіабету або цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, атерогенної дисліпідемії і артеріальної гіпертензії (АГ) як провідних компонентів метаболічного синдрому (МС) [1–3]. За сучасними уявленнями, МС слід вважати за поліморфний стан, що супроводжується інсулінорезистентністю (ІР), гіперінсулінемією (ГІ), ранніми порушеннями вуглеводного обміну, надлишковою масою тіла, більш швидким розвитком атеросклерозу і дисліпідемії, змінами секреторної активності гормонів жирової тканини, що створює додаткові труднощі в нормалізації маси тіла і артеріального тиску (АТ) у цієї категорії хворих [4, 5]. Маловивченою проблемою залишаються гендерні особливості хворих на АГ з МС, їх взаємозв'язок з метаболічними показниками пацієнтів, зміни в динаміці лікування [6]. Недостатньо досліджений вплив препаратів першого ряду (інгібітори АПФ, тiazидоподібні діуретики, високоселективні бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію III покоління, антагоністи рецепторів до ангіотензину II) на виразність ГІ та ІР в умовах формування ранніх порушень ліпідно-вуглеводного

обміну у пацієнтів з різними компонентами МС [7–12].

Метою дослідження стало вивчення виразності ІР, показників вуглеводного, ліпідного обміну у хворих на АГ з різними проявами МС (з урахуванням гендерних особливостей пацієнтів) і їх змін в динаміці моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії препаратами першого ряду.

**Матеріал і методи.** В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок Інституту терапії імені Л.Т. Малої обстежено 128 хворих на АГ II стадії: основна група – 89 осіб з різними компонентами МС (відповідно АТР-III критеріїв (2001 р.), і група співставлення – 39 хворих на АГ II стадії без проявів МС, віком від 30 до 64 років, середній вік ( $47,2 \pm 3,4$ ) року. При цьому серед хворих на АГ з МС два компоненти мали 29 осіб, три компоненти – 42, повний МС – 18 осіб. Контрольну групу склали 19 практично здорових осіб. В групі з МС було 46 чоловіків і 43 жінки; у групі співставлення – 20 та 19 відповідно. Тривалість гіпертензії серед осіб з МС складала ( $9,8 \pm 3,7$ ) року, серед хворих на АГ без МС – ( $10,9 \pm 2,9$ ) року. Хворі були співставленими

© Д.К. Милославський та ін.

за віком, статтю, тривалістю гіпертензії. З обстеження були виключені хворі на ЦД 2-го типу і з симптоматичними (вторинними) формами АГ.

Хворим здійснювали загальноприйняте клінічне обстеження, проводили спеціальні антропометричні виміри (ОТ, ОС, ОТ/ОС), оцінювали ступінь надлишкової маси тіла або ожиріння за індексом маси тіла (ІМТ). Вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці крові визначали ферментативним методом. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Fritdwald. Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глюкози крові та інсуліну (рівні якого вимірювали за допомогою імуноферментних наборів ELISA фірми DRG, США) натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту. Коефіцієнти ІР розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostatic Model Assessment).

В якості монотерапії у хворих на АГ з 2- та 3-компонентним МС використовували монотерапію антагоністом рецепторів до ангіотензину II (АРА II) – епросартаном (препарат «Теветен» фірми «Solvay Pharma», Нідерланди) в добовій дозі 600 мг. В якості комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на повний МС призначали високоселективний бета-адреноблокатор з NO-вильнюючими здатностями небіволол (препарат «Небілет» фірми «Berlin-Chemie» ФРН) в добовій дозі 10 мг в комбінації з антагоністом кальцію III покоління – лерканідипіном (препарат «Леркамен» фірми «Berlin-Chemie») в добовій дозі 10 мг. Терапію епросартаном отримували 55 пацієнтів на АГ (з них 36 з наявністю МС), небівололом з лерканідипіном – 73 пацієнта на АГ (з них 53 з наявністю МС). Препарати призначали 1 раз на добу вранці протягом 12 тижнів. За цільові рівні АТ вважали 140 та 90 мм рт. ст. і нижче. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** При аналізі наявності і виразності абдомінального ожиріння у хворих на АГ з МС (n=89) встановлено, що преожиріння (ІМТ=25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) зареєстровано у 31,4 % хворих (n=28); ожиріння I ступеня (ІМТ=30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 46,1 % (n=41); ожиріння II ступеня (ІМТ=35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 22,5 % пацієнтів (n=20). Серед обстежених пацієнтів

на АГ без МС (n=39) надлишкову масу тіла мали 23,1 % хворих (n=9), нормальну – 76,9 % хворих (n=30).

За індексом НОМА, який є критерієм ІР, хворих на АГ розподілили на осіб без ІР (НОМА-ІР < 2,77 ум. од., n=21) та осіб з ІР (НОМА-ІР > 2,77 ум. од., n=97). В залежності від виразності самої ІР сформувалися такі підгрупи: НОМА-ІР=2,77–4,00 ум. од. (низька) – 25,8 % хворих (n=25); НОМА-ІР=4,0–6,5 ум. од. (середня) – 59,8 % (n=58) та НОМА-ІР понад 6,5 ум. од. (висока) – 14,4 % (n=14) пацієнтів на АГ з МС.

При аналізі взаємозв'язку порушеної чутливості тканин до інсуліну з виразністю абдомінального ожиріння встановлено, що найбільша частота ІР (98 %) спостерігалася при ожирінні II ступеня, при ожирінні I ступеня частота ІР складала 87 %, при відсутності ожиріння у хворих на АГ без МС ІР реєструвалась у 48 %. Достовірні зміни НОМА-ІР у пацієнтів на АГ з МС з преожирінням відмічались тільки у порівнянні з групою, що мала ожиріння II ступеня (НОМА-ІР становив (4,7±0,31) і (8,6±0,64) ум. од. відповідно (p<0,05).

У 69 % пацієнтів на АГ з МС були встановлені ранні порушення вуглеводного обміну: висока глікемія натще (26 %), порушення толерантності до глюкози – ПТГ (43 %). У хворих на АГ без МС частота ПТГ складала 15 % випадків. У групі хворих на АГ з МС, незалежно від кількості компонентів останнього, рівні глюкози натще та через 2 години після перорального глюкозотолерантного тесту в крові виявилися вірогідно вищими, ніж у хворих на АГ без МС (p<0,05), і мали прямий зв'язок з рівнями інсулінемії.

Хворі на АГ з повним МС і високою ІР мали значно вищі рівні глюкози натще, ніж хворі на АГ з МС і середньою і низькою ІР (2- і 3-компонентні МС), «маскованими» порушеннями вуглеводного обміну за умов перорального глюкозотолерантного тесту (29,7 %), гіпоглікемічною відповіддю на навантажувальний тест (11,3 %) у порівнянні з хворими з менш виразною ІР – 5,3 і 2,7 % відповідно (p<0,05). В залежності від ступеня виразності інсулінемії серед осіб з АГ і МС (n=89) сформувалися такі підгрупи: нормальний інсулін (10–19 мкМО/мл, 32,6 % хворих, n=29); підвищений інсулін (20–35 мкМО/мл, 47,2 % хворих, n=42); високий інсулін (>35 мкМО/мл, 20,2 % хворих, n=18).

Порушення показників ліпідного обміну спостерігалися у всіх хворих на АГ з на-

явністю МС. Найбільш часто, незалежно від кількості компонентів МС, виявлялися такі атерогенні зрушення: гіпертригліцеридемія (ГТГ), підвищення рівня ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, зниження рівня ХС ЛПВЩ. У той же час при 2- і 3-компонентному МС підвищений вміст у крові ЗХС зустрічався в 77,08 % випадків, ізольована ГТГ – в 85,4 %. Серед хворих на АГ з повним МС 84,9 % мали поєднання ГТГ, низького рівня ХС ЛПВЩ і підвищеного рівня ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ). За наявності повного МС рівень ТГ (не більш ніж 4,1 ммоль/л) був вищим у порівнянні з особами з 2- і 3-компонентним МС та хворими на АГ без МС ( $p < 0,001$ ). Вміст ХС ЛПВЩ був знижений більш, ніж у половини обстежених групи хворих на АГ з повним МС (52 %), при 2- і 3-компонентному МС – у 32,8 % випадків. У той же час 12,7 % хворих на АГ з повним МС мали нормальний рівень ХС ЛПВЩ; 8,7 % – досить високий. Отже, хворі на АГ з різною кількістю компонентів МС є гетерогенною групою і мають певні розбіжності у вихідних показниках ліпідного спектра, які слід враховувати при призначенні диференційованого лікування.

У хворих на АГ з МС, наявністю абдомінального ожиріння і дисліпідемії (3-компонентний МС) рівні інсуліну були статистично достовірно вищими – ( $33,4 \pm 4,8$ ) і ( $31,7 \pm 3,9$ ) мкМО/мл, ніж у хворих, що мали надлишкову масу тіла та незначні ліпідні по-

рушення (2-компонентний МС) – ( $20,7 \pm 2,8$ ) і ( $19,1 \pm 2,5$ ) мкМО/мл ( $p < 0,05$ ). При цьому рівні інсуліну у хворих на АГ з МС (незалежно від кількості компонентів) і проявами ПТГ складали ( $39,6 \pm 5,1$ ) мкМО/мл і були статистично достовірно вищими за такі у хворих, що не мали суттєвих порушень вуглеводного обміну – ( $21,7 \pm 3,4$ ) мкМО/мл ( $p < 0,05$ ). Максимально високі рівні інсуліну в крові – ( $53,2 \pm 8,9$ ) мкМО/мл – спостерігались через 2 години після перорального глюкозотолерантного тесту серед хворих на АГ з повним МС і високою ІР (НОМА-ІР  $> 6,5$  ум. од.), низьким рівнем ХС ЛПВЩ ( $< 1,0$  ммоль/л),  $p < 0,05$ , які і склали групу з надвисоким ризиком негативного перебігу АГ (формування ЦД 2-го типу).

Дані щодо вихідних показників ліпідного і вуглеводного обмінів та їх взаємозв'язок з кількістю компонентів МС наведені в табл. 1.

Вивчення гендерних особливостей хворих з різними компонентами МС показало, що хворі жінки в репродуктивному віці мали переважно 2- і 3-компонентний МС (79,6 %), хворі чоловіки – повний МС (82,3 %). У хворих на АГ з МС жінок спостерігався достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну крові та глюкозою крові натще ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,001$ ) і між рівнем інсуліну крові та ХС ЛПНЩ ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ). У чоловіків виявлена достовірна позитивна кореляція між рівнем ін-

Таблиця 1. Антропометричні і метаболічні показники у хворих на АГ в залежності від кількості компонентів метаболічного синдрому ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі на АГ з МС		
	2-компонентним (n=29)	3-компонентним (n=42)	повним (n=18)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3±0,8	29,9±1,1*	33,2±1,3 <sup>#</sup>
ОТ/ОС			
жін.	0,88±0,08	0,93±0,06	0,98±0,06 <sup>#</sup>
чол.	0,92±0,07	0,97±0,05	1,02±0,09 <sup>#</sup>
ЗХС, ммоль/л	5,24±0,15	5,53±0,56*	6,04±0,72 <sup>#</sup>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28±0,08	1,15±0,16*	0,91±0,19 <sup>#</sup>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,81±0,22	3,12±0,23*	3,35±0,25 <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	1,65±0,06	1,93±0,11*	2,46±0,18 <sup>#</sup>
Глюкоза, ммоль/л			
натще	5,67±0,41	5,92±0,64*	6,46±0,47 <sup>#</sup>
через 2 год після ПГТТ	5,89±0,64	6,07±0,51*	7,23±0,66 <sup>#</sup>
Інсулін, мкМО/мл			
натще	19,9±3,4	23,18±2,9*	30,99±5,10 <sup>#</sup>
через 2 год після ПГТТ	28,7±3,9	39,6±4,1*	55,1±7,9 <sup>#</sup>
НОМА-ІР, ум. од.	4,9±0,5	6,1±0,7*	8,9±0,8 <sup>#</sup>

Примітки: 1. ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест.

2.  $p < 0,05$ ; \* вірогідність різниць показників між групами хворих з 2- і 3-компонентним МС; <sup>#</sup> вірогідність різниць показників між групами хворих з 2-компонентним і повним МС.

суліну натще та індексом НОМА-IR ( $r=+0,79$ ;  $p<0,05$ ), між рівнем інсуліну натще та ІМТ ( $r=+0,76$ ;  $p<0,05$ ).

Вивчали також вплив моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії препаратами першого ряду на досліджувані показники.

З літературних джерел відомо про агонізм АРА II з рецепторами до PPAR $\gamma_2$ , позитивний вплив на інсуліноглюкозний гомеостаз і активність транспортерів глюкози [12], тому вибір препаратів цієї групи в якості монотерапії у хворих на АГ з проявами МС патогенетично обґрунтований.

Отримані дані свідчать, що 12-тижнева монотерапія епросартаном завдяки подвійному механізму дії препарату на показники ренін-ангіотензинової (РАС) і симпатoadrenalової (САС) систем, які асоційовані з ефектами  $\beta_3$ -адренорецепторів на метаболічні процеси, поліпшила показники ліпідно-вуглеводного гомеостазу у хворих на АГ з МС, у тому числі в умовах перорального глюкозотолерантного тесту, а також на виразність ІР (табл. 2).

У хворих на АГ з 2- і 3-компонентним МС монотерапія епросартаном знижувала рівні ЗХС на 15,4 %, ХС ЛПНЩ на 17,3 % та підвищувала ХС ЛПВЩ на 9,7 %, але сприяла досягненню цільових рівнів АТ тільки у 57,3 %. При спробі призначення хворим на АГ з повним МС монотерапії епросартаном, незважаючи на сприятливі метаболічні ефекти (рівень ЗХС знизився на 12,1 %, ХС ЛПНЩ – на 13,7 %, ХС ЛПВЩ підвищився на 8,2 %), цільових рівнів АТ досягли лише 51,8 % пацієнтів. В групі осіб на АГ без МС ( $p<0,05$ ) цей режим терапії знижував ЗХС на 17,1 %, ХС ЛПНЩ на 18,6 % і підвищував ХС ЛПВЩ на 10,7 % та призводив до досягнення цільових рівнів АТ у 64,8 % хворих ( $p<0,05$ ), тому його використання можна вважати доцільним. Рівень глікемії натще в умовах терапії епросартаном знизився у хворих на АГ з 2- і 3-компонентним МС на 10,1 %, через 2 години після перорального глюкозотолерантного тесту на 9,2 %; у хворих з АГ без МС на 12,3 і 11,1 % відповідно ( $p<0,05$ ). Дина-

Таблиця 2. Показники ліпідно-вуглеводного обміну і рівні інсуліну у хворих на АГ з наявністю та відсутністю метаболічного синдрому в динаміці моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії ( $M\pm m$ )

Показник	Період	Терапія			
		епросартаном		небівололом з лерканідипіном	
		хворі на АГ (n=19)	хворі на АГ з 2- і 3-компонентним МС (n=36)	хворі на АГ (n=20)	хворі на АГ з повним МС (n=53)
ЗХС, ммоль/л	До лікування	5,33±0,56	5,89±0,72*	5,46±0,62	6,09±0,68*
	Після лікування	5,14±0,38	5,26±0,65 <sup>#</sup>	5,28±0,46	5,65±0,71 <sup>#</sup>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування	1,25±0,16	1,08±0,19*	1,23±0,18	0,98±0,18*
	Після лікування	1,38±0,29 <sup>#</sup>	1,18±0,22 <sup>#</sup>	1,35±0,21*	1,16±0,25 <sup>#</sup>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лікування	2,81±0,22	3,17±0,25*	2,75±0,28	3,38±0,27*
	Після лікування	2,55±0,31 <sup>#</sup>	2,63±0,34 <sup>#</sup>	2,49±0,34	2,71±0,32 <sup>#</sup>
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	До лікування	0,69±0,21	0,86±0,27*	0,65±0,23	1,02±0,26*
	Після лікування	0,55±0,28	0,72±0,36 <sup>#</sup>	0,57±0,31	0,78±0,34 <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	До лікування	1,49±0,11	2,02±0,18*	1,51±0,12	2,28±0,19*
	Після лікування	1,31±0,18 <sup>#</sup>	1,69±0,25 <sup>#</sup>	1,36±0,16 <sup>#</sup>	1,82±0,24 <sup>#</sup>
Глюкоза натще, ммоль/л	До лікування	5,12±0,64	5,45±0,48*	5,18±0,43	5,64±0,47*
	Після лікування	4,99±0,41	5,22±0,51	5,06±0,37	5,37±0,38 <sup>#</sup>
Глюкоза через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	До лікування	5,65±0,52	6,72±0,69*	5,69±0,61	7,23±0,56*
	Після лікування	4,89±0,64	5,61±0,53	4,93±0,66	5,49±0,65 <sup>#</sup>
Інсулін натще, мкМО/мл	До лікування	20,9±3,4	28,6±5,1*	21,3±2,9	33,5±5,3*
	Після лікування	16,4±3,0	22,7±3,8	15,2±2,5	20,9±3,6 <sup>#</sup>
НОМА-IR, ум. од.	До лікування	4,70±0,42	6,90±0,65*	4,90±0,44	8,10±0,71*
	Після лікування	3,60±0,39 <sup>#</sup>	4,90±0,43 <sup>#</sup>	3,40±0,31 <sup>#</sup>	5,00±0,48 <sup>#</sup>

Примітки: 1. ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест.

2.  $p<0,05$ ; \* достовірність різниць показників у хворих на АГ з наявністю або відсутністю МС; <sup>#</sup> достовірність різниць показників до і після лікування.

міка показників інсуліноглюкозного гомеостазу натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту у хворих на АГ з повним МС не мала вірогідних значень ( $p > 0,05$ ). Додавання в схему лікування тіазидоподібного діуретика індапаміду не тільки негативно не впливало на показники ліпідно-вуглеводного обміну у хворих на АГ з МС, а й потенціювало антигіпертензивні ефекти АРА II, сприяло досягненню цільових рівнів АТ у 67,9–78,3 % осіб в залежності від кількості компонентів МС.

У хворих на АГ з повним МС 12-тижнева комбінована терапія високоселективним  $\beta$ -адреноблокатором з НО-вивільнюючими здатностями небівололом і антагоністом кальцію III покоління лерканідипіном дозволяла досягти цільових рівнів АТ у 78,7 % пацієнтів (проти 81,3 % при АГ без МС), була метаболічно сприятливою: знижувала рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, підвищувала рівень ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ), що слід пов'язувати з поліпшенням ендотеліальної функції і прямим впливом препаратів на ферменти ліпідного метаболізму.

Зменшення дисбалансу між про- і антиатерогенними фракціями ліпідів за умов комбінованого антигіпертензивного лікування (переважно за рахунок ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ у чоловіків і ХС ЛПВЩ у жінок) асоціювалось із вірогідним зменшенням гіперінсулінемії, що співпадає з думкою інших авторів і свідчить про ліпід-асоційовані механізми дії препаратів [10].

Лікування небівололом з лерканідипіном у хворих на АГ з ознаками повного МС приводило до достовірного поліпшення показників вуглеводного обміну, в тому числі в умовах перорального глюкозотолерантного тесту, зниження рівнів інсуліну, індексу НОМА-IR після 12 тижнів терапії ( $p < 0,05$ ), табл. 2.

Таким чином, відсутність негативного впливу на вуглеводний обмін і ІР є свідченням того, що вазодилаторна активність сучасного високоселективного бета-блокатора небівололу забезпечує переваги його застосування у пацієнтів на АГ з МС, а його комбінація з антагоністом кальцію III покоління лерканідипіном сприяє подальшому поліпшенню показників вуглеводного обміну (в тому числі за умов перорального глюкозотолерантного тесту), підвищенню чутливості тканин до інсуліну ( $p < 0,05$ ).

Хворі на АГ з різними проявами МС є гетерогенною групою, яка характеризується

ранніми поліморфними порушеннями ліпідного і вуглеводного обміну, дисфункцією в системі глюкоза-інсулін, які прогресують при збільшенні кількості компонентів МС.

Подальша розробка раціональних схем антигіпертензивної терапії препаратами першого ряду в поєднанні з цукор- і ліпідознижуючими лікарськими засобами в динаміці 6–12-місячного спостереження за хворими на АГ з різною кількістю компонентів МС дозволить значно поліпшити параметри ліпідно-вуглеводного обміну і стан ІР у пацієнтів, затримати негативний перебіг АГ та виникнення ЦД 2-го типу, зменшити загальний кардіоваскулярний ризик у цієї небезпечної категорії хворих.

### Висновки

1. Розповсюдженість інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, проявів переддіабету (у вигляді порушення толерантності до глюкози), гетерогенність зрушень в показниках ліпідного обміну у хворих на АГ з метаболічним синдромом мають прямий кореляційний зв'язок з кількістю компонентів метаболічного синдрому.

2. При вивченні гендерних особливостей хворих з різними компонентами метаболічного синдрому встановлено, що хворі жінки в репродуктивному віці мають переважно 2- і 3-компонентний метаболічний синдром (79,6 %), чоловіки – переважно повний (82,3 %). Гіперінсулінемія у чоловіків тісно корелювала зі ступенем абдомінального ожиріння і виразністю інсулінорезистентності, у жінок – з рівнем ХС ЛПНЩ і наявністю порушення толерантності до глюкози.

3. Монотерапія епросартаном позитивно впливає на параметри ліпідно-вуглеводного обміну, виразність інсулінорезистентності, інсуліноглюкозний гомеостаз і є ефективною у хворих на АГ як без метаболічного синдрому (64,8 %), так і при наявності 2- і 3-компонентного метаболічного синдрому (57,3 %).

4. Комбінована антигіпертензивна терапія небівололом з лерканідипіном має більш виражений позитивний вплив на чутливість тканин до інсуліну і ліпідний обмін, ніж монотерапія епросартаном у хворих на АГ, незалежно від наявності чи відсутності метаболічного синдрому. При цьому комбінована терапія небівололом з лерканідипіном є достовірно більш ефективною при АГ в поєднанні з повним метаболічним синдромом.

## Література

1. Диабет, предиабет и сердечно-сосудистые заболевания: рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению диабета (ЕАИД). Часть I // Серце і судини. – 2008. – № 4 (24). – С. 9–17.
2. Значимость клинических критериев для диагностики метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией / Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец, Е.А. Павлюк, С.Ю. Савицкий // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. (Тематический номер). – 2007. – № 216. – С. 18–22.
3. Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // Nippon Rinso. – 2009 Apr. – V. 67 (4). – P. 771–776.
4. Амосова Е.Н. Состояние углеводного и липидного обменов у больных с артериальной гипертензией с сохранной чувствительностью тканей к инсулину и синдромом инсулинорезистентности / Е.Н. Амосова, Г.В. Мясников, Л.Л. Сидорова // Укр. терапев. журн. – 2007. – № 2. – С. 17–25.
5. Роль гипергликемии и нарушений обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности / Т.В. Талаева, Т.А. Крячок, Л.В. Вавилова и др. // Укр. кардиол. журн. – 2009. – № 3. – С. 51–61.
6. Питецкая Н.И. Гендерные особенности метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / Н.И. Питецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 16–20.
7. Діагностика і лікування метаболического синдрому, цукрового діабету, преддіабету і серцево-судинних захворювань: Метод. рекомендації / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, С.М. Коваль та ін. – К., 2009. – 40 с.
8. Мычка В.Б. Современные представления о диагностике и лечении метаболического синдрома / В.Б. Мычка // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 2 (11). – С. 44–47.
9. Барна О.М. Статеві відмінності ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.М. Барна // Мистецтво лікування. – 2009. – № 3 (59). – С. 76–80.
10. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N. Jochmann, K. Stangl, E. Garbe et al. // Europ. Heart J. – 2005 Aug. – V. 26, № 16. – P. 1585–1596.
11. Радченко Г.Д. Вуглеводний обмін та 5-річний прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні / Г.Д. Радченко // Укр. кардиол. журн. – 2008. – № 2. – С. 44–50.
12. Влияние телмисартана на метаболизм глюкозы и липидов у инсулинорезистентных лиц без сахарного диабета / J.M. Nagel, A.V. Tietz, B. Göke, K.G. Parhofer // Therapia. – 2008. – № 5. – С. 49–52.

*Д.К. Милославский, И.А. Снегурская, Е.Н. Щенявская, О.В. Мисниченко*

**ВЫРАЖЕННОСТЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНО-УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ДИНАМИКЕ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Проведено многофакторное изучение исходных показателей углеводного, липидного обмена и выраженности инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с разным количеством компонентов метаболического синдрома. Монотерапия эпросартаном является эффективной у больных артериальной гипертензией без метаболического синдрома и лишь при наличии проявлений 2- и 3-компонентного метаболического синдрома. У больных артериальной гипертензией комбинированная антигипертензивная терапия небивололом с лерканидипином имеет существенные преимущества перед монотерапией по эффективности и влиянию на изученные показатели независимо от количества компонентов метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, липидно-углеводный обмен, инсулиноглюкозный гомеостаз.

*D.K. Miloslavsky, I.A. Snegurskaya, E.N. Schenyavskaya, O.V. Misnichenko*

**INSULIN RESISTANCE EXPRESSION AND LIPID-CARBOHYDRATE PARAMETERS EXCHANGE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME IN THE DYNAMICS OF MONO- AND COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY**

The multifactor study of glucose and lipid parameters and insulin resistance expression in patients with essential hypertension and different components of metabolic syndrome is presented. Monotherapy is effective in patients with essential hypertension without metabolic syndrome and only at presence of 2–3 component of metabolic syndrome. In patients with essential hypertension the combined antihypertensive therapy has more advantages before monotherapy on efficiency and influence on the indexes of lipid-carbohydrate exchange and expressiveness of insulin resistance, without regard to the quantity of components of metabolic syndrome.

**Key words:** essential hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, lipid-carbohydrate exchange, insulin-glucose homeostasis.

*Поступила 06.05.10*

УДК 616.12-008.331.1-092:616.379-008.9-056

*С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Л.М. Цьома*

## РІВНІ АДІПОНЕКТИНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Встановлено достовірні гендерні відмінності рівнів адипонектину крові (достовірно вищі у жінок, ніж у чоловіків) як у практично здорових осіб, так і у хворих на ГХ. Виявлено достовірно нижчі рівні адипонектину крові у хворих на ГХ жінок у порівнянні зі здоровими жінками. Показано важливу патогенетичну роль гормону жирової тканини адипонектину в розвитку метаболічного синдрому (МС) і таких його компонентів, як абдомінальне ожиріння (АО) і дисліпідемія (ДЛП). Результати досліджень свідчать про суттєву роль адипонектину в розвитку ГХ переважно у осіб жіночої статі. За результатами дослідження саме у жінок, хворих на ГХ без МС, АО та ДЛП, виявлялося достовірне зниження рівнів адипонектину крові в порівнянні з практично здоровими жінками. У чоловіків, хворих на ГХ, достовірне зниження адипонектину крові у порівнянні з практично здоровими чоловіками спостерігалось тільки в підгрупах хворих на ГХ в поєднанні з МС та його компонентами (АО, ДЛП).

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, адипонектин, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння.

Впродовж останніх десятиліть велика увага приділяється проблемі ожиріння та супутніх з ним захворювань. До недавнього часу вважали, що основною функцією адипоцитів є пасивне збереження додаткової енергії у вигляді жиру. Але на даний час існують неспростовні дані того, що жирова тканина є активним нейроендокринним органом. Жирова тканина синтезує велику кількість біологічно активних речовин, що впливають на обмін глюкози і ліпідів, розвиток запалення тромбозів, артеріальної гіпертензії (АГ) [1–3].

Одним із специфічних для жирової тканини адипокінів є адипонектин. Виявлено зниження рівня адипонектину у хворих на ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемію (ДЛП) та ішемічну хворобу серця (ІХС) [4–7]. Адипонектин можна вважати унікальним адипокіном з антидіабетичною, протизапальною й антиатерогенною активністю [3, 8]. Зниження рівня адипонектину в крові, особливо якщо воно асоціюється з абдомінальним ожирінням (АО), може призводити до розвитку метаболічних порушень і судинних розладів, сприяє розвитку ІР [9, 10].

В літературі є поодинокі дані про роль гіпоадипонектинемії в розвитку АГ [5, 11].

Експериментальними дослідженнями показано, що введення адипонектинпродукуючого аденовірусу призводило до суттєвого зниження артеріального тиску (АТ) [12].

Метою даного дослідження було вивчення рівнів адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ в поєднанні з метаболічними порушеннями та виявлення взаємозв'язків цих параметрів.

**Матеріал і методи.** Обстежено 60 хворих (36 чоловіків і 24 жінки) на ГХ I–II стадії, 1-го–2-го ступеня згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ, 2008 [13], віком від 28 до 69 років. Тривалість гіпертензивного анамнезу складала від 1,5 до 12 років. ГХ 1-го ступеня діагностована у 16 пацієнтів (10 чоловіків і 6 жінок), 2-го – у 44 хворих (26 чоловіків і 18 жінок). АО діагностовано у 26 пацієнтів: окружність талії (ОТ) у чоловіків – (110,56±5,90) см, у жінок – (93,36±2,86) см.

У 20 хворих на ГХ (12 чоловіків і 8 жінок) діагностовано метаболічний синдром (МС) згідно з Рекомендаціями Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету (2007), Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, 2008 [4].

© С.М. Коваль та ін.

У 44 пацієнтів зареєстрована ДЛП. П'ятнадцять хворих на ГХ страждали на ІХС, стенокардію напруги I–II ФК та серцеву недостатність I–II ФК (за критеріями NYHA).

У 73 % обстежених нами хворих на ГХ була діагностована ДЛП.

В обстеження не включали хворих з порушеннями вуглеводного обміну (порушенням толерантності до глюкози, гіперглікемією натще, цукровим діабетом), хворих на вторинні АГ, стенокардію та серцеву недостатність високих градацій, гострий коронарний синдром, гострі запальні процеси, важкі ураження печінки і нирок.

Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб.

Хворим, крім загальних клінічних досліджень, біохімічним методом визначали рівень глюкози крові натще та після ПТТГ, показники ліпідного спектра крові: загальний холестерин (ЗХС), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцериди (ТГ), рівень глікованого гемоглобіну (Hb1c). Рівень адипонектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору DHT ELISA KIT виробництва компанії DRG (США). Рівень інсуліну визначали радіоімунним методом з використанням набору «IMMUNOTHECH» (Чехія). Ехокардіографічне дослідження серця проводили на апараті «LOGIQ 5» за загальноприйнятою методикою.

Результати статистично обробили з використанням критерію Манна–Уїтні і t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Отримані дані свідчать, що рівні адипонектину достовірно вищі у жінок у порівнянні з чоловіками як серед практично здорових осіб, так і серед хворих на ГХ. Так, рівні адипонектину у практично здорових чоловіків склали (11,13±2,02) мкг/мл, у практично здорових жінок – (20,32±5,0) мкг/мл (p<0,05). В групі хворих на ГХ 1-го ступеня рівні адипонектину крові у чоловіків склали (10,51±2,90) мкг/мл, у жінок – (17,12±3,80) мкг/мл; в групі хворих на ГХ 2-го ступеня – відповідно (9,41±3,10) і (12,75±4,17) мкг/мл (p<0,05).

Співставлення рівнів адипонектину у хворих на ГХ з такими у практично здорових осіб показало, що у жінок, хворих на ГХ, в цілому по групі рівні адипонектину крові були статистично достовірно нижчі – (13,85±4,36) мкг/мл, ніж у практично здорових жінок – (20,32±5,0) мкг/мл (p<0,05). У чоловіків, хворих на ГХ, різниця рівнів адипонектину крові в порівнянні з практично здоровими чоловіками була недостовірною.

Встановлено, що у хворих на ГХ з МС як у чоловіків, так і у жінок рівні адипонектину були достовірно нижчі, ніж у хворих на ГХ без МС: (7,63±2,47) і (10,11±2,78) мкг/мл (p<0,05) проти (10,59±3,03) і (15,71±3,80) мкг/мл, а також у осіб контрольної групи.

Аналіз рівнів адипонектину крові у хворих на ГХ в залежності від наявності АО і ДЛП показав, що у чоловіків, хворих на ГХ з АО, рівні адипонектину крові були достовірно нижчі, ніж у чоловіків, хворих на ГХ без АО, та чоловіків контрольної групи (p<0,05). У жінок, хворих на ГХ з АО, достовірно нижчими були рівні адипонектину в порівнянні з показниками жінок контрольної групи (p<0,05), таблиця.

У хворих на ГХ чоловіків і жінок з ДЛП рівні адипонектину достовірно не відрізнялися від таких у хворих на ГХ без ДЛП. Виявлені достовірно нижчі рівні адипонектину у жінок, хворих на ГХ з ДЛП, у порівнянні з жінками контрольної групи (p<0,05), таблиця.

Нами також були проаналізовані рівні адипонектину крові у хворих на ГХ з супутньою ІХС і серцевою недостатністю в порівнянні з жінками контрольної групи (p<0,05), таблиця.

*Рівні адипонектину у хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням і дисліпідемією та без них*

Хворі на ГХ	Рівні адипонектину, мкг/мл	
	чоловіки	жінки
ГХ + АО	8,05±2,48	12,54±4,49
15 чол.	p<0,05	p<0,05
11 жін.	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> >0,05
ГХ без АО	10,92±3,19	14,95±3,39
21 чол.	p>0,05	p>0,05
13 жін.	p <sub>1</sub> >0,05	p <sub>1</sub> >0,05
ГХ + ДЛП	8,74±2,75	12,69±3,77
27 чол.	p>0,05	p<0,05
17 жін.	p <sub>1</sub> >0,05	p <sub>1</sub> >0,05
ГХ без ДЛП	11,77±3,13	16,64±4,59
9 чол.	p>0,05	p>0,05
7 жін.	p <sub>1</sub> >0,05	p <sub>1</sub> >0,05
Контрольна група	11,13±2,02	20,32±5,00

*Примітка.* p – достовірно у порівнянні з контрольною групою; p<sub>1</sub> – достовірно між хворими на ГХ з АО чи ДЛП та хворими на ГХ без АО чи ДЛП.

нянні з показниками хворих на ГХ без ІХС. Достовірної різниці цих показників як у чоловіків, так і у жінок нами не виявлено.

При аналізі кореляційних взаємозв'язків між рівнями адипонектину і гемодинамічними та метаболічними параметрами отримані наступні дані.

Виявлений негативний взаємозв'язок між рівнем адипонектину і рівнем глюкози натще ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ), інсуліну натще ( $r=-0,60$ ,  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=-0,35$ ,  $p<0,05$ ), індексом маси тіла (ІМТ) ( $r=-0,54$ ,  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,36$ ,  $p<0,05$ ) у хворих на ГХ чоловіків. Зареєстрований негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнем адипонектину і рівнем систолічного АТ ( $r=-0,36$ ,  $p<0,05$ ), пульсового АТ ( $r=-0,36$ ,  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ) у жінок, хворих на ГХ.

Отже, встановлені достовірні гендерні відмінності рівнів адипонектину крові (достовірно вищі у жінок у порівнянні з чоловіками) як у практично здорових осіб, так і у хворих на ГХ. Виявлені достовірно нижчі рівні адипонектину крові у хворих на ГХ жінок у порівнянні зі здоровими жінками. Виявлено подальше зниження рівнів адипонектину крові у жінок по мірі прогресування ГХ. Встановлено, що у хворих на ГХ з МС, як у чоловіків так і у жінок, рівні адипонектину крові були достовірно нижчі, ніж у хворих на ГХ без МС. Також виявлено зниження рівнів адипонектину у чоловіків, хворих на ГХ з АО, у порівнянні з показниками адипонектину у чоловіків з ГХ без АО.

### Література

1. Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринной патологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 44–50.
2. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: Медпресс-информ, 2007. – 224 с.
3. Чубриева С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик // Вестник СПб. ун-та. – 2008. – Сер. 11, Вып. 1. – С. 32–43.
4. Кобалава Ж.Д. Роль адипонектина в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, Х.В. Исикова // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 51–58.
5. Ратникова Л.А. Связь между параметрами гемостаза и проявлениями метаболического синдрома у мужчин с мягкой и умеренной гипертензией / Л.А. Ратникова, В.А. Метельская, М.Н. Мамедов // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 45–50.
6. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 20–25.
7. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany / W. Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – V. 48. – P. 1369–1377.
8. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification / D.M. Maahs, L.G. Ogden, G.L. Kinney et al. // Circulation. – 2005. – V. 111. – P. 747–753.
9. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // Arterioscler. Tromb. Vasc. Med. – 2004. – V. 24. – P. 29–34.
10. Pittas A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89. – P. 447–452.

11. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study / W.-S. Chow, B.M.Y. Cheung, A.W.K. Tso et al. // Hypertension. – 2007. – V. 49. – P. 1455–1461.
12. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension / K. Ohashi, S. Kihara, N. Ouchi et al. // Hypertension. – 2006. – V. 47. – P. 1108–1116.
13. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, А.Е. Вагрій, Л.М. Єна та ін. // Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-те вид., випр. і доп. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.

**С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, Л.Н. Цёма**

**УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Установлены достоверные гендерные отличия уровней адипонектина в крови (достоверно выше у женщин, чем у мужчин) как у практически здоровых лиц, так и у больных ГБ. Выявлены достоверно более низкие уровни адипонектина крови у больных ГБ женщин по сравнению со здоровыми женщинами. Показана важная патогенетическая роль гормона жировой ткани адипонектина в развитии метаболического синдрома (МС) и таких его компонентов, как абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия (ДЛП). Результаты исследований свидетельствуют о существенном значении адипонектина в развитии ГБ преимущественно у лиц женского пола. По результатам исследования именно у женщин, больных ГБ без МС, АО и ДЛП, выявлялось достоверное снижение уровней адипонектина крови по сравнению с практически здоровыми женщинами. У мужчин, больных ГБ, достоверное снижение адипонектина крови, по сравнению с практически здоровыми мужчинами, наблюдалось лишь в подгруппах больных ГБ в сочетании с МС и его компонентами (АО, ДЛП).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, адипонектин, дислипидемия, абдоминальное ожирение.

**S.M. Koval, I.A. Snegurskaya, L.M. Tsioma**

**BLOOD ADIPONECTIN LEVELS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC DISTURBANCES**

Reliable gender differences were revealed in blood adiponectin levels (BAL) (reliably higher in the women than in the men) in both practically healthy people and HD patients. Reliably lower BAL were found in HD women versus indices of healthy women. An important pathogenetic role of adiponectin, a hormone of the fatty tissue, in the development of metabolic syndrome (MS) and such its components as abdominal obesity (AO) and dyslipidaemia (DLA) is shown. Results of the research demonstrate a significant value of adiponectin for HD development mainly in females. According to the research results, it was hypertensive women without MS, AO and DLA, who revealed a reliable lowering of BAL versus practically healthy women. In hypertensive men, a reliable lowering of BAL versus practically healthy men was observed only in subgroups of HD patients in combination with MS and its components (AO, DLA).

**Key words:** hypertensive disease, adiponectin, dyslipidaemia, abdominal obesity.

*Поступила 11.10.10*

УДК 616.12-008.313:616.12-073.7

*И.Ю. Бурда, Н.И. Яблучанский*

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ЧАСТОТУ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ, НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

Изучено влияние препаратов, контролирующих частоту желудочковых сокращений, на продолжительность комплекса QRS ЭКГ у 89 пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий. Пациенты обследовались в разное время от начала терапии. В зависимости от получаемого лечения вся группа пациентов была разделена на 4 группы терапии (бета-адреноблокаторами, амиодароном, блокаторами кальциевых каналов, комбинацией бета-адреноблокаторов и амиодарона) и две подгруппы по наличию и отсутствию внутрижелудочковых блокад. Из всех групп препаратов наиболее выраженный эффект на продолжительность комплекса QRS ЭКГ оказал амиодарон.

**Ключевые слова:** продолжительность комплекса QRS ЭКГ, фибрилляция предсердий, удлинение комплекса QRS ЭКГ, укорочение комплекса QRS ЭКГ.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее широко встречающаяся в клинической практике аритмия, составляющая треть всех случаев госпитализации по поводу нарушений ритма [1]. Распространённость ФП увеличивается с возрастом и составляет менее 1 % у лиц моложе 60 лет и почти 10 % у лиц старше 80 лет [1, 2]. ФП может быть как следствием, так и единственной причиной развития сердечной недостаточности (СН) [1, 3]. Распространённость ФП увеличивается с 10 до 40 % по мере нарастания тяжести СН от I до IV ФК [3]. ФП ассоциируется с повышенным риском развития инсульта и более высокой общей смертностью [4].

Изменение продолжительности комплекса QRS электрокардиограммы (ЭКГ) в сторону укорочения или удлинения может приводить к электрической нестабильности миокарда и развитию фатальных желудочковых аритмий [5], внутрижелудочковому и/или межжелудочковому асинхронизму [6–8], ремоделированию миокарда, нарушению внутрисердечной гемодинамики [9, 10], снижению эффективности сердечного выброса и является независимым предиктором высокого риска смерти [11–14].

Проблема продолжительности комплекса QRS ЭКГ при ФП остаётся слабо изученной, несмотря на актуальность. Имеются

данные, что у пациентов с застойной СН сочетание блокады левой ножки пучка Гиса с ФП ассоциируется со значительным увеличением смертности [15]. Согласно исследованию [2], прогрессивное увеличение продолжительности комплекса QRS ЭКГ является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП.

Данные о влиянии препаратов, контролирующих частоту желудочковых сокращений у пациентов с постоянной ФП, в зарубежной и отечественной литературе отсутствуют.

Целью настоящей работы явилось сравнение влияния препаратов, контролирующих частоту желудочковых сокращений, на продолжительность комплекса QRS ЭКГ у пациентов с постоянной ФП для разработки предложений по повышению качества её лечения.

**Материал и методы.** На базе кардиологического отделения Центральной клинической больницы «Укрзалізниці» обследовано 89 пациентов с постоянной ФП (59 мужчин и 30 женщин) в возрасте (64±10) лет. Средняя продолжительность заболевания на момент обследования составила (7±6) лет. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 70, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 73, патология клапанов сердца – у 19 пациентов. У 13 пациентов были симптомы СН

© И.Ю. Бурда, Н.И. Яблучанский.

I ФК, у 50 – СН II ФК, у 22 – СН III ФК. В исследование не включались лица со стабильной стенокардией напряжения IV ФК, острым коронарным синдромом, СН IV ФК.

Для диагностирования постоянной ФП, внутрижелудочковых блокад и измерения продолжительности комплекса QRS ЭКГ производилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+». Продолжительность комплекса QRS ЭКГ измеряли в отведениях II, V1, V5, V6 (три последовательных комплекса) с выбором максимального значения для отведения и зарегистрированных комплексов. В соответствии с классификацией нарушений проведения импульса Ассоциации кардиологов Украины [16] выделялись следующие типы внутрижелудочковых блокад: блокада правой ножки пучка Гиса, блокада левой ножки пучка Гиса, блокада ветвей левой ножки пучка Гиса, двухпучковые блокады.

Терапия пациентов с постоянной ФП основывалась на Рекомендациях Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов (2009 г.) [17]. Для контроля частоты желудочковых сокращений применяли монотерапию бета-адреноблокаторами (БАБ), недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) (верапамил или дилтиазем), амиодароном или комбинацией БАБ и амиодарона. В зависимости от имеющихся синдромов при необходимости пациентам дополнительно назначали дигоксин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антитромботическую терапию (ацетилсалициловая кислота или варфарин, дабигатран, синкумар), дигидропиридиновые БКК, статины, диуретики, нитраты.

Пациентов обследовали до, спустя 2 недели, 1 месяц, 6 месяцев и 1 год от начала терапии. В зависимости от получаемого лечения вся группа пациентов была разделена на 4 группы терапии (БАБ, амиодарон, БКК, БАБ+амиодарон) и две подгруппы по наличию и отсутствию внутрижелудочковых блокад. В выделенных группах и подгруппах сравнивали продолжительность комплекса QRS ЭКГ на этапах терапии.

Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии, для определения статистических различий количественных показателей – непараметрические критерии для малых выборок (критерий знаков и U-критерий Манна–Уитни) при уровнях значимости  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

**Результаты и их обсуждение.** Продолжительность комплекса QRS ЭКГ у пациентов с постоянной ФП в группах терапии на соответствующих этапах исследования представлена в таблице.

До начала лечения во всей популяции продолжительность комплекса QRS ЭКГ была короче в группе терапии амиодароном ( $p > 0,05$ ), длиннее – БКК ( $p > 0,05$ ). В подгруппе пациентов без внутрижелудочковых блокад продолжительность комплекса QRS ЭКГ была короче у получавших амиодарон ( $p > 0,05$ ), длиннее – в остальных подгруппах (значения приблизительно равны,  $p > 0,05$ ). В подгруппе пациентов с блокадами продолжительность комплекса QRS ЭКГ была короче у получавших БАБ+амиодарон ( $p > 0,05$ ), длиннее – БАБ ( $p > 0,05$ ).

В процессе лечения наблюдалось укорочение комплекса QRS ЭКГ в группах БАБ и БКК и удлинение – в группе амиодарона ( $p > 0,05$ ). В группе БАБ+амиодарон наблюдались колебания продолжительности комплекса QRS ЭКГ относительно исходного уровня значений ( $p > 0,05$ ).

В группе БАБ продолжительность комплекса QRS ЭКГ укорачивалась через 2 недели на 4 % ( $p > 0,05$ ), через 1 месяц на 5 % ( $p > 0,05$ ) и через 1 год также на 5 % ( $p > 0,05$ ) от исходного значения.

В группе БКК продолжительность комплекса QRS ЭКГ укорачивалась через 2 недели на 12 % ( $p > 0,05$ ), через 1 месяц на 2 % ( $p > 0,05$ ) и через 1 год на 4 % ( $p > 0,05$ ) от исходного значения.

В группе амиодарона продолжительность комплекса QRS ЭКГ удлинялась через 1 месяц на 5 % ( $p > 0,05$ ), через 6 месяцев на 19 % ( $p > 0,05$ ) и через 1 год на 14 % ( $p > 0,05$ ) от исходного значения.

В группе БКК+амиодарон наблюдались колебания продолжительности комплекса QRS ЭКГ относительно исходного уровня значений: укорочение через 1 и 6 месяцев лечения на 7 % для каждого ( $p > 0,05$ ) и удлинение через 2 недели на 15 % ( $p > 0,05$ ) и через 1 год на 10 % ( $p > 0,05$ ).

Описанные для групп терапии тенденции сохранялись в подгруппах с внутрижелудочковыми блокадами и без них, за исключением подгруппы пациентов с блокадами, принимавшими БКК, где имелась тенденция к удлинению продолжительности комплекса QRS ЭКГ: через 1 месяц на 12 % ( $p > 0,05$ ), через 6 месяцев на 2 % ( $p > 0,05$ ) и через 1 год на 5 % ( $p > 0,05$ ) от исходного значения.

*Продолжительность комплекса QRS ЭКГ на этапах терапии у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий, (M±sd) мс*

Этап терапии	Группа, подгруппы	Группы терапии			
		БАБ	амиодарон	БКК	БАБ + амиодарон
До лечения	Вся популяция	111±27	104±26	114±17	107±17
	Без в/ж блокад	101±15	96±17	102±11	102±12
	С в/ж блокадами	135±34	127±36	125±16	119±21
Через 2 нед	Вся популяция	107±28	99±0	100±18	123±14
	Без в/ж блокад	87±0	99±0	87±0	–
	С в/ж блокадами	127±0	–	113±0	123±14
Через 1 мес	Вся популяция	106±14	109±10	112±40	99±15
	Без в/ж блокад	98±3	107±12	84±0	99±15
	С в/ж блокадами	127±0	115±0	140±0	–
Через 6 мес	Вся популяция	128±41	124±32	115±20	99±10
	Без в/ж блокад	100±0	103±15	96±6	98±13
	С в/ж блокадами	147±41	155±21	128±10	100±0
Через 1 год	Вся популяция	106±21	119±33	109±24	118±33
	Без в/ж блокад	103±19	106±28	107±12	107±12
	С в/ж блокадами	116±26	150±26	131±47	131±47

В литературе нам не удалось найти работ, в которых была бы изучена динамика продолжительности комплекса QRS ЭКГ у пациентов с постоянной ФП под влиянием препаратов, контролирующих частоту желудочковых сокращений.

Нами выявлено, что терапия препаратами, контролирующими частоту желудочковых сокращений, по-разному влияет на продолжительность комплекса QRS ЭКГ у пациентов с постоянной ФП.

Терапия БАБ и в меньшей степени БКК приводит к укорочению комплекса QRS ЭКГ, амиодароном – к его удлинению. Терапия БАБ+амиодарон вызывает колебания продолжительности комплекса QRS ЭКГ относительно исходного уровня значений. Эти изменения, однако, носят характер тенденций.

Из всех групп препаратов наиболее выраженный эффект на продолжительность комплекса QRS ЭКГ (увеличение на 14–19 %) у пациентов с постоянной ФП оказал амиодарон, что в целом соответствует данным [18]. Удлинение комплекса QRS ЭКГ под влиянием амиодарона, помимо высокого содержания в нём йода [17], должно быть одной из причин ограничений его использования для контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной

ФП с назначением в случаях, когда другие средства неэффективны или противопоказаны.

При назначении препаратов, контролирующих частоту желудочковых сокращений, пациентам с постоянной ФП важно учитывать продолжительность комплекса QRS ЭКГ, а также её динамику.

#### **Выводы**

1. Препараты, контролирующие частоту желудочковых сокращений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий, влияют на продолжительность комплекса QRS ЭКГ.

2. Терапия бета-адреноблокаторами и в меньшей степени блокаторами кальциевых каналов приводит к укорочению, а амиодароном – к удлинению продолжительности комплекса QRS ЭКГ. Терапия комбинацией бета-адреноблокатора и амиодарона вызывает колебания продолжительности комплекса QRS ЭКГ относительно исходного уровня значений.

3. Терапия амиодароном у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий оказывает значимое влияние на продолжительность комплекса QRS ЭКГ (увеличение на 14–19 %) и требует не только чётких показаний, но и тщательного контроля.

4. При назначении препаратов, контролирующих частоту желудочковых сокращений, пациентам с постоянной фибрилляцией предсердий необходимо учитывать продолжительность комплекса QRS ЭКГ и отслеживать её изменения в процессе терапии.

В перспективе представляется целесообразным исследование влияния изученных препаратов на продолжительность комплекса QRS ЭКГ при терапии пациентов с другими формами фибрилляции предсердий для последующего улучшения качества её диагностики и лечения.

#### Литература

1. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H.-R. Neuberger, C. Mewis, D.J. van Veldhuisen et al. // *Europ. Heart J.* – 2007. – V. 28 (21). – P. 2568–2577.
2. Lin Y. Incremental changes in QRS duration predict mortality in patients with atrial fibrillation / Y. Lin, Y. Liu, C. Chu // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2009. – V. 32 (11). – P. 1388–1394.
3. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation / G. Arriagada, A. Berruezo, L. Mont et al. // *Europace.* – 2008. – V. 10 (1). – P. 9–14
4. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. Kuip, A. Hofman et al. // *Europ. Heart J.* – 2006. – V. 27 (8). – P. 949–953.
5. Is a narrow and tall QRS complex an ECG marker for sudden death? / C. Wolpert, C. Veltmann, I. Gussak et al. // *Heart Rhythm.* – 2008. – V. 5. – P. 1339–1345.
6. Jeevanantham V. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: an update / V. Jeevanantham, J.P. Daubert, W. Zareba // *Cardiol. J.* – 2009. – V. 16 (3). – P. 197–209.
7. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations / M. Haghjoo, A. Bagherzadeh, A.F. Fazelifar et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2007. – V. 30 (5). – P. 616–622.
8. Relationship between QRS complex notch and ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and prolonged QRS duration / A.F. Fazelifar, H.R. Bonakdar, K. Alizadeh et al. // *Cardiol. J.* – 2008. – V. 15 (4). – P. 351–356.
9. Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width / Z. Emkanjoo1, M. Esmailzadeh, M. Hadil et al. // *Europace.* – 2007. – V. 9 (12). – P. 1171–1176.
10. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / E. Amiya, K. Tanabe, Y. Ikari et al. // *Circulation.* – 2006. – V. 70. – P. 57–62.
11. Congestive heart failure and QRS duration establishing prognosis study / H.J. Shenkman, V. Pampati, A.K. Khandelwal et al. // *Chest.* – 2002. – V. 122. – P. 528–534.
12. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilized heart failure / T. Breidhardt, M. Christ, M. Matti et al. // *Heart.* – 2007. – V. 93. – P. 1093–1097.
13. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction / N. Varma // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – V. 103 (11). – P. 1578–1585.
14. Wang N.C. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction / N.C. Wang, A.P. Maggioni, A. Marwin // *JAMA.* – 2008. – V. 299 (22). – P. 2656–2666.
15. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure / S. Baldasseroni, L. De Biasi, C. Fresco et al. // *Europ. Heart J.* – 2002. – V. 23 (21). – P. 1692–1698.
16. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / за ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка – К.: ПП ВМБ, 2007. – 128 с.
17. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов. 2009. – <http://www.strazhesko.org.ua/advice.php>
18. Arcangelo V. P. Pharmacotherapeutics for advanced practice / V.P. Arcangelo, A.M. Peterson. – Philadelphia, 2005. – 959 p.

**І.Ю. Бурда, М.І. Яблучанський**

#### **ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ КОНТРОЛЮЮТЬ ЧАСТОТУ ШЛУНОЧКОВИХ СКОРОЧЕНЬ, НА ТРИВАЛІСТЬ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ**

Досліджено вплив препаратів, які контролюють частоту шлуночкових скорочень, на тривалість комплексу QRS ЕКГ у 89 пацієнтів з постійною фібриляцією передсердь. Пацієнтів обсте-

жували в різні терміни від початку терапії. В залежності від отримуваного лікування вся група пацієнтів була поділена на 4 групи терапії (бета-адреноблокаторами, аміодароном, блокаторами кальцієвих каналів, комбінацією бета-адреноблокаторів і аміодарону) та дві підгрупи за наявністю або відсутністю внутрішньоплуночкових блокад. Серед усіх груп препаратів найбільш виражений ефект на тривалість комплексу QRS ЕКГ мав аміодарон.

**Ключові слова:** тривалість комплексу QRS ЕКГ, фібриляція передсердь, подовжений комплекс QRS ЕКГ, укорочений комплекс QRS ЕКГ.

*I.Yu. Burda, N.I. Yabluchanskiy*

**INFLUENCE OF DRUGS FOR VENTRICULAR RATE CONTROL ON QRS COMPLEX DURATION IN PATIENTS WITH PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION**

The influence of the drugs for ventricular rate control on the QRS complex duration are studied in 89 patients with permanent atrial fibrillation. Patients were examined in different period from beginning of the therapy. Depending on the prescribed treatment the whole group of patients was divided into 4 groups of treatment (beta-blockers, amiodaronum, calcium channel blockers and combination of beta-blockers and amiodaronum) and 2 subgroups depending on the presence and absence of intraventricular blocks. Among all groups of drugs the most prominent effect on the QRS complex duration caused amiodaronum.

**Key words:** QRS complex duration, atrial fibrillation, prolonged QRS complex, shortened QRS complex.

*Поступила 22.04.10*

УДК 616.12.008.46-036

*Н.Д. Телегина, В.В. Брек***ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ***Харьковский национальный медицинский университет*

Представлены современные взгляды на вопросы лечения гипертрофической кардиомиопатии. Показана роль современных методов инструментальной диагностики, таких как ЭхоКГ, ЭКГ, ангиография, которые используются для контроля за эффективностью терапии. Отмечается эффективность использования  $\beta$ -адреноблокаторов – верапамила, амиодарона, дизопирамида. При рефрактерности к лекарственным средствам больным показано хирургическое лечение – миотомия или миоэктомия. Перспективным методом является проведение ресинхронизационной терапии. При высоком риске внезапной смерти больным устанавливают имплантируемый дефибриллятор-кардиовертер. Особенно он показан больным при наличии устойчивой желудочковой тахикардии, синкопальных состояний, выраженной гипертрофии левого желудочка.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, ЭхоКГ, метопролол, аритмии.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это наследственное заболевание миокарда с выраженной гипертрофией стенок желудочков (преимущественно левого), нередко сопровождающееся обструкцией выходного отдела левого желудочка (ЛЖ), нарушением его диастолической функции [1–3]. У больных ГКМП отсутствуют другие заболевания, которые приводят к столь выраженной гипертрофии миокарда, – артериальная гипертензия, пороки сердца, миокардиты [2, 4].

Согласно данным специалистов Американского общества кардиологов (АСС/АНА) и Европейского общества кардиологов, встречаемость ГКМП в общей взрослой популяции составляет 1 : 500 [4, 5]. Заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, независимо от национальности [3, 5]. Установлен аутосомно-доминантный тип наследования, и у родственников больных при обследовании нередко выявляется ГКМП. Она может являться частой причиной смерти больных, в том числе в молодом возрасте [2, 3]. Ежегодная частота внезапной смерти больных составляет 1–2 % у взрослых и 4–6 % у детей [1–5].

Согласно современной классификации, выделяют следующие формы ГКМП: 1) идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз; 2) асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) без

обструкции выходного отдела ЛЖ; 3) симметричная ГКМП с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ [2, 3, 5]. Клиническая картина ГКМП представлена триадой [2, 6]: стенокардия, синкопальные состояния, нарушения сердечного ритма. У больных ГКМП обычно прослушивается систолический шум, обнаруживаются изменения на ЭКГ, у ближайших родственников наблюдаются случаи внезапной смерти [6, 7]. Для диагностики ГКМП важнейшее значение имеет ЭхоКГ, когда выявляется асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки до 13–15 мм и более [8, 9]. Среди других инструментальных методов важны ЭКГ, рентгенологическое исследование, ангиография [1, 2].

Учитывая серьезность прогноза для жизни при ГКМП необходимо своевременно начать лечение заболевания, направленное на устранение симптомов и снижение риска внезапной смерти [1, 2, 7].

Медикаментозное лечение обычно направлено на уменьшение выраженности обструкции выходного тракта ЛЖ, подавление нарушений ритма сердца, снижение потребности сердечной мышцы в кислороде [1, 4]. Для лечения больных используют блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов, верапамил, дизопирамид [2, 6].

$\beta$ -адреноблокатор пропранолол назначается в суточной дозе 240–480 мг, его

© Н.Д. Телегина, В.В. Брек.

эффективность подтверждена во многих исследованиях [1, 5]. Среди кардиоселективных препаратов чаще всего используют метапролол и надолол. Метапролол назначают в суточной дозе 200–400 мг, надолол – в дозе 80–320 мг [2, 3].

Верапамил, назначаемый в суточной дозе 240–480 мг, улучшает клиническое состояние больных [4]. Считается, что лечебный эффект препарата связан с его способностью замедлять сердечный ритм, оказывать отрицательное инотропное действие [5, 7]. Препарат не используется в детской практике, и его редко назначают больным с выраженной обструкцией выходного отдела ЛЖ [1, 3].

Дизопирамид назначается больным ГКМП при злокачественных желудочковых нарушениях сердечного ритма [1, 10]. Обычная доза дизопирамида 100–200 мг 4 раза в день [1, 10]. Дозу уменьшают при печёночной или почечной недостаточности [3, 10]. Дизопирамид обладает выраженным отрицательным инотропным действием, и он не должен применяться у больных при наличии в анамнезе застойной сердечной недостаточности [7]. Препарат может удлинять интервал Q-T, способствуя развитию двунаправленной желудочковой тахикардии [5, 7, 10]. При ГКМП не рекомендуется назначение нитратов и АПФ, диуретиков, сердечных гликозидов, так как они усугубляют обструкцию выходного тракта ЛЖ [3, 6]. Среди других препаратов следует назвать амиодарон, который используется при ГКМП в случае неэффективности  $\beta$ -адреноблокаторов, дизопирамида, верапамила [1, 4]. Чаще всего амиодарон назначают в том случае, если во время суточного мониторирования ЭКГ у больного обнаруживаются частые желудочковые экстрасистолы, эпизоды фибрилляции желудочков, пароксизмы желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий [7]. Назначают амиодарон в дозе 800–1000 мг, разделённой на 3–4 приёма в течение 1–3 недель. Поддерживающая доза составляет 200–400 мг [5]. С осторожностью при ГКМП амиодарон может назначаться вместе с  $\beta$ -адреноблокаторами при тщательном контроле ЭКГ, ЧСС, АД [6, 7]. Сочетание амиодарона с антагонистами кальция противопоказано [3].

Амиодарон не назначают больным при наличии заболеваний щитовидной железы, синусовой брадикардии, А-V блокадах, удлинении интервала Q-T, низкой фракции выброса (< 40 %) [1, 4].

В случае неэффективности медикаментозной терапии больным ГКМП может быть рекомендовано хирургическое лечение [3, 5]. Хирургическая коррекция проводится при выявлении высокого градиента в области выходного отдела ЛЖ, при выраженной симптоматике ГКМП, которая рефрактерна к проводимой медикаментозной терапии (в максимальных дозах) [3, 5, 11].

Наиболее часто проводят операцию Морро (миотомию, миоэктомию), при которой рассекают и удаляют разросшуюся мышечную ткань в области базальной части межжелудочковой перегородки [1, 3, 10]. В большинстве наблюдений отмечена достаточная клиническая эффективность данной операции [1, 5]. Другой немедикаментозный метод лечения больных ГКМП – лечение утолщённой части межжелудочковой перегородки с помощью этилового спирта [7]. Развивающийся при этом спиртоиндуцированный септальный некроз уменьшает обструкцию выходного тракта ЛЖ, что приводит к улучшению клинического состояния больных [1, 5]. К сожалению, у оперированных больных риск внезапной смерти продолжает оставаться высоким [3, 5].

Перспективный метод лечения больных ГКМП – проведение ресинхронизационной терапии [1, 3, 5]. Этот метод основан на том, что правожелудочковая электростимуляция приводит к снижению градиента выносящего тракта ЛЖ и улучшению клинического состояния больных [3, 6, 7]. Кардиостимуляция является достаточно эффективным методом лечения и практически безопасным для больного [1]. Данное лечение не уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и не влияет на причины заболевания [5].

При высоком риске внезапной смерти больным устанавливают имплантируемый дефибриллятор-кардиовертер, который увеличивает выживаемость таких больных [6, 7]. Абсолютное показание для имплантации устройства – наличие устойчивой желудочковой тахикардии, часто повторяющиеся синкопальные состояния, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, неэффективность проводившейся ранее антиаритмической терапии [3, 5].

В случае, если ГКМП сочетается с другими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, требуется самостоятельное отдельное лечение каждого заболевания [1–4]. Необходимо соблюдение важного правила – из-

бегать назначения лекарств, которые отрицательно влияют на течение ГКМП [3, 5].

В заключение можно отметить, что лечение больных ГКМП представляет собою сложную и до конца не решённую задачу. Требуется тщательный выбор метода лече-

ния у каждого конкретного больного ГКМП, который не только улучшит клиническое состояние больного, но и снизит риск внезапной смерти. Определённые надежды связываются с генетическими методами лечения таких больных.

### Литература

1. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy / B.J. Maron // Braunwald's Heart Disease. Chapter 65. – 8th ed. – Philadelphia: Saunders-Elsevier's, 2008. – P. 1763–1774.
2. Целуйко В.И. Кардиомиопатии: Курс лекций по клинической кардиологии / В.И. Целуйко. – Харьков: Гриф, 2004. – С. 417–434.
3. Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Н. Беленков; под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литера, 2005. – С. 431–452.
4. American College of Cardiology / Europ. Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy / B.J. Maron, W.D. McKenna, J.K. Danielson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – V. 42, № 9. – P. 1687–1713.
5. American College of Cardiology / Europ. Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy / B.J. Maron, W.D. McKenna, J.K. Danielson et al. // Europ. Heart J. – 2003. – V. 24, № 21. – P. 1965–1991.
6. Сторожаков Г.И. Внезапная сердечная смерть / Г.И. Сторожаков // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 156–163.
7. Сторожаков Г.И. Спорные и нерешенные вопросы гипертрофической кардиомиопатии / Г.И. Сторожаков // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 333–338.
8. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Мир, 1993. – 347 с.
9. Echocardiographic and doppler studies in hypertrophic cardiomyopathy / Z. Sasson, H. Rakowski, E.D., Wigle R. Popp // Cardiol. Clin. – 1990. – V. 8 (2). – P. 217.
10. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy / M.V. Sherrid, I. Barac, W.J. McKenna et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – V. 45. – P. 1251–1258.
11. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy / A. Woo, W.G. Williams, R. Choi et al. // Circulation. – 2005. – V. 111 (16). – P. 2033–2041.

**Н.Д. Телєгіна, В.В. Брек**

### ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРОФІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Представлені сучасні погляди на лікування хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією. Показана роль сучасних методів інструментальної діагностики, таких як ЕхоКГ, ЕКГ, ангіографія, які використовуються для контролю за ефективністю терапії. Відмічено ефективність β-адреноблокаторів: верапамілу, аміодарону, дизопіраміду. При рефрактерності до лікарських засобів хворим показано хірургічне лікування – міотомія або міоектомія. Перспективний метод лікування – ресинхронізаційна терапія. При значному ризику раптової смерті хворим встановлюють дефібрилятор-кардіовертер, що імплантується. Особливо він показаний хворим при наявності стійкої шлуночкової тахікардії, синкопальних станів, значної гіпертрофії лівого шлуночка.

**Ключові слова:** гіпертрофічна кардіоміопатія, ЕхоКГ, метопролол, аритмії.

**N.D. Telegina, V.V. Brek**

### TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

In this article contemporary questions of hypertrophic cardiomyopathy treatment are presented. The role of modern methods of instrumental diagnosis, such as echocardiography, electrocardiography, angiography, which are used for control of therapy effects, is shown. The effectiveness of β-adrenoblocators – verapamil, amiodaron, dysopyramid is noted. When patient are refractory for medicine, surgical treatment – cribbed. Perspective method of treatment is realization of resynchronised therapy. When the high of sudden death is present defibrillator-cardioverter sited. Especially it is prescribed for patients with steady ventricular tachycardia, syncopal status, expressed hypertrophy of the left ventricular.

**Key world:** hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography, methaprolol, arrhythmia.

Поступила 20.04.10

УДК 616.12-008.331.1-008.8-018.74-092-085.225.2

*Т.С. Филиппская*

## ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Статья посвящена исследованию механизмов развития резистентности к лекарственным препаратам при лечении артериальной гипертензии и возможностей её преодоления. Установлено, что патогенетической детерминантой лекарственной резистентности у больных является повышение активности протеиназ на фоне истощения активности ингибиторов протеиназ и кининов. Для больных тяжёлой артериальной гипертензией при условии эффективности проводимой терапии характерно повышение активности протеиназ на фоне относительной активации кининовой системы и умеренно выраженной депрессии ингибиторов протеиназ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, химаза, ингибиторы АПФ.

Резистентной артериальной гипертензией (РАГ) принято считать случаи эссенциальной или симптоматической АГ, при которых назначение трёх или более антигипертензивных препаратов в адекватных дозах (один из которых является диуретиком) не приводит к достижению целевого уровня АД (Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов, 2008 г.) [1].

Выделяют ятрогенную, первичную и вторичную РАГ. При ятрогенной РАГ наблюдается одновременное назначение врачом препаратов, ослабляющих гипотензивный эффект комбинации, или нераспознавание врачом вторичных гипертензий. Причиной ятрогенной РАГ может быть недостаточная разъяснительная работа врача по ограничению избыточного потребления больным поваренной соли, снижению массы тела, по прерыванию приёма алкоголя, а также назначение низких доз гипотензивных препаратов. Вторичная резистентность к терапии разными группами препаратов может быть следствием развития побочных эффектов к ним и срыва компенсаторных возможностей регуляции сосудистого тонуса. Механизмам развития первичной резистентности к лекарственным препаратам при лечении АГ и возможностям её преодоления и посвящена данная статья.

Целью работы было изучение соотношения протеиназ и их ингибиторов у больных тяжёлой АГ и их роли в механизме формирования лекарственной резистентности.

**Материал и методы.** Обследовано 57 больных тяжёлой АГ. Всем больным назначалась комбинированная антигипертензивная терапия, в состав которой входило три антигипертензивных препарата: лизиноприл по 20 мг 2 раза в день, амлодипин по 5 мг 1 раз в день и индапамид по 2,5 мг 1 раз в день. Через 2 недели от начала терапии больные были рандомизированы в клинические группы в зависимости от результатов лечения. В 1-ю клиническую группу вошли 22 больных с резистентностью к медикаментозной терапии, во 2-ю – 35 больных с тяжёлой АГ, которым в ходе лечения удалось снизить уровень систолического и диастолического артериального давления (АД) до целевого уровня (ниже 150/85 мм рт. ст.). Группу контроля составили 14 практически здоровых лиц. Гуморальные показатели в группах больных определяли в базальных условиях при поступлении в клинику и в конце стационарного курса лечения. Забор крови производили из локтевой вены в пластиковые пробирки с предварительно внесёнными реактивами. Активность химазы и  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ ( $\alpha_1$ -ИП) в сыворотке крови

© Т.С. Филиппская.

определяли с использованием тест-систем, разработанных в Институте терапии АМН Украины [2]. Для определения активности нетрипсиноподобной протеиназы проводили реакцию с подавлением ферментов, таких как трипсин, плазмин, калликреин и тонин. Активность  $\alpha_1$ -ИП определяли после проведения реакции связывания 1:1 эластазы (0,5 Ед/л) со специфическим ингибитором, и по калибровочному графику рассчитывали зависимость оптической плотности от активности контрольных растворов эластазы. Для определения уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) в качестве субстрата протеолитической реакции использовали протаминсульфат [3]. Активность тонина, катепсина G, эластазы, металлоэластазы в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов

реактивов. Методика определения активности ферментов проводилась согласно инструкции. Активность калликреина и калликреиногена в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом по методике [4]. Полученные данные анализировали методами вариационной статистики и корреляционных структур [5, 6].

**Результаты.** Данные активности протеиназ и их ингибиторов у больных с резистентной АГ до и после курса терапии представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что у больных с лекарственной резистентностью до лечения по сравнению с группой контроля отмечалось выраженное нарушение ферментного гомеостаза в виде увеличения активности протеиназы на 371 % ( $p < 0,001$ ), химазы на 91,6 % ( $p < 0,001$ ),  $\alpha_2$ -МГ на 43,7 % ( $p < 0,001$ ) и снижение ак-

Таблица 1. Содержание протеиназ и их ингибиторов до и после терапии у больных тяжёлой артериальной гипертензией (АГ) с лекарственной резистентностью ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=14)	Больные АГ с резистентностью (n=21)	
		до лечения	после лечения
Протеиназа, г/(л·ч)	0,0055±0,001	0,02589±0,0017 p<0,001	0,03108±0,00050 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01
НТПП, г/(л·ч)	0,0125±0,001	0,00687±0,00050 p<0,001	0,01057±0,00040 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001
Тонин, Е	0,0053±0,0003	0,00432±0,00008 p<0,001	0,00362±0,00019 p и p <sub>1</sub> <0,001
Катепсин G, мкг/мл	0,00096±0,0001	0,00097±0,00023 p>0,05	0,00125±0,00002 p<0,01; p <sub>1</sub> >0,05
Калликреин, Ед/мл	125,84±5,92	83,018±16,830 p<0,05	91,24±5,61 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05
Калликреиноген, Ед/мл	324,52±3,56	226,68±11,22 p<0,001	218,03±50,49 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05
Химаза, Е	0,0119±0,001	0,0227±0,0002 p<0,001	0,0192±0,0003 p и p <sub>1</sub> <0,001
$\alpha_1$ -ИП, г/(л·ч)	7,781±0,03	7,066±0,127 p<0,001	7,822±0,006 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001
$\alpha_2$ -МГ, мкг/мл	0,277±0,02	0,3978±0,0008 p<0,001	0,1791±0,0006 p и p <sub>1</sub> <0,001
Эластаза, Ед/мл	0,07816±0,05	0,04636±0,0010 p<0,001	0,09301±0,02050 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001
Металлоэластаза, Ед/мл	0,07669±0,16	0,01294±0,0044 p<0,001	0,01894±0,00690 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05

Примечания. 1. НТПП – нетрипсиноподобная протеиназа.

2. p – по отношению к контролю; p<sub>1</sub> – по отношению к показателям до лечения.

Здесь и в табл. 2.

тивности нетрипсиноподобной протеиназы на 44,8 % ( $p < 0,001$ ), тонина на 18,9 % ( $p < 0,01$ ), калликреина на 34,2 % ( $p < 0,05$ ), калликреиногена на 30,3 % ( $p < 0,001$ ),  $\alpha_1$ -ИП на 10,3 % ( $p < 0,001$ ), эластазы на 41,1 % ( $p < 0,001$ ) и металлоэластазы на 83,1 % ( $p < 0,001$ ). Уровень катепсина G соответствовал нормативу ( $p > 0,05$ ).

Изучение степени отклонения от норматива активности ферментов с помощью t-критерия показало, что очень высокие отклонения ( $t \geq 0,0$ ) имели место для  $\alpha_1$ -ИП ( $t=22,1$ ), химазы ( $t=10,7$ ) и протеиназы ( $t=10,4$ ). Из этой тройки признаков наибольшие нарушения обнаружены в отношении снижения активности ингибитора протеиназ.

Выраженные нарушения ( $10,0 > t \geq 5,0$ ) установлены для калликреиногена ( $t=8,4$ ), эластазы ( $t=6,3$ ),  $\alpha_2$ -МГ ( $t=6,1$ ) и нетрипсиноподобной протеиназы ( $t=5,0$ ). Умеренные отклонения от норматива ( $5,0 > t \geq 3,3$ ) были характерны для металлоэластазы ( $t=3,8$ ), а незначительные нарушения ( $3,3 > t \geq 1,96$ ) – для тонина ( $t=3,2$ ) и калликреина ( $t=2,4$ ).

Следовательно, главной патогенетической детерминантой лекарственной резистентности у больных тяжёлой АГ является повышение активности протеиназы и в значительно меньшей степени химазы на фоне истощения активности ингибиторов протеиназ и кининов. При этом ведущим патогенетическим механизмом является истощение компенсаторных механизмов, степень нарушений которых доминирует над активацией протеиназ. Это ярко подтверждает соотношение степени отклонения от норматива активности ингибиторов протеиназ: степень подавления активности  $\alpha_1$ -ИП ( $t=22,2$ ) в 3,7 раз выше по сравнению с компенсаторным повышением  $\alpha_2$ -МГ ( $t=6,0$ ). Курс лечения (табл. 1) вызвал у больных этой группы достоверную динамику со стороны повышения активности протеиназы на 19,2 % ( $p < 0,01$ ), нетрипсиноподобной протеиназы на 53,6 % ( $p < 0,001$ ),  $\alpha_1$ -ИП на 9,9 % ( $p < 0,001$ ), эластазы на 102,2 % ( $p < 0,001$ ) и тенденцию к повышению катепсина G на 28,9 % ( $p > 0,05$ ), а также снижение активности тонина на 16,3 % ( $p < 0,001$ ), химазы на 15,5 % ( $p < 0,001$ ) и  $\alpha_2$ -МГ на 55,1 % ( $p < 0,001$ ). Со стороны калликреина, калликреиногена и металлоэластазы существенных изменений в активности не отмечено ( $p > 0,05$ ). Следовательно, несмотря на положительную динамику со стороны содержания тонина, химазы,  $\alpha_1$ -ИП,  $\alpha_2$ -МГ и эластазы, со стороны протеиназы, нетрипсиноподобной протеиназы и катепсина G отмечалось дальнейшее повышение их активности при стабильной депрессии активности кининовой системы.

У больных тяжёлой АГ с отсутствием лекарственной резистентности до лечения (табл. 2) выявлены нарушения гомеостаза ферментов в виде увеличения активности протеиназы на 337 % ( $p < 0,001$ ), катепсина G на 77,1 % ( $p < 0,05$ ), калликреиногена на 12,3 % ( $p < 0,01$ ), химазы на 163 % ( $p < 0,001$ ),  $\alpha_2$ -МГ на 67,5 % ( $p < 0,001$ ) и снижение активности  $\alpha_1$ -ИП на 5,3 % ( $p < 0,001$ ) и металлоэластазы на 71 % ( $p < 0,001$ ). Что касается уровней нетрипсиноподобной протеиназы, тонина, калликреина и эластазы, то они соответствовали нормативу ( $p > 0,05$ ).

Исследование показало, что очень высокие отклонения от норматива активности ферментов ( $t \geq 10,0$ ) отмечены в отношении химазы ( $t=14,92$ ) и протеиназы ( $t=14,9$ ). Высокие отклонения ( $10,0 > t \geq 5,0$ ) установлены для  $\alpha_1$ -ИП ( $t=9,3$ ) и  $\alpha_2$ -МГ ( $t=8,6$ ). Незначительные нарушения ( $3,3 > t \geq 1,96$ ) были характерны для металлоэластазы ( $t=3,2$ ), калликреиногена ( $t=2,9$ ), катепсина G ( $t=2,0$ ).

Таким образом, для группы больных с отсутствием лекарственной резистентности характерно повышение активности протеиназ на фоне относительной активации кининовой системы и умеренно выраженной по сравнению с группой больных с лекарственной резистентностью депрессией ингибиторов протеиназ. Так, если для больных с лекарственной резистентностью степень подавления активности  $\alpha_1$ -ИП значительно превосходит степень повышения активности химазы и протеиназы, то у больных, поддающихся терапии, наоборот, повышение активности химазы и протеиназы значительно доминирует над депрессией  $\alpha_1$ -ИП.

Особенно наглядно сопоставление степени депрессии активности  $\alpha_1$ -ИП к повышению активности  $\alpha_2$ -МГ в группах. Так, если в группе с резистентностью к терапии степень подавления активности  $\alpha_1$ -ИП в 3,7 раза превышает компенсаторное повышение  $\alpha_2$ -МГ, то в группе больных с эффективным лечением отмечается уравнивание активности этих ферментов и даже с небольшим преимуществом (в 1,1 раза) повышение активности  $\alpha_2$ -МГ ( $t=9,3$ ) над депрессией активности  $\alpha_1$ -ИП ( $t=8,6$ ). Следовательно, при эффективной терапии отмечается нормокомпенсация ингибиторов протеиназ, а у больных с резистентностью к терапии ги-

Таблица 2. Содержание протеиназ и их ингибиторов до и после терапии у больных тяжёлой артериальной гипертензией с эффективностью к назначенной терапии ( $M \pm t$ )

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Больные с нерезистентной АГ (n=36)	
		до лечения	после лечения
Протеиназа, г/(л·ч)	0,0055±0,0010	0,02456±0,00079 p<0,001	0,01349±0,00059 p и p <sub>1</sub> <0,001
НТПШ, г/(л·ч)	0,0125±0,0010	0,01168±0,00085 p>0,05	0,01060±0,00123 p и p <sub>1</sub> >0,05
Тонин, Е	0,0053±0,0003	0,00503±0,00009 p>0,05	0,00308±0,00002 p и p <sub>1</sub> <0,001
Катепсин G, мкг/мл	0,00096±0,00010	0,00170±0,00035 p<0,05	0,00145±0,00029 p и p <sub>1</sub> >0,05
Калликреин, Ед/мл	125,84±5,92	134,028±0,370 p>0,05	80,004±14,970 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001
Калликреиноген, Ед/мл	324,52±3,56	364,539±13,910 p<0,01	327,487±2,140 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01
Химаза, Е	0,0119±0,001	0,03193±0,00087 p<0,001	0,00694±0,00112 p и p <sub>1</sub> <0,001
α <sub>1</sub> -ИП, г/(л·ч)	7,781±0,030	7,371±0,034 p<0,001	7,720±0,006 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001
α <sub>2</sub> -МГ, мкг/мл	0,277±0,020	0,464±0,012 p<0,001	0,190±0,005 p и p <sub>1</sub> <0,001
Эластаза, Ед/мл	0,07816±0,05000	0,08929±0,02830 p>0,05	0,13572±0,02560 p и p <sub>1</sub> <0,001
Металлоэластаза, Ед/мл	0,07669±0,16000	0,02230±0,00081 p<0,01	0,03546±0,00098 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05

покомпенсаторный вариант с истощением функции ингибиторов протеиназ. Кроме того, указанные особенности метаболизма накладываются на глубокое истощение кининовой системы и создают реальные предпосылки для формирования лекарственной резистентности.

Для подтверждения указанного положения об особенностях режима функционирования ферментного гомеостаза в рассматриваемых группах больных был использован метод системного анализа – метод корреляционных структур [6]. Из него следует, что до лечения корреляционные структуры сравниваемых групп значительно отличаются по степени интегрированности по количеству связей. Так, если в группе с лекарственной резистентностью коэффициент лабильности (КЛ), учитывающий относительное количество корреляций в структуре, составлял 23,64 %, то у больных с эф-

фективной терапией он был в 2,2 раза ниже (КЛ=10,90 %), p<0,05. Следовательно, у больных с эффективным лечением выявлена большая автономность (независимость) элементов изучаемой функциональной системы по сравнению с больными с наличием лекарственной резистентности, что в сочетании с меньшими отклонениями от норматива указывает, что система у них функционирует в режиме нормокompенсации, а у больных с резистентностью – в режиме гипокompенсации, так как большее количество связей при выраженных отклонениях показателей от норматива позволяет уменьшить патогенетическое давление, приходящееся на отдельные элементы системы [6].

При сопоставлении «портретных» свойств корреляционных структур было выявлено, что по характеру связей корреляционные структуры различаются на 97,74 %. По-

следнее свидетельствует о принципиальных различиях в архитектонике функциональных систем протеиназ и их ингибиторов в сравняваемых группах.

**Обсуждение результатов.** При анализе факторов и механизмов возникновения лекарственной резистентности можно предположить, что на первичном уровне возникает недостаточная эффективность монотерапии [7]. Среди факторов, её обуславливающих, можно выделить истощение компенсаторных адаптивных реакций, медикаментозная активация которых не способна нейтрализовать действие основного патогенетического механизма [8]. Другим фактором может являться нарушение равновесия между системными и автономными режимами регуляции, когда терапевтическое воздействие оказывается недостаточным для нормализации самой патологически активированной детерминанты или оказывается влиянием на регуляторное звено, не являющееся доминирующим [9].

В случае комбинированной терапии ситуация осложняется тем, что лекарственная резистентность может обуславливаться как спецификой соответствующего патологического паттерна, так и спецификой фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий препаратов, входящих в состав комбинации, а также выраженностью побочных эффектов, маскирующих прямой терапевтический эффект лекарств [10].

При формировании лекарственной резистентности у больных АГ в первой фазе на уровне ЦНС активируются три нервных контрольных механизма: барорецепция, хеморецепция и «ишемический» механизм, способных изменить значения параметров, запускающих регуляторные звенья и определяющих их рабочий режим [11].

На следующем этапе включаются гемодинамические и гуморальные механизмы, среди которых ключевыми являются: а) механизм ренин-ангиотензиновой вазоконстрикции; б) механизм стрессовой релаксации сосудистой стенки; в) перераспределение жидкости через капилляры мембраны в интерстициальное пространство; г) механизм регуляции АД, опосредуемый так называемым механизмом почечного контроля объема крови; д) уже на этапе «в» начинается секреция альдостерона надпочечниками, что поддерживает более эффективное функционирование предыдущего механизма [10, 12].

Полученные данные свидетельствуют, что главной патогенетической детерминан-

той лекарственной резистентности у больных тяжёлой АГ (из всего спектра взятых для анализа гуморальных показателей) является нарушение соотношений активности ферментов, обладающих протеолитической активностью на фоне истощения активности ингибиторов протеиназ и кининов. При этом особенностью дисбаланса протеиназ является высокая активность трипсиноподобной протеиназы при несколько пониженной по сравнению с группой больных с контролируемой АГ активностью химазы и нетрипсиноподобной протеиназы.

Всё это позволяет говорить о системном механизме развития лекарственной резистентности, связанном с повышением активности тканевых факторов, обладающих протеолитической активностью, таких как протеиназа и, в меньшей степени, химаза, резким угнетением активности  $\alpha_1$ -ИП и повышением активности  $\alpha_2$ -МГ, приводящем к неконтролируемому повышению образования ангиотензина II в сосудистой стенке. При этом ведущим патогенетическим механизмом является истощение компенсаторных механизмов регуляции активности протеолитических ферментов, степень нарушений которых доминирует над активацией протеиназ. Данные соотношения можно считать прогностически достоверными. Данный процесс сопровождается низкой активностью вазодилаторного звена вазорегуляции – ингибирование активности калликрейна и калликрейногена.

Дисрегуляция тканевого звена РАС способствует индуцированию тяжёлой, резистентной к терапии гипертензии [13].

Выявлена высокая прогностическая значимость для возникновения лекарственной резистентности дисбаланса соотношений  $\alpha_1$ -ИП и  $\alpha_2$ -МГ, непосредственно не задействованных в вазоконстрикции. Так, в группе с РАГ степень подавления активности  $\alpha_1$ -ИП в 3,7 раза превышает компенсаторное повышение  $\alpha_2$ -МГ, а в группе больных с эффективным лечением отмечается уравновешивание активности этих ферментов и даже с небольшим преимуществом (в 1,1 раза) повышение активности  $\alpha_2$ -МГ ( $t=9,3$ ) над депрессией активности  $\alpha_1$ -ИП ( $t=8,6$ ). Следовательно, при эффективной терапии отмечается нормокompенсация ингибиторов протеиназ, а у больных с резистентностью к терапии – гипокompенсаторный вариант с истощением функции ингибиторов протеиназ. Кроме того, указанные особенности метаболизма накладываются на глубокое

истощение кининовой системы и создают реальные предпосылки для формирования лекарственной резистентности.

Полученные данные имеют теоретическое и практическое значение и предполагают дальнейшие научные поиски в разработке средств, нейтрализующих негативное влияние повышенного содержания  $\alpha_1$ -ИП и повышение активности  $\alpha_2$ -МГ.

Корреляционная структура отобранных для анализа информативных признаков больных АГ с лекарственной резистентностью содержит меньше связей, чем структура больных с эффективным лечением. Такое соотношение интегрированности структур свидетельствует о том, что система гуморального гомеостаза у больных АГ с эффективной терапией находится в состоянии функционального напряжения (гиперкомпенсации), а у больных АГ с лекарственной резистентностью – в состоянии перенапряжения с явлениями «депрессии» связей, что характерно для состояния критического функционирования системы [14].

Относительная разобщённость элементов системы гуморального гомеостаза больных АГ с лекарственной резистентностью не даёт возможности получить достаточный терапевтический эффект, так как лечебное воздействие на один или несколько элементов системы не находит корреляционного отклика в других патогенетических механизмах, которые функционируют в автономном режиме, поддерживая вазоконстрикторный потенциал системы на высоком уровне вне зависимости от характера терапевтического воздействия на неё.

Таким образом, сопоставление активности ферментов в группах по большинству признаков выявило наличие связи между явлениями лекарственной резистентности и характером нарушений ферментного гомеостаза. При этом для формирования лекарственной резистентности характерен гипокompенсаторный режим функционирования ферментного гомеостаза, который про-

являлся повышением активности протеиназы и  $\alpha_2$ -МГ на фоне низкой активности не-трипсиноподобной протеиназы, тонина, катепсина G, химазы,  $\alpha_1$ -ИП, калликреина и калликреиногена.

Следует напомнить, что ключевым фактором, который обеспечивает нормализацию кровотока в сосудах почек и выведение натрия, является снижение активности ренина и уровня ангиотензина II. Именно это объясняет, почему включение иАПФ в схемы терапии больных тяжёлой АГ приводит к эффективному снижению уровня АД даже при наличии лекарственной резистентности [15].

Проведённые исследования позволили установить, что эффективная терапия больных АГ с лекарственной резистентностью приводит к подавлению активности вазоконстрикторной детерминанты, перераспределению корреляционных связей между гуморальными и клеточными показателями с внутрисистемных на межсистемные, исчезновению ригидности корреляционной структуры гуморального гомеостаза, что позволяет лекарственному воздействию распространить своё влияние с отдельных функциональных компонентов на систему гомеостаза в целом, трансформировать её из состояния кризисного функционирования (до лечения) в состояние гиперкомпенсации (после лечения), сопровождающееся уменьшением вазоконстрикции и снижением уровня АД.

#### Выводы

1. Ведущим патогенетическим механизмом лекарственной резистентности у больных тяжёлой артериальной гипертензией является повышение активности протеиназ на фоне истощения активности их ингибиторов и кининов.

2. Для больных тяжёлой артериальной гипертензией с эффективно проводимой терапией характерно повышение активности протеиназ на фоне относительной активации кининовой системы и умеренно выраженной депрессии ингибиторов протеиназ.

#### Литература

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
2. Пат. 1655991 РФ. МПК G 01 N 33/48, C 12 Q 1/38. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях / Самохина Л.М., Дубинин А.А.; Опубл. 20.01.94 г., Бюл. № 6.
3. Walter M. Highly efficient inhibition of human chymase by alpha(2)-macroglobulin / M. Walter, R.M. Sutton, N.M. Schechter // Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – V. 368, № 2. – P. 276–284.

4. Пасхина Т.С. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях / Т.С. Пасхина, А.В. Кринская // Вопросы мед. химии. – 1974. – Т. XX, № 6. – С. 660–663.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – М.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине / А.Н. Зосимов, В.Д. Голик. – Харьков: Торнадо, 2005. – 78 с.
7. Anderson T. Management of hypertension: clinical and hemodynamic studies with special reference to patients refractory to treatment / T. Anderson // Acta Med. Scand. – 2001. – № 6. – P. 11–62.
8. Дзяк Г.В. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева. – Днепропетровск, 2000. – 52 с.
9. Туев А.В. Рефрактерная к терапии артериальная гипертензия: Лекция / А.В. Туев, В.В. Щецотов // Кардиология. – 1993. – № 3. – С. 62–67.
10. Black H. Refractory hypertension / H. Black // New Eng. J. Med. – 2002. – V. 527, № 8. – P. 323–327.
11. Денисюк В.И. Болезни сердца и сосудов, резистентные к лечению / В.И. Денисюк, В.К. Серкова. – Винница: Логос, 1998. – 200 с.
12. Мазур Н.А. Артериальная гипертензия и ее лечение / Н.А. Мазур // Med. Market. – 2000. – № 23. – С. 7–14.
13. Laragh J. Hypertension. Pathophysiology, diagnosis and management. Part 1 / J. Laragh, B. Brenner. – N. Y.: Raven Press, 1995. – 3150 p.
14. Andersen E.A. Dual blockade of the renin-angiotensin system / E.A. Andersen, C.E. Mogensen // Ugeskrift Laeger. – 2004. – V. 166, № 43. – P. 3799–3803.
15. Maggioni A. RAAS inhibitors in the cardiovascular continuum: what is still missing? / A. Maggioni, R. Latini // Cardiovasc. Drugs Therapia. – 2004. – № 7. – P. 311–320.

**Т.С. Філіпська**

#### ГУМОРАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЮ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ТЯЖКУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Стаття присвячена дослідженню механізмів розвитку резистентності до лікарських препаратів при лікуванні артеріальної гіпертензії і можливостей її подолання. Встановлено, що патогенетичною детермінантою лікарської резистентності у хворих на гіпертонічну хворобу є підвищення активності протеїназ на тлі виснаження активності інгібіторів протеїназ і кінінів. Для хворих на тяжку артеріальну гіпертензію у випадку ефективності терапії характерним є підвищення активності протеїназ на тлі відносної активації кінінової системи і помірно вираженої депресії інгібіторів протеїназ.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хімаза, інгібітори АПФ.

**T.S. Filippskaya**

#### GUMORAL MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE IN PATIENTS WITH SEVERE ARTERIAL HYPERTENSION

The work is devoted research mechanisms of development refractory to medicinal preparations in treatment of hypertension and possibilities of its overcoming. It is set that nosotropic determinant of medicinal resistance in patients with arterial hypertension is an increase of proteinase activity on a background exhaustion activity of their inhibitors and kinins. Increase of proteinase activity on a background the relative activating of the kinin system and moderate expressed depression of their inhibitors characteristically for patients with heavy arterial hypertension, in which the conducted therapy is effective.

**Key words:** arterial hypertension, chymase, ATF inhibitors.

Поступила 12.05.10

УДК [612.133+612.143+612.16+612.176]:796

*О.В. Мусієнко, К.О. Крапівіна\**

## ДІАГНОСТУВАННЯ ТРЕНОВАНOSTI СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ПІД ВПЛИВОМ ОЗДОРОВЧИХ ТРЕНУВАНЬ

*Львівська державна фінансова академія*

*\* Львівський національний університет ім. Івана Франка*

Досліджено зміни показників гемодинаміки і кардіорегуляції у студенток двох груп, які займалися фізичними вправами за державною програмою і за запропонованою нами системою протягом семестру. Розроблена нами система оздоровчих тренувань, яка містить різноманітні вправи в аеробному і аеробно-анаеробному режимах, статичні вправи Йоги, дихальні вправи і релаксацію, ефективна щодо функціонування серцево-судинної системи. Значні покращення результатів усіх видів випробувань наприкінці семестру свідчать про зростання тренуваності, витривалості, поліпшення відновлювальних процесів у студенток, які займалися за даною системою.

**Ключові слова:** *серцево-судинна система, пульс, артеріальний тиск, показники електрокардіограми.*

Організм людини здійснює різні види механічної роботи за допомогою системи скелетних м'язів. Робота м'язів може бути статичною й динамічною. Статична робота виконується завдяки функціональному стану тих або інших м'язових груп, динамічна, крім цього, залежить від ефективності механізмів, що постачають енергію (серцево-судинна і дихальна системи, кров), а також від їх взаємодії з іншими органами.

У стані спокою рівень метаболізму скелетних м'язів невеликий, а при максимальних динамічних навантаженнях може збільшуватись більш ніж у 50 разів [1]. Це викликає необхідність значної активізації функцій різних органів для підтримки необхідного рівня процесів обміну. Переносність фізичних навантажень відображає функціональний стан організму і, найперше, стан серцево-судинної системи (ССС). Фізичні вправи сприяють оптимізації процесів обміну. Як відомо, коефіцієнт безпеки для транспортування кисню  $K_{(6)}=3$ , тобто підвищення метаболізму, більше за трикратне, призвело б до вираженого кисневого голодування тканин, якби воно не супроводжувалося посиленням діяльності серця. При інтенсивному навантаженні хвилинний об'єм крові може збільшуватись у порівнянні зі станом спокою у шість разів, коефіцієнт утилізації кисню – у три рази. В ре-

зультаті доставка кисню до тканин збільшується приблизно у 18 разів, що дає змогу при інтенсивних навантаженнях у тренуваних людей досягти зростання метаболізму в 15–20 разів у порівнянні з рівнем основного обміну [2].

Під впливом систематичних занять фізичною культурою в організмі розвивається комплекс структурно-функціональних змін, спрямованих на оптимізацію функціонування як всього організму в цілому, так і окремих його систем. Не є винятком в цьому відношенні й апарат кровообігу, оптимізація функціонування якого є необхідною умовою досягнення високого рівня здоров'я [3–13].

Відомо, що рівень функціонування ССС найбільш наочно відображає ступінь пристосування організму до виконання фізичних навантажень [1, 14, 15]. Відповідно до цього функціональні проби ССС ґрунтуються на використанні дозованих фізичних навантажень, вплив яких на організм позначається у змінах таких об'єктивних і доступних для реєстрації показників, як частота серцевих скорочень (ЧСС) і артеріальний тиск (АТ). Чим ліпше адаптована людина до виконання фізичних навантажень, тим більше визначена у неї економність вегетативних функцій у стані спокою при високій фізіологічній стійкості гомеостазу до зовнішніх впливів [16].

© *О.В. Мусієнко, К.О. Крапівіна.*

Метою даної роботи було встановити вплив занять за запропонованою системою тренувань на функціональний стан ССС, показники гемодинаміки і кардіорегуляції організму людини під час занять.

**Об'єкт і методи.** В роботі були використані методи варіаційної пульсометрії і пульсографії, функціональні проби Мартинета, Летунова та Руф'є [17]. Систолічний об'єм (СО) крові визначали за формулою Стара

$$CO = 101 + 0,5 \cdot CT - 1,09 \cdot DT - 0,61 \cdot B,$$

де СТ – систолічний тиск; ДТ – діастолічний тиск; В – вік людини, років.

Хвилиний об'єм крові (ХОК) визначали за формулою

$$ХОК = СО \cdot ЧСС.$$

Працездатність серця при фізичному навантаженні оцінювали за допомогою функціональної проби Руф'є [17]. ЧСС підраховували до навантаження, після навантаження (30 присідань за 1 хв) за перші та останні 15 с 1-ї хвилини вимірювань. Здатність ССС до відновлення вивчали під час проведення проби Мартинета до і після експерименту. Оцінку адаптації організму до швидкісної праці на витривалість проводили за результатами проби Летунова.

З метою аналізу ритму серця до і після цього ж навантаження (30 присідань за 1 хв) на початку і наприкінці семестру використовували метод варіаційної пульсометрії. Для з'ясування ступеня тренуваності ССС визначали показник якості реакції (ПЯР) після кожного виду навантажень за формулою

$$ПЯР = \frac{ПТ_2 - ПТ_1}{ЧСС_2 - ЧСС_1},$$

де ПТ<sub>1</sub> і ЧСС<sub>1</sub> – пульсовий тиск і ЧСС до навантаження; ПТ<sub>2</sub> і ЧСС<sub>2</sub> – пульсовий тиск і ЧСС після навантаження.

Під час реєстрації 100 серцевих циклів визначали тривалість інтервалів R–R (за ЕКГ) і розраховували наступні показники: які характеризують рівень функціонування кардіосистеми – «математичне очікування» кардіоінтервалів (X), мода (Mo), амплітуда моди AMo); які визначають ступінь варіації – середньоваріативне відхилення (σ), варіаційний розмах (ΔRR), тобто різницю між максимальною (MxRR) і мінімальною (MnRR) амплітудами кардіоінтервалів; похідні показники – індекс напруги (IH), коефіцієнт варіації кардіоциклів (V%).

У наших дослідженнях брали участь студенти двох груп: 1-ша (контрольна) група – 22 студентки, які займалися фізичними вправами за державною програмою з фізичного виховання для ВНЗ III–IV рівнів

акредитації; 2-га (експериментальна) група – 21 студентка, які займалися фізичним вихованням за розробленою нами методикою оздоровчої гімнастики.

**Організація досліджень.** Заняття за запропонованою системою проводили протягом навчального року двічі на тиждень, по три академічних години (135 хв) у вечірній час. Кожне заняття складалось із шести частин. Навантаження після кожної частини контролювали за ЧСС.

У 1-й частині заняття (розминка), тривалість якої становила 17–20 хв, проводили вправи в русі: різні види ходьби, пересувань, стрибків, бігу та танцювальних кроків у режимі помірної потужності з метою адаптації організму до наступної роботи.

У 2-й частині заняття (20–25 хв) виконували вправи на всі м'язові групи, потоковим методом, при вертикальному положенні тіла, у великому і субмаксимальному режимах потужності, спрямовані на розвиток аеробної працездатності, координації рухів, гнучкості та сили м'язів рук і ніг.

У 3-й частині заняття (20–28 хв) виконували вправи на великі м'язові групи у горизонтальному положенні тіла, потоковим методом, у режимі великої потужності з метою розвитку витривалості, гнучкості та сили м'язів ніг, черевного преса і спини.

У 4-й частині заняття (23–27 хв) проводили статичні вправи Хатха-Йоги, при горизонтальному положенні тіла, в ізометричному режимі потужності, спрямовані на поліпшення функціонального стану внутрішніх органів і систем організму, а також на розвиток гнучкості та сили м'язів.

5-та частина занять (10–15 хв) – це релакспауза із психорегулюванням, спрямованим на послідовне розслаблення окремих груп м'язів (з метою відпочинку), прискорення відновлювальних процесів в організмі та регулювання емоційного стану.

У 6-й частині заняття (10–23 хв) проводили статичні вправи Хатха-Йоги, головно в положенні сидячи, спрямовані на нормалізацію функціонального стану організму після релакспаузи і розвиток гнучкості.

Отже, на кожному занятті виконували динамічну роботу в помірному, великому та субмаксимальному режимах потужності, яка сприяє поліпшенню функціонального стану серцево-судинної та дихальної систем, і статичну роботу ізометричної потужності, що нормалізує функції всіх внутрішніх органів і систем організму, активізує процеси після динамічної роботи, а також сприяє

розвитку фізичних якостей (витривалості, спритності, сили, гнучкості).

**Результати та їх обговорення.** Показники гемодинаміки студенток досліджуваних груп на початку і наприкінці семестру наведені в табл. 1. Аналіз показників ЧСС у спокої засвідчив значні зміни у стані студенток 2-ї групи ( $p < 0,01$ ). Так, ЧСС за 10 с зменшилась після семестрових тренувань на  $(17,0 \pm 0,4) \%$ , її показники в середньому склали 10,3 ударів за 10 с. Зміни цих показників в 1-й групі не достовірні. З 12,9 ударів на початку семестру вони зменшились, за середньогруповими даними, до 12,5 ударів за 10 с за той самий тренувальний період.

нормі. В обстежуваних контрольної групи вони становили до проведення проби  $(118 \pm 5,3) / (71,2 \pm 0,3)$  мм рт. ст., після навантаження –  $(132,2 \pm 7,2) / (65 \pm 2,1)$  мм рт. ст.; в експериментальній – відповідно  $(119 \pm 6,1) / (72 \pm 2,4)$  та  $(134,1 \pm 7,0) / (65 \pm 2,4)$  мм рт. ст. АТ в обох групах відновлювався на 3-й хвилині після навантаження. Після семестрових занять суттєвих змін у показниках АТ не зафіксовано в обох групах. Це можна пояснити тим, що вони були нормою до проведення експерименту. Однак процеси відновлення відбувалися швидше в експериментальній групі. Так, у студенток цієї групи АТ відновився вже на 2-й хвилині, а в конт-

Таблиця 1. Показники гемодинаміки до і після фізичного навантаження на початку (ПС) та наприкінці (КС) семестру у студенток контрольної та експериментальної груп до навантаження (дн) та після навантаження (пн) ( $M \pm t$ )

Показник		Контрольна група		Експериментальна група	
		ПС	КС	ПС	КС
ЧСС	дн	12,9±1,0	12,5±0,9	12,4±1,3	10,3±0,7
	пн	20,0±1,5	19,6±1,3	20,1±1,3	17,2±0,9
СТ	дн	118,1±5,3	118,0±4,9	119,2±6,1	118,7±5,8
	пн	132,2±7,2	132,8±6,7	134,1±7,0	134,0±6,7
ДТ	дн	71,2±2,3	70,8±1,7	72,0±2,4	71,9±1,9
	пн	65,0±2,1	65,0±2,0	65,0±2,4	64,9±2,1
СО	дн	71,2±2,4	71,2±2,1	70,9±2,5	70,9±2,3
	пн	84,8±3,5	84,9±3,6	86,0±3,6	85,8±3,2
ХОК	дн	5,5±0,4	5,5±0,4	5,3±0,4	4,4±0,2
	пн	10,2±0,9	10,2±0,7	10,2±0,8	8,8±0,6

До початку тренувань після стандартного навантаження (20 присідань за 30 с) ЧСС збільшилась в контрольній групі на 55,5 %, в експериментальній – на 65,3 % (табл. 1). Повне відновлення після навантаження відбувалось на 3-й хвилині у всіх обстежуваних.

Після тренувань протягом семестру ЧСС після навантаження становила в контрольній групі 19,6 ударів за 10 с, в експериментальній – 17,2 ударів, що свідчить про збільшення тренуваності і поліпшення відновлювальних процесів під впливом оздоровчих занять за запропонованою системою. Крім того, повне відновлення після навантаження в експериментальній групі спостерігали на 2-й хвилині, тоді як у контрольній воно відбувалось на 3-й хвилині.

До початку експерименту показники АТ, як і ЧСС, статистично суттєво не різнилися ні до, ні після навантаження та відповідали

рольній групі відновлення зафіксовано на 3-й хвилині, тобто як і до початку тренувань.

СО в стані спокою становив у контрольній групі  $(71,2 \pm 2,4)$  мл, в експериментальній –  $(72,0 \pm 1,9)$  мл, після 20 присідань – відповідно  $(84,8 \pm 3,5)$  та  $(86,0 \pm 3,6)$  мл, що свідчить про відсутність розбіжності між групами ( $p > 0,05$ ). Після проведення експерименту СО практично не змінився через відсутність змін у показниках АТ.

ХОК до навантаження становив у 1-й групі  $(5,5 \pm 0,4)$  л/хв; у 2-й –  $(5,3 \pm 0,4)$  л/хв, що відповідає нормі. Після проведення проби його показники збільшились відповідно до  $(10,2 \pm 0,9)$  та  $(10,2 \pm 0,8)$  л/хв. Після тренувань у контрольній групі ХОК практично не змінився, тобто становив  $(5,5 \pm 0,4)$  л/хв до навантаження і  $(10,2 \pm 0,8)$  л/хв після навантаження (розбіжності не достовірні,  $p > 0,05$ ). В експериментальній групі ХОК знизився. До навантаження він становив  $(4,4 \pm 0,2)$  л/хв,

після –  $(8,8 \pm 0,6)$  л/хв, що можна пояснити зменшенням ЧСС, яке відбулося з підвищенням тренуваності ССС (табл. 1).

Показники серцевої діяльності (ПСД), які отримано на початку семестру, становили в контрольній групі  $(13,1 \pm 1,4)$  ум. од., в експериментальній –  $(12,9 \pm 1,5)$  ум. од., що відповідає задовільному рівню працездатності за 4-бальною шкалою градації Руф'є. Розбіжності між групами не достовірні ( $p > 0,05$ ). Наприкінці семестру незначне поліпшення ПСД зафіксовано у 1-й групі. Показники зменшились до  $(10,8 \pm 0,7)$  ум. од., що становить 17,7%. Однак за шкалою оцінок вони залишилися на задовільному рівні.

У 2-й групі ПСД зменшився до  $(4,4 \pm 0,3)$  ум. од., тобто став на 65,9% нижче у порівнянні з вихідним, що відповідає оцінці «відмінно» за градаційною шкалою і свідчить про значне поліпшення працездатності серця.

Як видно з даних табл. 2, на початку семестру середні величини (Х) кардіоциклу в 1-й та в 2-й групах достовірно не різнилися ( $p > 0,05$ ) і становили відповідно  $(0,83 \pm 0,03)$  і  $(0,80 \pm 0,0)$  с до навантаження та  $(0,68 \pm 0,02)$  і  $(0,67 \pm 0,02)$  с після навантаження.

Коефіцієнт варіації (V) був близьким у 1-й та 2-й групах і відповідав нормальному розкиду варіативності кардіоциклів. У стані спокою, до навантаження, розмах варіативності ( $\Delta RR$ ) становив у 1-й групі  $(0,30 \pm 0,04)$  с, у 2-й –  $(0,28 \pm 0,03)$  с, а показники моди (Мо) в обох групах були близькими до величини середнього значення кардіоциклів, що, за даними літератури, відповідає типу нормергічного регулювання. Амплітуда моди (АМо) і індекс напруги були дещо меншими в 1-й групі, але розбіжності між цими показниками в 1-й і 2-й групах не достовірні ( $p > 0,05$ ).

Після фізичного навантаження величини  $MxRR$ ,  $MnRR$ ,  $\Delta RR$  та Мо зменшились, а АМо зросли в усіх обстежуваних, що свідчить про посилення адренергічних впливів [13–15, 18, 19]. ІН становив у 1-й групі  $124,6 \pm 10,5$ , а в 2-й –  $135,6 \pm 11,1$ , що свідчить про приблизно однакове збудження системи кровообігу після стандартного навантаження у студенток обох груп на початку семестру. Наприкінці семестру у студенток 1-ї групи до і після навантаження не відбулось суттєвих змін у показниках

Таблиця 2. Показники кардіорегуляції до і після фізичного навантаження у студенток контрольної та експериментальної груп на початку (ПС) і наприкінці (КС) семестру до навантаження (дн) та після навантаження (пн) ( $M \pm t$ )

Показник		Контрольна група		Експериментальна група	
		ПС	КС	ПС	КС
Х	дн	$0,83 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,03$
	пн	$0,68 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,03$
σ	дн	0,06	0,07	0,06	0,07
	пн	0,05	0,06	0,06	0,05
V %	дн	7,22	8,64	7,50	8,64
	пн	7,29	8,57	8,95	6,41
$MxRR$	дн	$0,98 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,05$
	пн	$0,80 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,04$
$MnRR$	дн	$0,68 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,04$
	пн	$0,57 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,03$
$\Delta RR$	дн	$0,30 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,04$
	пн	$0,23 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02$
Мо	дн	$0,80 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,03$
	пн	$0,68 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,03$
АМо	дн	$30,0 \pm 7,8$	$29,0 \pm 6,9$	$32,0 \pm 8,1$	$19,0 \pm 3,2$
	пн	$39,0 \pm 12,6$	$36,0 \pm 10,7$	$40,0 \pm 13,0$	$22,0 \pm 3,7$
ІН	дн	$62,50 \pm 4,95$	$61,0 \pm 3,9$	$71,4 \pm 5,2$	$26,7 \pm 2,8$
	пн	$124,6 \pm 10,5$	$113,6 \pm 9,4$	$135,6 \pm 11,1$	$39,2 \pm 3,1$

кардіорегулювання. І хоча ІН після навантаження зменшився порівняно з початком семестру на 8,9 %, його показники достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

У студенток контрольної групи до навантаження збільшилися значення RR внаслідок тривалих MxRR і коротших MnRR, що свідчить про посилення холінергічних впливів. Достовірно зменшилися ( $p < 0,01$ ) показники АМо та ІН і відповідно становили  $19 \pm 3,2$  та  $26,7 \pm 2,8$ . Порівняно із початком семестру ІН у стані спокою зменшився на 62,6 %, що свідчить про збільшення автономності саморегулювальних механізмів серця. Після фізичного навантаження показники MxRR, MnRR, RR та Мо зменшилися, а АМо збільшилась. ІН збільшився всього на 46,8 %, тоді як на початку семестру після аналогічного навантаження у цієї ж групи він збільшувався на 89,9 %.

Отже, динаміка показників кардіорегулювання як у стані спокою, так і після навантаження свідчить про значне зростання автономності саморегулювальних механізмів серця у студенток експериментальної групи. І хоча навантаження, під час якого проводили дослідження, незначне, але отримані результати характеризують зростання тренуваності під впливом запропонованої методики.

Після 1-го навантаження в усіх обстежуваних спостерігали збільшення ЧСС у середньому на 66,6 %, тобто пульс з 12–14 ударів за 10 с підвищувався до 20–21 удару. Вихідний рівень ЧСС відновлювався на 3-й хвилині. Після 20 присідань зафіксований нормотонічний тип реакції у студенток обох груп. На 1-й хвилині після навантаження систолічний артеріальний тиск (САТ) підвищувався до  $(150 \pm 5)$  мм рт. ст., на 3-й хвилині відновлення становив  $(125 \pm 5)$  мм рт. ст., що в більшості випадків відповідало вихідному рівню. Діастолічний тиск (ДАТ) знижувався під впливом навантаження в середньому на  $(6,5 \pm 0,35)$  % на 1-й хвилині, а на 3-й повертався до вихідного рівня. Однак зростання показників ЧСС на 66,6 %, а нульового тиску на 100 % свідчить про відносно адекватну реакцію організму на навантаження і характеризує порушення нормального пристосування організму до фізичного навантаження через низьку фізичну підготовленість.

Після 15 с бігу на 1-й хвилині відновлювального періоду ЧСС становила 22–24 удари за 10 с, на 2-й – 19–20 ударів, на 3-й у 75 % обстежуваних відбувалось повне від-

новлення, у 25 % обстежуваних ЧСС становила 14–16 ударів за 10 с і досягала повного відновлення на 4-й хвилині відпочинку.

САТ зростав після 2-го навантаження на 50–60 %, ДАТ – на  $(18,75 \pm 0,25)$  %, тобто у всіх обстежуваних простежувався нормотонічний тип реакції на 2-ге навантаження. Однак у період відновлення лише у 13 % студенток відбувалось поступове відновлення АТ, а повного відновлення його показники досягли на 4-й хвилині відпочинку. В  $(60 \pm 0,7)$  % студенток на 2-й та 3-й хвилинах відновлення відбувалось незначне підвищення САТ, що характерно для реакції зі ступінчастим підйомом максимального АТ. Така реакція простежується, як правило, у нетренованих людей [8, 9, 20–22] і свідчить про інерційність систем, які регулюють кровообіг. У  $(26,3 \pm 0,4)$  % студенток при поступовому зниженні САТ і підвищенні ДАТ повного відновлення за чотири хвилини не відбувалось, тобто показники АТ не відповідали вихідним даним: САТ на  $(8,3 \pm 0,5)$  %, а ДАТ на  $(12,5 \pm 0,3)$  %, що також свідчить про недостатній рівень фізичної підготовленості цих студенток.

Після трихвилинного бігу ЧСС становила 24–26 ударів за 10 с, тобто збільшилась від вихідного рівня на  $(112 \pm 4)$  %. У всіх студенток спостерігали поступове зниження ЧСС протягом наступних чотирьох хвилин відпочинку. Однак повного відновлення не відбулось ні в кого. На початку 5-ї хвилини ЧСС перевищувала вихідний рівень на  $(33,3 \pm 0,3)$  %, а в останні 10 с відновлення залишалась більшою на  $(16,6 \pm 0,4)$  %.

АТ після 3-го навантаження становив приблизно  $(185 \pm 5 / 60 \pm 3)$  мм рт. ст. Протягом наступних п'яти хвилин тиск поступово нормалізувався, однак його показники не досягли вихідного рівня. САТ залишився вищим за вихідний рівень на  $(26 \pm 3)$  %, а ДАТ був нижчим за цей рівень на  $(6,6 \pm 0,5)$  %. Отже, показники ЧСС і артеріального тиску, одержані після 3-го навантаження, свідчать про виражену напруженість гемодинаміки в усіх обстежуваних під час роботи на витривалість.

Порівнюючи результати наших досліджень з результатами С.П. Летунова [8] у тренуваних людей того ж віку, бачимо, що всі показники у наших студенток значно вищі. Так, ЧСС у спокої вище на 19,9 %, а САТ – на 4,2 %. Після 1-го навантаження ЧСС більше на 29,4 %, а САТ – на 10,5 %, після 2-го – показники ЧСС практично не відрізняються, однак САТ значно вищий (на 20 %), після

3-го навантаження ЧСС більша на 5,5 %, а САТ – на 18,1 %, ніж у тренуваних.

Результати аналізу засвідчили, що у тренуваних людей більш виражена економічність вегетативних функцій у стані спокою при високій фізіологічній стійкості гомеостазу до зовнішніх впливів.

Показники ЧСС і АТ, одержані на початку семестру в наших обстежуваних, свідчать про низьку пристосованість організму до фізичних навантажень через недостатню фізичну підготовленість [16, 23–25].

Повторне проведення проби С.П. Летунова наприкінці семестру засвідчило, що в експериментальній групі значно поліпшилися результати порівняно з результатами першого дослідження та другого в контрольній групі.

Як об'єктивний метод контролю за станом ССС використовували інтегральний показник, запропонований Комітетом експертів ВООЗ,  $IP = (ЧСС_{\text{макс}} \cdot СТ) / 100$ , який вираховували в усіх обстежуваних у стані спокою та після кожного виду навантажень (табл. 3).

Таблиця 3. Динаміка інтегрального показника (ІП) на початку (ПС) і наприкінці (КС) семестру під час проведення проби С.П. Летунова у студенток контрольної і експериментальної груп

ІП	Контрольна група		Експериментальна група	
	ПС	КС	ПС	КС
В спокої	91,3	88,5	93,6	83,5
Після 1-го навантаження	158,4	156,1	161,6	138,2
Після 2-го навантаження	237,6	238,6	248,4	209,9
Після 3-го навантаження	285,0	280,8	287,0	243,0

Як видно із даних табл. 3, у стані спокою ІП при повторному дослідженні зменшився в обох групах. Однак у контрольній групі він зменшився всього на 3,1 %, що не може характеризувати поліпшення функціонального стану ССС. В експериментальній групі зафіксовано зниження ІП на 10,8 %, що вважається позитивним і свідчить про значне підвищення функціональних можливостей ССС під впливом тренувань.

Після 1-го навантаження ІП у контрольній групі зменшився на  $(1,5 \pm 0,2) \%$ , тобто практично не змінився, у 2-й – на  $(14,5 \pm 0,5) \%$ . Після 2-го навантаження, яке визначає здатність організму до різкого посилення кровообігу і є показником пристосованості організму до швидкісних навантажень, індекс в 1-й групі збільшився на  $(0,4 \pm 0,07) \%$ . У 2-й групі ІП зменшився на  $(15,5 \pm 0,3) \%$ , що відповідає позитивній реакції. Після 3-го

навантаження, що характеризує можливість організму до посиленого кровообігу протягом тривалого часу, ІП зменшився: у 1-й групі на  $(1,5 \pm 0,02) \%$ , у 2-й – на  $(15,4 \pm 0,1) \%$ .

Аналіз ІП у спокої та після трьох видів навантаження засвідчив, що під впливом семестрових тренувань практичних змін у функціональному стані ССС у студенток 1-ї групи не відбулося ( $p > 0,05$ ). У осіб 2-ї групи тренувальні заняття значно поліпшили функціональні можливості ССС. Показники ІП зменшилися від 10,8 до 15,5 % при різних видах навантажень, що відповідає позитивному зрушенню в результаті повторних досліджень. Крім того, у студенток цієї групи після всіх навантажень простежували нормотонічний тип реакції, реакції зі ступінчастим підйомом АТ не зафіксовано ні в кого, хоча на початку семестру вона після 2-го навантаження була у більшості обстежуваних. Процеси відновлення відбувалися значно швидше.

Щоб з'ясувати ступінь тренуваності ССС до навантажень, був визначений ПЯР після

кожного виду навантаження на початку і наприкінці семестру. За даними [5], у здорової тренуваної людини він має бути нижчим за одиницю. Збільшення ПЯР свідчить про незадовільну реакцію ССС на навантаження.

Як видно з даних табл. 4, і на початку, і наприкінці семестру в контрольній групі ПЯР перевищує одиницю, за винятком реакції після 1-го навантаження наприкінці семестру. Тобто після незначного навантаження (20 присідань за 30 с) реакція ССС зросла на 10,8 % і досягла норми. Після 2-го і 3-го навантаження показники зменшилися на 10,4 та 24,0 % відповідно, однак були вищими за норму, тому одержані результати не вважають позитивними.

В експериментальній групі на початку семестру ПЯР теж перевищував одиницю після усіх видів навантаження. Під час перших досліджень розбіжностей між

Таблиця 4. Показник якості реакції серцево-судинної системи (ССС) на різні види навантаження на початку (ПС) і наприкінці (КС) семестру ( $M \pm m$ )

ССС	Контрольна група		Експериментальна група	
	ПС	КС	ПС	КС
Після 1-го навантаження	1,02±0,06	0,91±0,05	1,00±0,05	0,76±0,03
Після 2-го навантаження	1,35±0,07	1,21±0,07	1,31±0,07	0,90±0,05
Після 3-го навантаження	1,50±0,09	1,14±0,08	1,43±0,07	0,85±0,04

групами не було ( $p > 0,05$ ). Під час повторних досліджень в експериментальній групі значно поліпшився ПЯР. Після 20 присідань він зменшився приблизно на 24,0 %, після 15-секундного бігу – на 31,3 % і після трихвилинного бігу – на 40,6 %, що свідчить про позитивну реакцію ССС на різні види навантаження, тобто про поліпшення її функціонального стану і тренуваності.

Значне поліпшення ПЯР після 3-го навантаження, на нашу думку, пояснюється ростом витривалості у студенток, які займалися вправами в аеробному і аеробно-анаеробному режимах.

#### Висновки

Запропоновано систему оздоровлювальних тренувань, яка містить різноманітні

вправи в аеробному і аеробно-анаеробному режимах, вправи Йоги, які потребують статичних зусиль, дихальні вправи та релаксацію, яка є ефективною в поліпшенні функціонального стану серцево-судинної та дихальної систем. Значні поліпшення результатів при всіх видах випробувань наприкінці семестру свідчать про зростання тренуваності, витривалості, поліпшення відновлювальних процесів у студенток, які займалися за цією системою.

Малі зрушення (в багатьох випадках недостовірні) в показниках випробувань у студенток, які займалися за загальноприйнятою методикою, свідчать про неможливість поліпшення функціонального стану досліджуваних систем.

#### Література

1. Амосов Н.М. Физическая активность и сердце / Н.М. Амосов, Я.А. Бендет. – К., 1989. – 216 с.
2. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция / А. Гайтон. – М., 1969. – 102 с.
3. Амосов М.М. Раздумья про здоров'я / М.М. Амосов. – К., 1990. – 168 с.
4. Васильева В.В. Функциональное состояние органов кровообращения в процессе адаптации к выполнению длительной напряженной физической работы / В.В. Васильева, Н.И. Семенов, Н.А. Степачкина // Теор. и практ. физич. культ. – 1987. – № 8. – С. 46–48.
5. Граевская Н.Д. Кровообращение и тренированность / Н.Д. Граевская // Сердце и спорт. – М., 1968. – С. 65–72.
6. Гриненко М.Ф. Труд, здоровье, физическая культура / М.Ф. Гриненко, Г.Г. Саноян. – М., 1974. – 221 с.
7. Дубровина З.В. Средние величины некоторых реакций сердечно-сосудистой системы подростков на дозированную физическую нагрузку / З.В. Дубровина, Л.П. Макарова // Теор. и практ. физич. культ. – 1980. – № 10. – С. 21–25.
8. Купер К. Аэробика для хорошего самочувствия / К. Купер. – М., 1989. – 120 с.
9. Мильнер Е.Г. Оздоровительная тренировка: от теории к практике / Е.Г. Мильнер // Теор. и практ. физич. культ. – 1991. – № 4. – С. 54–59.
10. Темкин И.Б. Физические упражнения и сердечно-сосудистая система / И.Б. Темкин. – М., 1967. – 132 с.
11. Физиологические основы физической культуры и спорта / под ред. Н.В. Зимкина. – М., 1953. – 430 с.
12. Управление физическим состоянием организма / Т.В. Хужиев, Ю.Г. Антомонов, А.Б. Котова, О.Г. Пустовойт. – М., 1991. – 230 с.
13. Astrand P.-O. Textbook of work physiology / P.-O. Astrand, K. Rodahl. – New York: McGraw-Hill Book Co, 1970. – 300 p.
14. Карпман В.Л. Гемодинамика при различных режимах мощности физической нагрузки / В.Л. Карпман, Б.Г. Любина, Р.А. Меркулова // Кардиология. – 1973. – № 12. – С. 83–87.
15. Карпман В.Л. Динамика кровообращения у спортсменов / В.Л. Карпман, Б.Г. Любина. – М., 1982. – 164 с.
16. Виру А.А. Аэробные упражнения / А.А. Виру, Т.А. Юримьяэ, Т.А. Смирнова. – М., 1988. – 154 с.

17. *Крапівина К.О.* Нетрадиційний підхід до традиційної фізичної культури / К.О. Крапівина, О.В. Мусієнко. – Львів: ЛНУ, 2006. – 300 с.
18. *Гордон С.М.* Исследование частоты сердечных сокращений и энергетических показателей у спортсменов при однократных и повторных упражнениях / С.М. Гордон, А.А. Кашкин, В.В. Седых // Теор. и практ. физич. культ. – 1976. – № 8. – С. 19–24.
19. *Заслонова И.К.* Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы у спортсменов методами попарного распределения интервалов R-R ЭКГ и вариационных пульсограмм / И.К. Заслонова // Теор. и практ. физич. культ. – 1977. – № 7. – С. 31.
20. *Воробьев В.И.* Исследование математико-статистических и периодических характеристик сердечного ритма спортсменов / В.И. Воробьев // Теор. и практ. физич. культ. – 1980. – № 2. – С. 21–24.
21. Морфофункциональные характеристики сердца футболистов высокой квалификации / В.Н. Кузьмина, А.Д. Бутков, В.С. Аграненко и др. // Теор. и практ. физич. культ. – 1976. – № 9. – С. 28–32.
22. *Пасниченко В.А.* О возможности прогнозирования спортивного результата у пловцов по состоянию механизмов регуляции системы кровоснабжения / В.А. Пасниченко, Т.Н. Шестакова // Теор. и практ. физич. культ. – 1980. – № 10. – С. 25–27.
23. Effects of physical training on patients who have had myocardial infarction / K. Rodahl, A. Barry, J. Daly et al. // Amer. J. Cardiol. – 1966. – V. 17. – P. 10–13.
24. *Zohman L.R.* The effect of exercise training of patients with angina pectoris / L.R. Zohman, I.S. Tobis // Arch. Med. – 1967. – V. 48, № 5. – P. 525–532.
25. *Ядловский К.И.* Оценка тренировочных и соревновательных нагрузок у шпажистов / К.И. Ядловский // Теор. и практ. физич. культ. – 1980. – № 12. – С. 31–33.

*Е.В. Мусієнко, Е.А. Крапівина*

#### ДИАГНОСТИРОВАНИЕ ТРЕНИРОВАННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ТРЕНИРОВКИ

Исследованы изменения показателей гемодинамики и кардиорегуляции у студенток двух групп, занимавшихся физическими упражнениями по государственной программе и по предложенной нами системе в течение семестра. Разработанная нами система оздоровительных тренировок, содержащая разнообразные упражнения в аэробном и аэробно-анаэробном режимах, статические упражнения Йоги, дыхательные упражнения и релаксацию, эффективна в отношении функционирования сердечно-сосудистой системы. Значительные улучшения результатов всех видов испытаний в конце семестра свидетельствуют о возрастании тренированности, выносливости, восстановительных процессов у студенток, которые занимались по данной системе.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, пульс, артериальное давление, показатели электрокардиограммы.

*O.V. Musiyenko, K.O. Krapivina*

#### DIAGNOSTICATION OF FITNESS OF HUMAN CARDIOVASCULAR SYSTEM IN RESULT OF THE SANITATION TRAINING

The parameters of haemodynamics and cardiac regulation in two groups of female students (control and experimental) were studied. Students in the control group were trained according to the ordinary training program for students, and students in the experimental group were trained according to original training program that embraced different exercises in aerobic and anaerobic regimes, static exercises of Yoga, breathing exercises and relaxation. The experimental program proved to be effective in relation to cardiovascular system. After one semester of fitness the level of training, endurance to physical charges and quality of the processes of recovery in the experimental group were significantly improved.

**Key words:** cardiovascular system, pulse, arterial blood pressure, electrocardiography parameters.

Поступила 27.09.10

УДК 616.611-002-036.12-092:577.155.08

*В.Ю. Гальчінська, І.І. Топчій, П.С. Семенових,  
Г.В. Лісова\*, О.М. Кириєнко*

## ПРОАТЕРОГЕННІ ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої» АМН України, м. Харків  
\* Харківський національний медичний університет*

Вивчали ліпідний спектр крові та ліпідонавантажених лейкоцитів у хворих на хронічний гломерулонефрит в аспекті можливого розвитку проатерогенних ускладнень при цій патології. Встановлено, що на тлі дисліпідемії в периферичній крові хворих підвищується вміст ліпідонавантажених лейкоцитів. Додаткові зміни ліпідного метаболізму при хронічному гломерулонефриті полягають у порушенні транспорту ліпідів та їх лейкоцитарного кліренсу і можуть сприяти розвитку судинних атеросклеротичних ускладнень. Виявлені порушення мають прогностичне значення і можуть служити критерієм ефективності терапії та обумовлюють більш активне застосування у хворих антиліпідної терапії.

**Ключові слова:** *гломерулонефрит, ліпідний спектр, ліпідонавантажені лейкоцити.*

Відомо, що хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється з надзвичайно високим ризиком розвитку серцево-судинної патології. Особливе місце серед сполучених станів займає ішемічна хвороба серця (ІХС), оскільки пацієнти з порушенням функції нирок набагато частіше вмирають від гострої ішемії міокарда, ніж від власне термінальної ниркової недостатності. Тому важливо дослідити фактори ризику, що впливають на виникнення, клінічні прояви та прогноз серцево-судинних захворювань [1, 2]. Актуальність цієї проблеми з кожним роком підвищується через збільшення числа пацієнтів із нирковою недостатністю, особливо літнього віку [3, 4]. Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищення частоти ІХС у пацієнтів з порушенням функції нирок. Наприклад, за даними американського реєстру 2002 р., у хворих з нирковою недостатністю в 24,8 % випадків виявлена ІХС, а у 8,7 % – інфаркт міокарда [5]. У літніх пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю частота ІХС вище на 22 %, латентної ішемії – на 16 %, а нових коронарних подій – у 3,4 рази в порівнянні з пацієнтами без порушення функції нирок [6]. З іншого боку, у пацієнтів після інфаркту міокарда й інсульту потреба в діалізі або трансплантації нирки підвищена в 1,6 і 7,2 рази відповідно [7]. Високу частоту поєднання серце-

во-судинних захворювань і ХХН зв'язують із спільними факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД) і літній вік. Крім того, при ХХН розвиваються різноманітні порушення ліпідного обміну, які суттєво поглиблюються в результаті приєднання вторинної гіпертензії або появи ознак хронічної ниркової недостатності [8, 9].

Не можна виключити, що велика поширеність серцево-судинних порушень у хворих на ХХН обумовлена не високим вмістом ліпідів у крові, а швидше за все проатерогенними порушеннями їх метаболізму, які пов'язані з процесами запалення і збоями в мінеральному обміні – основними ризик-факторами ХХН [10, 11].

Мета даного дослідження – вивчення ліпідного спектра крові і ліпідонавантажених лейкоцитів у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) в аспекті можливого розвитку проатерогенних ускладнень при цій патології.

**Матеріал і методи.** Було обстежено 38 хворих на ХГН віком від 38 до 74 років. Контрольну групу склали 10 здорових донорів, групу порівняння – 20 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) відповідного віку.

Мононуклеарні лейкоцити виділяли з периферичної крові шляхом градієнтного центрифугування з використанням фікол-

верографіну ( $\rho=1,077$  г/мл). Вміст ліпідонавантажених лейкоцитів у периферичній крові визначали гістохімічним методом з використанням судану чорного за Ліллі–Бартнером.

Отримані дані статистично обробили. Розподіл даних на відповідність нормальному закону перевірено за допомогою методу Шапіро–Уїлка, різницю середніх – за допомогою критерію Стьюдента для рівня значущості  $p<0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Вміст сироваткових ліпідів у крові обстежених пацієнтів наведено в таблиці. Порушення ліпідного профілю виявили у 79 % хворих на ХГН.

*Вміст сироваткових ліпідів у крові хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН), гіпертонічну хворобу (ГХ) та у здорових осіб ( $X\pm Sx$ )*

Показник	Групи хворих		Здорові особи
	з ХГН	з ГХ	
ЗХ, ммоль/л	5,86±0,62*	6,02±0,74*	4,62±0,68
ТГ, ммоль/л	1,98±0,28*	1,75±0,15*	1,08±0,16
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,96±0,42*	1,22±0,65	1,38±0,11
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,82±0,45*	3,94±0,52*	2,18±0,32
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,03*	0,97±0,04*	0,52±0,01
КА	3,71±0,94*	3,98±1,10*	2,15±0,51

*Примітка.* \* $p<0,05$ .

Виявлена при ХГН дисліпідемія характеризується зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) й гіпертригліцеридемією. Згідно даних [10, 11], подібні порушення можуть асоціюватися й з ІХС, але в меншій мірі. Ключовим показником атерогенезу в загальній популяції є гіперліпідемія, зокрема, високі рівні ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), але у хворих на ХХН цей фактор має не настільки істотне значення, як в процесах розвитку серцево-судинної патології та ушкодження нирок.

Аналіз епідеміологічних даних дозволяє припустити, що дисліпідемія може бути чинником ризику прогресування ниркової недостатності [12]. У хворих з ізольованим сечовим синдромом порушення ліпідного обміну виявляються у 24 % випадків, з вторинною гіпертензією – у 41 %, з нефротичним синдромом – у 100 %, на стадії розвитку хронічної ниркової недостатності – у 87 % випадків. Особливо виражені порушення ліпідного обміну спостерігаються у пацієнтів із ЦД або нефротичним синдромом [7]. При порушенні функції нирок ви-

явлена U-подібна залежність між рівнем холестерину і летальністю [13]. Відомо, що тривале лікування дисліпідемії приводить до стабілізації атеросклеротичної бляшки й навіть до її регресу, а також зниження частоти фатальних і нефатальних ішемічних подій [14, 15].

Нефрогенну дисліпопротеїдемію можна розглядати з позиції одного з неімунних механізмів прогресування захворювання нирок і одночасного розвитку серцево-судинних ускладнень. Причини виникнення та шляхи і наслідки реалізації проатерогенних порушень ліпідного обміну у хворих на ХХН вивчені недостатньо [13]. В процесах

метаболізму ліпідів особливе значення має їх транспорт лейкоцитами. Даний процес може здійснюватися не тільки після фагоциткування ліпідів, але й шляхом фіксації сполук, що вміщують ліпіди (ЛПВЩ, ЛПНЩ, атерогенні імунні комплекси тощо) на поверхневих мембранах клітин.

Слід зазначити, що лейкоцити не тільки поглинають ліпіди із зовнішнього середовища, але й самостійно синтезують їх, для цього в клітинах є необхідний набір ферментів. Погіршення життєздатності лейкоцитів або збільшення кількості ліпідів у крові може призвести до збільшення вмісту ліпідів у клітинах.

У цілому на підставі даних літератури можна вважати, що нагромадження жирових сполук в лейкоцитах є наслідком або підвищеного вмісту ліпідів у крові (з посиленням їх фагоцитозу й транспорту), або посилення синтезу ліпідів у лейкоцитах з одночасним зниженням ліполітичної активності, або дегенерації (старіння) клітин. У хворих як на атеросклероз, так і на ХХН, очевидно, не можна виключити одночасну дію всіх указаних причин.

Проведені дослідження свідчать, що найбільш високий вміст ліпідонавантажених лейкоцитів виявлено в крові хворих на ХГН – 62,5 % ( $p < 0,05$ ).

Вміст ліпідонавантажених лейкоцитів у хворих на ГХ був вищим, ніж у контрольній групі, але дещо нижчим, ніж у хворих на ХГН, – 57 % ( $p < 0,05$ ). За даними [13], у хворих на ГХ нарівні з хворими на ЦД у поєднанні з ожирінням та у хворих з коронарним атеросклерозом відзначаються найбільші величини гіперхолестеринемії. Більш високі показники ліпідемії при гіпертонії в порівнянні із ХХН, на перший погляд, повинні сприяти й більш високому вмісту ліпофагоцитів. Разом з тим у хворих на ГХ у порівнянні із хворими на ХХН не відзначається очікуваного підвищення кількості лейкоцитів, навантажених ліпідами. Відомо, що високий тиск крові ушкоджує стінки артерій, виникають мікронекрози із продуктами білкового розпаду й відкладеннями фібрину. Фагоцитарні клітини (в основному мононуклеари) поглинають і розщеплюють їх. Крім того, ці клітини продукують колаген, беручи участь у загоєнні відповідних ушкоджень. Очевидно, зазначені обставини, що сприяють нагромадженню ліпідів у клітинах, певною мірою пояснюють роль артеріальної гіпертонії як важливого фактора ризику відносно атеросклерозу. Разом з тим можна допустити, що ці ж обставини сприяють виснаженню можливостей фагоцитарних клітин реагувати на гіперліпідемію адекватним поглинанням ліпідів. Відносно знижену кількість ліпофагоцитів у крові хворих на ГХ, ймовірно, можна розглядати разом із впливом цього захворювання на розвиток атеросклерозу. Одночасне із цим зменшення в крові вмісту ліпофагоцитів може бути несприятливою ознакою, що вказує на знижену функцію системи захисту від перевантаження крові ліпідами. Діагностичне значення знайдених взаємозв'язків між концентрацією в крові  $\beta$ -ліпопротеїдів і кількістю фагоцитів може бути подвійним. З одного боку, надлишок ліпофагоцитів може бути ознакою підвищеної кількості  $\beta$ -ліпопротеїдів у крові, тобто свідченням несприятливих зрушень в обміні речовин, притаманних атеросклерозу. З іншого боку, надлишок ліпофагоцитів можна розглядати як вказівку на достатню активність фагоцитарних клітин, направлену на усунення виниклої гіперліпідемії, що може бути ознакою високої інтенсивності реакцій імунітету.

Незважаючи на наявність деяких дискусійних моментів, не викликають сумніву дані про надлишковий вміст ліпідів у лейкоцитах крові хворих атеросклерозом і його кореляцію з вмістом ліпідів у плазмі крові. Крім того, є дані, що захворювання, які сприяють атеросклерозу, супроводжуються збільшенням вмісту ліпідів у лейкоцитах [7, 14]. Максимальна кількість ліпофагоцитів, загальних ліпідів і холестерину виявлена в крові у хворих на ЦД у поєднанні з ожирінням. Аналіз літератури свідчить, що нагромадження ліпідів у лейкоцитах має особливе значення для атеросклерозу, тому що внутрішньоклітинні ліпіди за певних умов стають основою атероми, постійної морфологічної ознаки атеросклерозу [7, 8]. Для розвитку атеросклерозу, ймовірно, не настільки важливі причини перевантаження лейкоцитів ліпідами, наскільки їх наслідки. Не виключено, що лейкоцит, перевантажений ліпідами через втрату власної життєздатності, становить у відношенні ліпоїдозу артерій більшу загрозу, ніж здоровий лейкоцит, але з надлишком навантажених ліпідами в процесі виконання своєї звичайної фізіологічної функції.

Механізми розвитку серцево-судинної патології при ХХН уявляються надзвичайно важливими й піддаються інтенсивному аналізу в аспекті комбінованих ефектів традиційних і специфічних для ХХН атерогенних факторів ризику, що включають запалення й метаболізм ліпідів. Однак традиційні фактори ризику не можуть у повній мірі бути причиною високої частоти ІХС при нирковій недостатності. Тому, поряд із традиційними факторами ризику, варто розглядати також специфічні фактори, що асоціюються з порушенням функції нирок

Додаткові порушення ліпідного метаболізму при ХХН, що полягають у розвитку дисліпідемії та порушенні транспорту ліпідів, безумовно, сприяють розвитку судинних атеросклеротичних змін. З'ясування аномалій ліпідного метаболізму може сприяти застосуванню специфічної антиліпідної терапії.

#### **Висновки**

1. У периферичній крові хворих на хронічний гломерулонефрит на тлі дисліпідемії підвищується вміст ліпідонавантажених лейкоцитів.

2. Додаткові зміни ліпідного метаболізму при хронічному гломерулонефриті полягають у порушенні транспорту ліпідів та їх лейкоцитарного кліренсу і можуть сприяти

розвитку судинних атеросклеротичних ускладнень.

3. Виявлені порушення мають прогностичне значення і можуть служити критерієм

ефективності терапії та обумовлюють більш активне застосування у хворих на хронічний гломерулонефрит специфічної антиліпідної терапії.

### Література

1. *Белялов Ф.И.* Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность (обзор) / *Ф.И. Белялов* // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 92–96.
2. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / *Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава* и др. // Тер. архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.
3. *Топчий И.И.* Особенности диагностики и лечения ИБС у больных с хроническими заболеваниями почек / *И.И. Топчий* // Здоров'я України. – 2003. – № 70.
4. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (From the Framingham Heart Study) / *N.I. Parikh, S.-J. Hwang, M.G. Larson* et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – № 102 (1). – P. 47–53.
5. Kidney early evaluation program investigators: CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / *P.A. McCullough, S. Li, C.T. Jurkovic* et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – V. 51 (Suppl. 2). – P. S38–S45.
6. Kidney early evaluation program investigators: Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / *J.A. Vassalotti, J. Uribarri, S.C. Chen* et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – V. 51 (Suppl. 2). – P. S56–S68.
7. Kidney early evaluation program investigators: Diabetes mellitus in CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / *A.T. Whaley-Connell, J.R. Sowers, S.I. McFarlane* et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – V. 51 (Suppl. 2). – P. S21–S29.
8. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease / *M.W. Yerkey, S.J. Kernis, B.A. Franklin* et al. // *Heart.* – 2004. – V. 90. – P. 961–966.
9. Health ABC study: Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease: An association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study / *R. Deo, C.L. Fyr, L.F. Fried* et al. // *Am. Heart. J.* – 2008. – V. 155. – P. 62–68.
10. *Schiffrin E.L.* Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system / *E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann* // *Circulation.* – 2007. – V. 116. – P. 85–97.
11. *Yamamoto S.* Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / *S. Yamamoto, Kon Valentina* // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2009. – V. 18 (3). – P. 181–188.
12. The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort findings from the Northern Manhattan study (NOMAS) / *T.L. Nickolas, M. Khatri, B. Boden-Albala* et al. // *Stroke.* – 2008. – V. 39. – P. 2876–2879.
13. Arterial atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and its relationship with serum and tissue / *H. Noshad, H. Argani, N. Nezami* et al. // *Iranian J. Kidney Diseases.* – 2009. – V. 3, № 4. – P. 82.
14. Endothelial dysfunction in patients with noncomplicated and complicated hypertension / *A. Goch, M. Banach, D.P. Mikhailidis* et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2009. – V. 31. – P. 20–30.
15. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease / *Yukako Sawara, Takashi Takei, Keiko Uchida* et al. // *Inter. Med.* – 2008. – V. 47. – P. 1505–1510.

**В.Ю. Гальчинская, И.И. Топчий, П.С. Семеновых, А.В. Лесовая, А.Н. Кириенко**  
**ПРОАТЕРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

Изучали липидный спектр крови и содержание липидонагруженных лейкоцитов у больных хроническим гломерулонефритом в аспекте возможного развития проатерогенных осложнений при этой патологии. Установлено, что на фоне дислипидемии в периферической крови больных повышается содержание липидонагруженных лейкоцитов. Дополнительные изменения липидного метаболизма при хроническом гломерулонефрите состоят в нарушении транспорта липидов и их лейкоцитарного клиренса и могут способствовать развитию сосудистых атеросклеротических осложнений. Выявленные нарушения имеют прогностическое значение и могут служить критерием эффективности терапии и обуславливают более активное применение у больных специфической антилипидной терапии.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, липидный спектр, липидонагруженные лейкоциты.

*V.Yu. Galchinskaya, I.I. Topchiy, P.S. Semenovych, G.V. Lisova, O.M. Kirienko*

**PROATHEROGENIC DISTURBANCES OF LIPID METABOLISM AT PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

The lipid parameters and lipid loaded leukocytes at patients with chronic glomerulonephritis in the aspect of possible development of proatherogenic complications in this pathology was investigated. Lipid loaded leukocytes are increased in the peripheral blood of patients with chronic glomerulonephritis and dyslipidemia. The additional lipid abnormalities in chronic glomerulonephritis consist in violation of lipid transport and leukocyte clearance of lipids and may lead to the development of vascular atherosclerotic complications. The exposed violations have the prognostic value and can serve as a criterion of therapy efficiency and stipulate more active application of specific lipid-lowering therapy at patients.

**Key words:** *glomerulonephritis, lipid profile, lipid loaded leukocytes.*

*Поступила 10.06.10*

УДК 616.24-002:612.017.1

*О.С. Бильченко, Т.Ю. Химич, Е.А. Красовская, В.А. Клапоух,  
З.В. Михайлова, Т.В. Межеріцкая*

## ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

*Харьковский национальный медицинский университет  
КУОЗ ОКБ ЦЭМП и МК*

Обсуждены проблемы пневмонии, причины и особенности её течения, а также причины иммунодефицита у больных с пневмонией. Описаны своеобразие и клиника пневмонии у пациентов с иммунодефицитом. Даны иммунологические характеристики гомеостаза у наблюдаемых больных.

**Ключевые слова:** *пневмония, первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит, антибиотики.*

Пневмония остаётся актуальной проблемой медицины, сохраняется её высокая распространённость, порой она приобретает эпидемический характер.

Пневмонии относятся к группе заболеваний, с которыми больные чаще всего обращаются к врачам. Европейское респираторное общество провело серию эпидемиологических исследований, в ходе которых было установлено, что ежедневно более 25 % больных, обращающихся к врачам, предъявляют жалобы на заболевания дыхательных путей и у трети из них регистрируется пневмония. Смертность от пневмонии занимает первое место среди инфекционных заболеваний.

Своеобразие течения современных пневмоний зависит от многих факторов: изменения эпидемиологии («открытость мира») и этиологии (появление новых бактерий, вирусов, новых их штаммов, изменение антигенных свойств возбудителей, появление убиквитарности микробов, появление относительно новых заболеваний), агрессии окружающей среды, изменения стиля жизни населения и ухудшения её качества; низкого качества диагностики пневмоний, особенно на догоспитальном этапе, поздней обращаемости больных за медицинской помощью, возрастающей резистентности возбудителей к антибиотикам (самолечение, бесконтрольное и нерациональное назначение врачами антибиотиков), увеличения количества больных с иммунодефицитами [1, 2].

Количество пациентов со сниженным иммунитетом постоянно растёт, что обу-

словлено увеличением диапазона применения цитостатической терапии с целью лечения злокачественных опухолей, внедрением в практику пересадки донорских органов, трансплантации костного мозга и других форм гематологических манипуляций, выполняемых с гематопозитической целью, эпидемией СПИД/ВИЧ-инфекции, врождёнными нарушениями иммунитета, а также ростом числа лиц с аутоиммунными заболеваниями, проводимыми многолетними курсами иммуносупрессивной терапии у пациентов с болезнями соединительной ткани, алкоголизмом, наркоманией, и расширением контингента лиц с асоциальным типом поведения [1, 3].

Кроме того, развитию иммунодефицита человека способствуют нарушения питания (истощение, ожирение, микроэлементная и белковая недостаточность, авитаминозы, гиповитаминозы, нарушения всасывания и расщепления питательных веществ, длительное соблюдение строгих диет, несбалансированность питания по количественным и качественным составляющим и др.); использование химиопрепаратов, средств, оказывающих иммунодепрессивное воздействие (цитостатики, стероидные гормоны, антибиотики, нитрофураны и т. д.); действие ионизирующей радиации и иммунотоксичных (в том числе ксенобиотиков); продолжительное стрессорное воздействие, переутомление; патология обмена веществ (сахарный диабет, дефицит микроэлементов, гипербилирубинемия, недостаточность карбоксилазы); эндокринные нарушения

© О.С. Бильченко и др.

(заболевания щитовидной железы, надпочечников, заболевания, связанные с нарушением центральных механизмов регуляции эндокринных функций); травмы, операции, ожоги; возраст (дети раннего возраста в связи с незрелостью иммунной системы, пожилые люди в связи с угнетением клеточных иммунных реакций, падением активности антител и др.) [4, 5].

У больных с иммунодефицитом высок риск заболевания не только бронхолегочными инфекциями, но и так называемой «оппортунистической инфекцией» [4, 6]. Летальность у таких больных очень высокая (до 45 %), а при некоторых заболеваниях (лёгочной аспергиллёз или мультирезистентный туберкулёз у ВИЧ-инфицированных больных) составляет 80 %. Частый и неконтролируемый приём антибактериальных препаратов также оказывает иммуносупрессивное действие.

Своеобразие пневмоний у больных с иммунодефицитом состоит в том, что существует определённое соответствие между иммунным дефектом и возбудителем инфекции. Клеточный иммунодефицит предполагает появление пневмоний, вызываемых различными патогенами: грибами, бактериями, паразитами, вирусами [2, 4, 7]. Обнаруживаются легионеллы, гистоплазма, криптококк, вирусы: цитомегаловирус, вирус герпеса простого, герпеса зостер, аденовирусы, респираторный синцитиальный вирус. Обычно выявляют пневмококк и гемофильную палочку. Вид лёгочного инфильтрата неспецифичен для различных возбудителей бронхолегочной инфекции. Проведение дифференциальной диагностики основано исключительно на выделении возбудителя, так как результаты прочих диагностических процедур неспецифичны.

По клиническим характеристикам пневмонии у пациентов с иммунодефицитами разделяют на четыре группы [2, 5, 7].

**1-я группа** – пневмонии с бурным началом, гранулоцитопенией, быстрым уплотнением лёгочной ткани, нейтропенией и гипоксемией. В данном случае высока вероятность бактериальной пневмонии (до 55 %), ассоциирующейся с бактериемией (обычно *Pseudomonas aeruginosa*, а также пневмококки). У больных с хроническим лимфолейкозом, раком лёгких, с удалённой селезёнкой, имеющих нейтропению, высок риск инфицирования грамотрицательной флорой и возникновения фульминантной пневмококковой инфекции.

**2-я группа** – пневмонии медленно развивающиеся, обычно вторичные у пациентов с Т-клеточным иммунодефицитом. Характерно образование полостей в верхних долях лёгкого. Возбудители – мультирезистентная туберкулёзная палочка, нокардии, патогенные грибы и родококки, гистоплазма.

**3-я группа** – пневмонии с подострым началом, диффузными альвеолярными инфильтратами и поражениями пищеварительного тракта и печени. Наиболее вероятный возбудитель – легионелла.

**4-я группа** – пневмонии с подострым началом, интерстициальными инфильтратами, диспноэ и гипоксией у больных с Т-клеточным дефицитом. Основной возбудитель – *Pneumocystis carinii*. Следует помнить, что пневмоцистные пневмонии развиваются не только у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но и у больных с трансплантатами костного мозга и различных органов. Интерстициальную пневмонию нередко называют *Toxoplasma gondii*. Интерстициальная пневмония в сочетании с поражением кожи и слизистых может быть вызвана вирусом герпеса.

За последние три года в клинике лечилось 709 больных внегоспитальной пневмонией (ВП). У 269 больных (38 %) заболевание протекало на фоне иммунодефицитного состояния: у 2 больных (0,3 %) – на фоне первичных иммунодефицитов (болезнь Брутона и гипериммуноглобулинемия E); у 28 (4 %) – на фоне ВИЧ-инфекции, у 37 (5 %) – на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленного герпес-вирусной инфекцией 1/2 типа, у 66 (9 %) – на фоне поствирусного синдрома усталости, у 32 (4,5 %) – на фоне иммунодефицитных нарушений с проявлениями хламидийной инфекции, у 15 (2 %) – на фоне аутоиммунной патологии (СКВ, сахарный диабет и т. д.) и у 13,2 % больных отмечены другие причины иммунодефицитных состояний (нарушение питания, частый и длительный приём антибиотиков, пожилой возраст, асоциальный образ жизни).

Больные с иммунодефицитом были в возрасте от 27 до 74 лет, в среднем (44,6 ± 12,7) года. При этом были сформированы две группы: 1-я – больные с первичными иммунодефицитами и 2-я – со вторичными иммунодефицитами. Все больные поступили из районов области через 72–96 часов после начала болезни в связи с отсутствием эффекта от лечения антибиотиками (амо-

ксициллин, ампициллин, ампиокс, цефазолин). Из них 23 % в течение нескольких суток занимались самолечением.

Следует отметить особенности течения пневмоний у больных с первичными иммунодефицитами. У пациента с болезнью Брутона начало ВП было бурным, с крайне тяжёлым течением, двусторонним поражением лёгких, тяжёлым экссудативным плевритом. У больного были выражены симптомы тяжёлой интоксикации и лёгочной недостаточности, суставной синдром. При иммунологическом обследовании отмечено снижение всех классов иммуноглобулинов: IgA 0,5; IgM 0,3; IgG 3,3 г/л, незначительное снижение показателей клеточного звена иммунитета. Наряду с антибактериальной терапией больному была назначена заместительная терапия: внутривенное введение человеческого иммуноглобулина Биовен Моно 5% -ного 250 мл (реакций на введение препарата не отмечалось). На 5-е сутки лечения отмечена положительная динамика, значительно уменьшился в размере инфильтрат, уменьшились признаки интоксикации и лёгочной недостаточности.

У больного с гипер-IgE синдромом течение ВП было менее тяжёлым: синдром интоксикации выражен незначительно, отмечен односторонний процесс поражения лёгких без осложнений, симптомы дыхательной недостаточности выражены умеренно. В иммунологическом статусе отмечен повышенный уровень IgE – 600 МЕ/мл, снижение активности клеточного звена иммунитета и дисбаланс в показателях гуморального звена: снижение титра комплемента до 30 СЗН50 и повышение уровня ЦИК от 89–90 %, а также повышение лимфоцитотоксических аутоантител до 25 %. На фоне антибактериальной терапии на 3-и сутки отмечена положительная динамика.

Группа больных ВП, развившейся на фоне вторичных иммунодефицитов, по клиническим показателям была однотипной. Все больные отмечали кашель с выделением слизисто-гноной мокроты, повышение температуры тела, одышка была у 87 % больных данной группы. Симптомы интоксикации (слабость, потливость, отсутствие аппетита, головная боль) отмечали в разной степени все больные. У ряда больных с иммунодефицитами отмечено развитие лёгочных осложнений: деструктивный процесс лёгочной ткани, экссудативный плеврит, эмпиема плевры, у некоторых больных был диагностирован туберкулёз лёгких.

При лабораторном исследовании клинических показателей отмечен лейкоцитоз в периферической крови от 14,5 до 10,8·10<sup>9</sup>/л у 67 % больных, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 2 % миелоцитов, 9 % палочкоядерных нейтрофилов у 43 %; увеличение СОЭ (от 54 до 28 мм/ч) у 59 % больных. У 19 % больных отмечена тенденция к лимфопении до 10 %. У 33 % больных изменения были минимальными: лейкоцитоз до 9,3·10<sup>9</sup>/л, сдвига лейкоцитарной формулы не отмечалось, СОЭ находилась в пределах от 20 до 35 мм/ч. Анемия выявлена у 13 % больных. Изменений биохимических показателей не отмечено.

Посев мокроты осуществлен у 214 больных. При этом выделены *St. aureus* 10<sup>8</sup>–10<sup>11</sup>; *St. viridans* – 10<sup>5</sup>–10<sup>10</sup>; *Ps. aeruginosa* – 10<sup>6</sup>–10<sup>7</sup>; *St. pyogenes* – 10<sup>8</sup>; *St. anhaemolyticus* – 10<sup>5</sup>; грибы рода *Candida* 10<sup>4</sup>–10<sup>6</sup>. Все виды микробов были чувствительны к цефалоспорином, гентамицину, лефлосацину, ципрофлоксацину. У одного больного флора была не чувствительна к антибиотикам.

При изучении общего иммунного статуса у больных ВП на фоне иммунодефицитов отмечено снижение активности Т-клеточного звена: CD3 до (48,50±1,22) %, дисбаланс в иммунорегуляторном звене в результате снижения CD4 до (32,00±0,89) %; было зарегистрировано угнетение факторов неспецифической резистентности организма: количество фагоцитирующих нейтрофилов снижалось до (29,0±4,4) %, фагоцитарное число составляло 1,0±0,2, активность НСТ-теста спонтанного – (18,0±2,1) %, уровень комплемента – (34,0±3,1) Ед. У больных иммунодефицитом, обусловленным герпес-вирусной инфекцией 1/2 типа, отмечено повышение уровня IgG к HSV1/2, в 7 раз превышающее нормальные показатели. У больных ВП на фоне иммунодефицита, обусловленного хламидийной инфекцией, кроме выявления специфических антител к *Ch. pneumoniae*, *Ch. Trachomatis*, у 13 % отмечена положительная ПЦР к данному возбудителю.

При исследовании иммунного статуса больных ВИЧ-инфекцией отмечались характерные для данной патологии изменения: резкое снижение CD4 до 10 % и, как следствие этого, снижение CD3 до 35 %, дисбаланс показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета [8].

Больные ВП с вторичным иммунодефицитом получали лефлоцин 500 мкг 2 раза в сутки, орзид 1 г 2 раза в сутки, отхаркивающие препараты. Кроме того, в связи с нали-

чиєм іммунодефіцита больним назначали Галавит 0,1 внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Несмотря на проводимую терапию, течение болезни было затяжным, а иногда и прогрессировало.

Больные ВИ с ВИЧ-инфекцией, наряду с антибиотиками (цефтазидим, цефоперазон, цефепим в сочетании с лефлоцином), получали ко-тримоксазол (бисептол, бактрим) одновременно с иммуномодуляторами.

### Литература

1. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии / А.Г. Чучалин // Тер. архив. – 2001. – № 8. – С. 28–33.
2. Хантов Р.М. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия / Р.М. Хантов, Б.М. Пинегин // Лечащий врач. – 2006. – № 5. – С. 12–15.
3. Incidence and outcome of bacterial and fungal infectious following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study / C. Jung-hanss, K.A. Marr, K.A. Carter et. al. // Biol. Blood. Marrow. Transplant. – 2002. – V. 8. – P. 512.
4. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии / В.Т. Долгих. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – С. 119–158.
5. Primary immunodeficiency diseases / Report of a WHO Scientific Group / F.S. Rosen, R.S.P. Wedgwood, M. Eibl et al. // Clin. Experim. Immunol. – 2001. – V. 110 (supp 1.1). – P. 1–28.
6. Резник И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах / И.Б. Резник // Педиатрия. – 1996. – № 2. – С. 3–14.
7. ESID Registru <http://www.cnt.ki.se/esidregistry/info.html>
8. Шепеленко А.Ф. Пневмоцистная пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета / А.Ф. Шепеленко, М.Б. Миронов, А.А. Попов // Лечащий врач. – 2006. – № 1. – С. 76–80.

### **О.С. Більченко, Т.Ю. Химич, К.О. Красовська, В.О. Клапоух, З.В. Михайлова, Т.В. Межеріцький ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З ІМУНОДЕФІЦИТОМ**

Обговорено проблеми пневмонії, причини й особливості її перебігу, а також причини імунодефіциту у хворих з пневмонією. Описано своєрідність і клініку пневмонії у пацієнтів з імунодефіцитом. Наведено імунологічні характеристики гомеостазу у спостережуваних хворих.

**Ключові слова:** пневмонія, первинний імунодефіцит, вторинний імунодефіцит, антибіотики.

### **O.S. Bilchenko, T.Yu. Himich, E.A. Krasovskaya, V.A. Klapouh, Z.V. Mikhaylova, T.V. Mezheritskaya PNEUMONIA IN CASE OF IMMUNODEFICIENCY PATIENTS**

Problems of etiology, development, properties and clinic symptoms of pneumonia in case of immunodeficiency patients were discussed. Immunological characteristic of patient's homeostasis was done.

**Key words:** pneumonia, primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, antibiotics.

Поступила 11.10.10

УДК 612.143:616-07

*В.Г. Самохвалов, И.Н. Исаева, О.Д. Булынина*

## ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Установлено, что лица молодого возраста с исходно сниженным уровнем артериального давления менее выносливы к физическим нагрузкам из-за ограничения регуляторных механизмов, обеспечивающих адаптационную реакцию. Отмечено, что при физической нагрузке увеличение минутного объема кровотока у лиц с гипотензией достигается в основном за счёт увеличения частоты сердечных сокращений, а не систолического объёма. Также отмечена недостаточная эффективность процессов саморегуляции системного артериального давления, что проявляется более длительным восстановлением.

**Ключевые слова:** артериальная гипотензия, физическая нагрузка, адаптация, тип регуляции, саморегуляция, восстановление трудоспособности.

По данным ВОЗ, в настоящее время наблюдается тенденция к увеличению количества гипотензивных реакций. Первичная артериальная гипотензия (или НЦД по гипотоническому типу) не исследовалась так широко, как гипертензия. Многие этиологические и патогенетические аспекты данной проблемы остаются не ясными [1]. В то же время наблюдается увеличение частоты проявления артериальной гипертензии у лиц молодого возраста: у девочек препубертатного и пубертатного возраста оно регистрируется почти в 60 % случаев. Среди детей и подростков распространённость артериальной гипотензии приближается к 20,8 %; у лиц в возрасте 20–40 лет – к 13,7 % случаев [1].

Одной из ведущих проблем современной физиологии является проблема сохранения высокой работоспособности и повышения качества жизни человека [2]. В процессе деятельности человека наблюдаются изменения функционального состояния организма, обусловленные переходом физиологических систем с одного уровня функционирования на другой: от состояния покоя до напряжения и утомления, с последующим восстановлением. Как при физической, так и при интеллектуальной деятельности наблюдаются изменения вегетативных функ-

ций, обеспечивающих выполнение работы. Достижение полезного приспособительного результата при физической нагрузке сопровождается изменением уровня активности процессов регуляции, а в восстановительном периоде все изменённые параметры благодаря процессам саморегуляции должны возвращаться к исходным значениям. Важнейшая роль при этом принадлежит вегетативной нервной системе [3, 4]. С учётом широкой распространённости артериальной гипотензии среди лиц молодого возраста, её способности вызывать развитие ишемической болезни сердца и нарушения трудоспособности [1] была определена цель данного исследования – изучить особенности адаптационных реакций к физическим нагрузкам и восстановительного периода у лиц с первичной артериальной гипотензией.

**Объект и методы.** Для исследования отобрано 60 студентов 2-го курса Харьковского национального медицинского университета в возрасте 18–20 лет: 25 – с артериальной гипотензией (опытная группа) и 35 – с исходно нормальным уровнем артериального давления (АД) (контрольная группа). Физическую нагрузку осуществляли на велоэргометре при установленном стандартном сопротивлении 200/400 Вт (для девушек и юношей) и постоянной скорости обо-

© В.Г. Самохвалов и др.

ротов педалей  $1 \text{ с}^{-1}$ . Физическую выносливость определяли по длительности выполнения пробы каждым исследуемым [5]. Вегетативное обеспечение оценивали путём определения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) по методу Н.С. Короткова, пульсовое артериальное давление (ПАД) высчитывали по формуле  $\text{ПАД} = \text{САД} - \text{ДАД}$ ; частоту сердечных сокращений (ЧСС) – по пульсации лучевой артерии; систолический объём (СО) рассчитывали по формуле  $\text{СО} = 100 + 0,5 \cdot \text{ПАД} - 0,6 \cdot \text{ДАД} - 0,6 \cdot \text{В}$ , где В – возраст в годах; минутный объём кровотока (МОК) – по формуле  $\text{МОК} = \text{СО} \times \text{ЧСС}$ , л/мин, до нагрузки, сразу после нагрузки и в раннем восстановительном периоде (через 2 мин) [3].

Группировку обследуемых осуществляли по комплексу показателей: уровню САД и ДАД, типу регуляции и характеру восстановительного периода.

**Результаты и их обсуждение.** У студентов контрольной группы были исходно нормальные величины САД, ДАД, ЧСС, СО, МОК. Студенты опытной группы имели исходно сниженные показатели деятельности сердца (таблица).

случаев наблюдалось учащение ЧСС, в среднем уровень которого составил 142,3 уд/мин. Также отмечался умеренный подъём САД (77,1 % случаев), который в среднем составил 144,5 мм рт. ст.; у 45,7 % обследуемых этой группы отмечалось некоторое снижение ДАД (в среднем до 63 мм рт. ст.), увеличение ПАД наблюдалось в 85,7 % случаев. При расчёте СО и МОК было выявлено достоверное и адекватное увеличение МОК (11,7 л/мин), которое является результатом возрастания ЧСС и систолического выброса.

Что касается лиц опытной группы, то после физической нагрузки, длительность которой в среднем составила 128,9 с, что гораздо меньше, чем у лиц контрольной группы, значительное повышение ЧСС (до 166 уд/мин), отмечено в 52 % случаев. При этом САД не изменилось в 48 % случаев, незначительно (до 127,5 мм рт. ст.) увеличилось у 52 % обследуемых. ДАД в 56 % случаев несколько повышалось (до 80,7 мм рт. ст.), в 28 % случаев не изменялось, и только в 16 % случаев снижалось. У большинства лиц этой группы ПАД оставалось неизменным – 55,3 мм рт. ст. Также отмечено увеличение МОК, которое достигается в основ-

*Показатели деятельности сердечно-сосудистой системы у лиц контрольной группы и с исходно сниженными показателями деятельности сердца*

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа	% отличия
Длительность физ. нагрузки, с	164,2	128,9	21,5
САД, мм рт. ст.			
до нагрузки	118,7	94,6	20,3
после нагрузки	144,5	127,5	11,89
ДАД, мм рт. ст.			
до нагрузки	77,5	62,2	19,7
после нагрузки	63,0	80,7	21,9
ЧСС, уд/мин			
до нагрузки	77,9	66,1	15,1
после нагрузки	142,3	166,0	14,3
МОК, л/мин			
до нагрузки	5,0	5,2	3,8
после нагрузки	11,7	9,7	17,1
СО, мл			
до нагрузки	61,2	72,0	15,0
после нагрузки	77,8	77,2	0,8

У лиц контрольной группы сразу после физической нагрузки, длительность которой составила в среднем 164,2 с, в 91,4 %

ном за счёт значительного учащения ЧСС, а не увеличения СО, который в среднем составил 77,2 мл (таблица).

По-разному протекал восстановительный период у лиц контрольной группы: уже через 2 мин после физической нагрузки все показатели деятельности сердца приближались к исходному уровню. У лиц опытной группы длительность послерабочего восстановления была значительно больше: через 2 мин после физической нагрузки все показатели оставались практически неизменными. Таким образом, у лиц контрольной группы наблюдается адекватная нормотоническая реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, которую следует считать благоприятной, так как отмечалось параллельное увеличение СО и МОЖ [6]. Такая реакция отражает эффективную адаптацию организма к физическим нагрузкам благодаря достаточному уровню регуляторных процессов, что выражается у обследуемых данной группы в увеличении частоты и силы сердечных сокращений на фоне неизменного или несколько сниженного ДАД. Данные процессы обеспечивают увеличение притока крови к работающим мышцам, вследствие чего имеет место адекватное снабжение кислородом и питательными веществами скелетной мускулатуры и удаление продуктов обмена, прежде всего углекислого газа. После прекращения физической нагрузки в период послерабочего восстановления значения исследуемых показателей деятельности сердца приближались к исходным, что свидетельствует о достаточном уровне саморегуляторных процессов [7, 8]. По сравнению с контрольной группой реакцию сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку студентов опытной группы можно охарактеризовать как гипотоническую, которая отражает функциональную неполноценность деятельности сердца и регуляторных механизмов, так как увеличение МОЖ достигалось за счёт учащения ЧСС, при этом САД незна-

чительно увеличивалось или не изменялось, а ДАД чаще несколько повышалось на фоне относительно стабильного ПАД, а увеличение СО было незначительным [7, 8]. Перечисленные изменения свидетельствуют о неудовлетворительной адаптации функциональной системы кровообращения к физическим нагрузкам, так как они обеспечивают неадекватное кровоснабжение работающих мышц.

#### Выводы

1. Лица молодого возраста с исходно сниженным уровнем АД менее выносливы к физическим нагрузкам, чем лица контрольной группы.

2. У лиц с артериальной гипотензией ограничены регуляторные механизмы обеспечения адаптационной реакции на физическую нагрузку и мало эффективна саморегуляция (нормализация) системного АД.

3. У лиц с артериальной гипотензией увеличение минутного объема кровотока достигалось в основном за счёт значительного увеличения частоты сердечных сокращений, а не сопряжённого с частотой сердечных сокращений систолического объёма; увеличение систолического объёма и частоты сердечных сокращений свидетельствует о гипотоническом типе регуляции кровообращения, в отличие от лиц с исходно нормальными величинами АД, у которых увеличение минутного объема кровотока достигалось за счёт параллельного увеличения частоты сердечных сокращений и систолического объёма и свидетельствует о нормотоническом типе регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

4. Низкая эффективность процессов саморегуляции кровообращения у лиц с артериальной гипотензией проявляется более длительным восстановительным периодом после физической нагрузки по сравнению с лицами контрольной группы.

#### Литература

1. *Окороков А.Н.* Диагностика болезней внутренних органов: в 8 т. – М.: Мед. лит-ра, 2004. Т. 7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окороков. – 2004. – С. 298–302.
2. *Судаков К.В.* Информационный феномен жизнедеятельности / К.В. Судаков. – М.: РМАПО, 1999. – С. 40–58.
3. *Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика* / под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 752 с.
4. *Соколов Е.И.* Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы / Е.И. Соколов, В.П. Подачин, Е.В. Белова. – М.: Наука, 1980. – 240 с.
5. *Аронов Д.М.* Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 296 с.
6. *Кириченко М.П.* Методы комплексного исследования функционального состояния органов и систем у лиц, занимающихся физической культурой и спортом. Определение общей физической работоспособности: Метод. указания / М.П. Кириченко, С.И. Латугуз. – Харьков: ХГМУ, 2005. – 25 с.

7. Чоговадзе А.В. Врачебный контроль в физическом воспитании и спорте / А.В. Чоговадзе, М.М. Круглый. – М.: Медицина, 1977. – С. 77–82.

8. Савка Ю.М. Особливості гемодинамічного забезпечення дозованих фізичних навантажень в залежності від типу саморегуляції кровообігу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Савка. – К., 2001. – 17 с.

*В.Г. Самохвалов, І.М. Ісаєва, О.Д. Булініна*

#### **ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЙНИХ І ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ**

Встановлено, що особи молодого віку зі зниженим артеріальним тиском є менш витривалими до фізичного навантаження через обмеження регуляторних механізмів, які забезпечують адаптаційну реакцію. Відмічено, що при фізичному навантаженні зріст хвилинного об'єму кровообігу в осіб з артеріальною гіпотензією досягається за рахунок зростання частоти серцевих скорочень, а не систолічного об'єму. Також відмічена недостатня ефективність процесів саморегуляції системного артеріального тиску, що проявляється більш тривалим відновленням.

**Ключові слова:** артеріальна гіпотензія, фізичне навантаження, адаптація, тип регуляції, саморегуляція, відновлення працездатності.

*V.G. Samohvalov, I.N. Isaeva, O.D. Bulynina*

#### **FEATURES OF ADAPTIVE REACTIONS AND RECOVERY PERIOD IN YOUNG PERSON WITH ARTERIAL HYPOTENSION**

It was defined, that young age people with initial low arterial pressure level have less stamina to physical loads because of limitation of their regulatory mechanisms, which provide adaptation. It was noted, that during physical load the increase of cardiac output at people with arterial hypotension is obtained mainly at the expense of heart rate increasing but not at the expense of stroke volume increasing. Insufficient effectiveness of self-regulation of systematic arterial pressure, which is shown in longer reduction.

**Key words:** arterial hypotension, physical exertion, adaptation, type of regulation, self-regulation, recovery working.

*Поступила 14.05.10*

## ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.21-053.2-085.37

*Н.Н. Попов, А.Н. Савво, Е.Г. Колиушко\****ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ГАЛАВИТ И РИБОМУНИЛ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛОР-ОРГАНОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ СИНДРОМОМ ЛИМФАДЕНОПАТИИ***Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина  
\* Областная детская клиническая больница № 1, г. Харьков*

Изучение эффективности применения иммуномодуляторов Галавит и Рибомунил в лечении детей с частыми заболеваниями ЛОР-органов с синдромом лимфаденопатии показало, что их совместное назначение способствует восстановлению иммунных расстройств, связанных с частой заболеваемостью, и коррекции иммунных процессов, ассоциированных с лимфаденопатией. Предложенная иммунотерапия снижает в 3–5 раз частоту заболеваний ЛОР-органов и предупреждает развитие осложнений, эффективно купирует развитие лимфаденопатии.

**Ключевые слова:** лимфаденопатия, часто болеющие дети, лечение.

Болезни ЛОР-органов занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости детей. Часто они являются осложнениями респираторно-вирусных инфекций. В последние годы вопросы лечения и предупреждения ЛОР-заболеваний приобрели особую актуальность. Это произошло в связи с появлением антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов, колонизирующих ротоглотку, и усилением роли условно-патогенной флоры (энтеробактерии, синегнойная палочка, внутриклеточные возбудители) в развитии ЛОР-патологии. Активно внедряемая группа цефалоспоринов III–IV поколения проявляет низкую активность по отношению к стрептококкам и стафилококкам, а применение фторхинолонов и тетрациклинов в детском возрасте ограничено возможностью развития серьезных побочных эффектов. Такое положение привело к тому, что, несмотря на огромный арсенал имеющихся лекарственных средств, современных хирургических методов, физиотерапию, лечение ЛОР-заболеваний далеко не всегда эффективно. Данная ситуация

способствовала появлению или возобновлению интереса к иммунодиагностике и иммунотерапии, особенно при заболеваниях у детей с факторами риска и, в частности, у часто болеющих [1].

Среди часто болеющих детей наше внимание было обращено на пациентов с лимфаденопатией как на категорию, наиболее трудно поддающуюся лечению. В доступной литературе мы не встретили рекомендаций по лечению этой категории детей. Традиционное лечение в большинстве случаев является малоэффективным.

При планировании данной серии исследований мы исходили из понимания того, что для успешного лечения часто болеющих детей с синдромом ЛАП немаловажное значение имеет выбор иммуномодулятора. Мы остановились на препарате Галавит, обладающем как иммунотерапевтическим, так и противовоспалительным действием, и Рибомуниле.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния выбранных иммуномодуляторов на клиническо-иммунологи-

© Н.Н. Попов и др.

ческое течение ЛОР-патологии у часто болеющих детей.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 90 детей в возрасте от 9 до 16 лет, находившихся на лечении в областной детской клинической больнице № 1, городской детской поликлинике № 14. Было сформировано две группы пациентов по 45 чел., у которых частые заболевания ЛОР-органов (6–8 раз в год) сопровождались лимфаденопатией. В лечении детей 1-й группы применяли галавит в комбинации с рибомунилом, детей 2-й группы лечили по принятым стандартам (антибактериальная, противовоспалительная, противовирусная, симптоматическая терапия). Контрольную группу составили 30 детей того же возраста, относящихся к эпизодически болеющим. Их показатели принимали за норму.

Иммунологические исследования проводили до начала лечения, в остром периоде заболевания (10-е сутки) и интерморбидном периоде (30-е сутки) и через 6 месяцев после начала лечения). О состоянии местного иммунитета судили по содержанию в слюне лизоцима, димерного и мономерного IgA и IgG. Известно, что слюна отражает иммунитет слизистых покровов [2]. Содержание лизоцима в слюне, иммуноглобулинов в сыворотке и слюне определяли спектрофотометрически [3].

Содержание антител в сыворотке крови к этиологическим возбудителям ЛОР-заболеваний и к общей антигенной детерминанте бактерий, как показателям состояния антимикробного иммунитета, оценивали с помощью ИФА. Бактериальные антигены получали из ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова (г. Москва). Результаты реакции учитывали по показаниям оптической плотности (ОП) смеси бактериальных антигенов и изучаемой сыворотки на аппарате «Stat Fax 303 Plus» (США). Ставили два контроля: контроль сыворотки (в лунки не вносили антиген) и контроль антигена (в лунки не вносили сыворотку). В качестве отрицательного стандарта использовали пул сыворотки 10 здоровых доноров. Уровень антител в сыворотке к микробным антигенам вычисляли по формуле:  $ОП_{450-630}$  исследуемой сыворотки /  $ОП_{450-630}$  стандарта и выражали в относительных единицах. Аффинность антител оценивали при помощи относительной величины по методике R. Luxton et al. [4], Я.И. Тельнюк и др. [5]. Фагоцитарную активность лейкоцитов крови оценивали по способности клеток поглощать *S. aureus*

(штамм 209) [6]. Определяли фагоцитарный индекс (ФИ – число фагоцитировавших клеток) и фагоцитарное число (ФЧ – число бактерий, поглощённых одной клеткой). Эффективность внутриклеточного киллинга (биоцидность лейкоцитов) оценивали по методу S. Nielsen [7]. Число поглощённых, но живых бактерий определяли после высева лизата клеток по методу Гольда на чашки Петри с мясопептонным агаром. Лизис лейкоцитов вызывали путём добавления трехкратного объёма воды.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ историй болезни детей и амбулаторных карт детей с ЛОР-патологией, обращавшихся за последние 5 лет за врачебной помощью, показал, что у 33 % из них в структуре заболеваемости преобладают хронические тонзиллиты (МКБ X – J 35.0), у 57 % – рецидивирующие бактериальные риносинуситы (МКБ X – J 01.8), у 10 % – хронические фарингиты (МКБ X – J 31.2). У 86 % детей заболевания сопровождаются увеличением лимфоузлов. Увеличение затрагивает от 2–5 до 6–8 лимфоузлов трёх групп (подчелюстной, переднешейной и заднешейной областей). Лимфоузлы увеличиваются до 2–3 см в диаметре, имеют плотную консистенцию, безболезненные и не спаянные с прилегающими тканями. У большинства детей (84 %) размеры лимфоузлов возвращались к норме на 3-й–16-й день конца клинической манифестации заболевания. У 16 % детей они сохранялись увеличенными более 30 дней. Последующие эпизоды ЛОР-заболеваний у этих детей развивались на фоне увеличенных лимфоузлов (лимфаденопатии). При применении в комплексном лечении детей с лимфаденопатией галавита в комбинации с рибомунилом основные симптомы заболевания исчезали или значительно уменьшались на 5-й–7-й день от начала терапии. У детей, не получавших иммунокорректирующей терапии, подобные клинические изменения наступали на 12-й–14-й день терапии. У всех пациентов с лимфаденопатией увеличенные лимфоузлы возвращались к норме на 3-й–9-е сутки окончания клинической манифестации заболевания. Следует отметить, что положительный терапевтический эффект был получен у всех пациентов, которые ранее проходили традиционный курс лечения.

Наблюдение за больными в течение года показало, что заболеваемость ЛОР-органов у них снизилась до двух эпизодов в год. Детальным анализом установлено, что у 26,6 % детей не наблюдалось ни одного эпизода заболевания в течение года, у 55,5 % – одно заболевание в год, у 17,7 % – два заболевания в год. До проведения иммунокорректирующей терапии эти дети болели 6–8 раз в год.

В случае возникновения у этих детей ЛОР-заболеваний их течение было непродолжительным и лёгким, ни в одном из случаев заболевание не сопровождалось увеличением лимфоузлов, и лечение требовало менее интенсивного вмешательства, чем до проведения иммунотерапии. Как правило, терапия включала топическое лечение слизистой оболочки носа, промывание лакун миндалин, смазывание миндалин антисептическими растворами, физиотерапевтические процедуры.

Также следует отметить, что заболеваемость детей ОРИ снизилась до 1–2 эпизодов в год (до лечения дети болели ОРИ 3–5 раз в год). Эта категория детей после проведённого лечения по заболеваемости ОРИ и ЛОР-органов была исключена из группы часто болеющих.

Иммунологические исследования показали, что на 10-й день от начала курса иммунотерапии у пациентов достоверно повышалось содержание в слюне мономерного и димерного IgA и IgG, лизоцима, а также возрастали в сыворотке крови титр АТ к этиологическим инфекционным агентам и общей антигенной детерминанте бактерий, аффинность вырабатываемых антимикроб-

ных антител, повышалась фагоцитарная и биоцидная активность лейкоцитов крови.

Концентрация секреторного IgA в слюне возрастала в 2 раза, сывороточного IgA – в 1,58 раза, IgG – в 1,62 раза, лизоцима – в 1,67 раза по сравнению с их исходными значениями. Реакция гуморального звена иммунной системы этих детей напоминала реакцию эпизодически болеющих детей на развитие ЛОР-заболеваний. В острый период заболевания у эпизодически болеющих детей содержание sIgA в слюне повышалось в 1,88 раза, сывороточного IgA – в 1,41 раза, IgG – в 2,71 раза, лизоцима – в 1,29 раза по сравнению с их содержанием до заболевания. Следует заметить, что у часто болеющих детей по сравнению с эпизодически болеющими в этот период было более низким содержание в слюне sIgA – (0,28±0,02) и (0,49±0,09) г/л, сывороточного IgA – (0,19±0,02) и (0,24±0,02) г/л, IgG – (0,156±0,13) и (0,193±0,14) г/л и лизоцима – (27,3±2,1) и (34,1±2,6) мг/л соответственно. После выздоровления у часто болеющих детей, получивших иммуномодуляторы, все показатели местного иммунитета соответствовали значениям нормы и оставались такими и через 6 месяцев.

У детей, которые в комплексном лечении не получали иммуномодуляторов, существенной активации факторов местного иммунитета не происходило (табл. 1). Через 1 и 6 месяцев показатели местного иммунитета у них были на уровне значений до заболевания (интерморбидного периода).

Под влиянием иммуномодулирующей терапии у детей 1-й группы на 10-е сутки в сыворотке крови достоверно повышалась

Таблица 1. Содержание в слюне часто болеющих детей с лимфаденопатией и лизоцима до и после лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Группа детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10-е сутки	30-е сутки	6-й месяц	
sIgA, г/л	1-я	0,14±0,02 <sup>^</sup>	0,28±0,02 <sup>^</sup>	0,26±0,02 <sup>*#</sup>	0,25±0,02 <sup>*#</sup>	0,26±0,02
	2-я	0,14±0,02 <sup>^</sup>	0,18±0,02 <sup>^</sup>	0,12±0,02 <sup>^</sup>	0,11±0,02 <sup>^</sup>	
IgA, г/л	1-я	0,12±0,02 <sup>^</sup>	0,19±0,02 <sup>^</sup>	0,17±0,02 <sup>^</sup>	0,17±0,02 <sup>^</sup>	0,17±0,02
	2-я	0,12±0,02 <sup>^</sup>	0,15±0,02	0,11±0,02 <sup>^</sup>	0,10±0,02 <sup>^</sup>	
IgG, г/л	1-я	0,096±0,09 <sup>^</sup>	0,156±0,13 <sup>*#</sup>	0,78±0,09	0,073±0,09 <sup>*</sup>	0,071±0,09
	2-я	0,096±0,09 <sup>^</sup>	0,116±0,11 <sup>^</sup>	0,086±0,09	0,081±0,09	
Лизоцим, мг/л	1-я	16,3±1,7 <sup>^</sup>	27,3±2,1 <sup>*#</sup>	26,1±1,9 <sup>*#</sup>	26,0±1,8 <sup>*#</sup>	26,4±1,8
	2-я	16,3±1,7 <sup>^</sup>	20,1±2,0 <sup>^</sup>	15,1±1,7 <sup>^</sup>	15,1±1,7 <sup>^</sup>	

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* по сравнению с показателями до лечения; # между показателями детей 1-й и 2-й групп; ^ между показателями детей 1-й и 2-й групп и контрольной группой.

Здесь и в табл. 2–4.

концентрация IgA, которая до конца срока наблюдения оставалась в пределах нормы. Среди других классов иммуноглобулинов достоверных изменений не наблюдалось (табл. 2). У детей 2-й группы, не получавших иммуномодуляторы, изменения в количественном содержании иммуноглобулинов были не существенными. Следует заметить, что у детей 1-й группы концентрация основных классов иммуноглобулинов в остром периоде заболевания и интерморбидном периоде достоверно не отличалась от таковой в соответствующие периоды у эпизодически болеющих детей (в остром периоде заболевания у эпизодически болеющих детей уровень IgA составлял  $(1,68 \pm 0,20)$  г/л, IgM –  $(1,51 \pm 0,11)$  г/л, IgG –  $(11,06 \pm 0,59)$  г/л; в интерморбидный период – соответственно  $(1,37 \pm 0,15)$ ,  $(0,94 \pm 0,08)$  и  $(10,19 \pm 0,53)$  г/л).

антител к этиологическим инфекционным факторам и общей антигенной детерминанте бактерий до уровня, отмечаемого в острый период заболевания у эпизодически болеющих детей. У этих детей также возрастала аффинность вырабатываемых антимикробных антител (табл. 3). В период клинического благополучия (на 30-е сутки и 6-й месяц после окончания лечения) у часто болеющих детей 1-й группы уровень антител к микробным антигенам, аффинность IgG и общая антигенная детерминанта соответствовали значениям эпизодически болеющих детей после выздоровления (табл. 3).

У детей, не получавших иммуноотерапии, на 10-е сутки повышение титра антител к этиологическим инфекционным возбудителям было не столь выраженным, а аффинность вырабатываемых антимикробных

Таблица 2. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов, ЦИК и комплемента до и после лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Группа детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10-е сутки	30-е сутки	6-й месяц	
IgA, г/л	1-я	$1,07 \pm 0,11^{\wedge}$	$1,39 \pm 0,17^*$	$1,36 \pm 0,17^*$	$1,36 \pm 0,15^{*\wedge}$	$1,37 \pm 0,15$
	2-я	$1,07 \pm 0,11^{\wedge}$	$1,20 \pm 0,16$	$1,19 \pm 0,16$	$1,00 \pm 0,11^{\wedge}$	
IgM, г/л	1-я	$1,19 \pm 0,11^{\wedge}$	$1,37 \pm 0,17^{\wedge}$	$1,10 \pm 0,12$	$0,96 \pm 0,09$	$0,94 \pm 0,08$
	2-я	$1,19 \pm 0,11^{\wedge}$	$1,21 \pm 0,16$	$1,07 \pm 0,12$	$0,93 \pm 0,08$	
IgG, г/л	1-я	$11,53 \pm 0,73$	$11,89 \pm 0,75$	$11,05 \pm 0,61$	$10,20 \pm 0,54$	$10,19 \pm 0,53$
	2-я	$11,53 \pm 0,73$	$11,62 \pm 0,75$	$11,01 \pm 0,68$	$10,08 \pm 0,64$	
ЦИК, г/л	1-я	$1,83 \pm 0,17^{\wedge}$	$1,45 \pm 0,15^*$	$1,36 \pm 0,13^*$	$1,36 \pm 0,13^*$	$1,36 \pm 0,12$
	2-я	$1,83 \pm 0,17^{\wedge}$	$1,75 \pm 0,16^{\wedge}$	$1,49 \pm 0,14$	$1,48 \pm 0,14$	
Комплемент $CH_{50}$	1-я	$66,9 \pm 6,93$	$67,3 \pm 6,94$	$61,50 \pm 4,80$	$61,49 \pm 4,78$	$61,51 \pm 4,51$
	2-я	$66,9 \pm 6,93$	$67,0 \pm 6,94$	$61,51 \pm 4,82$	$64,44 \pm 4,82$	

У детей 2-й группы достоверные отличия от эпизодически болеющих детей наблюдались в содержании IgA и IgM в остром периоде заболевания и в содержании IgA в интерморбидном периоде.

У детей 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы в более короткие сроки происходила нормализация содержания ЦИК в крови: у детей 1-й группы – к 10-му дню от начала лечения, у детей 2-й – к 30-му дню. Наблюдаемая особенность может быть связана с более эффективной элиминацией микробов, вызывающих заболевания ЛОР-органов, а также с более сильной активацией фагоцитарной системы иммунитета.

Также было установлено, что под влиянием иммуноотерапии у часто болеющих детей на 10-е сутки повышалась выработка

антител достоверно не изменялась по сравнению со значениями до лечения (табл. 3). На 30-е сутки и 6-й месяц после окончания лечения у детей 2-й группы аффинность антител была достоверно ниже, чем у детей 1-й группы и эпизодически болеющих детей.

У детей 1-й группы на 10-й день иммуноотерапии ФИ и ФЧ лейкоцитов крови повышались соответственно в 1,68 и 1,69 раза, биоцидность – в 3,2 раза и соответствовали таковым эпизодически болеющих детей в острый период заболевания (табл. 4). У этой группы детей высокая фагоцитарная и биоцидная активность сохранялась и в интерморбидном периоде. У детей 2-й группы, не получавших иммуностропные препараты, повышение активности фагоцитарных клеток на 10-е сутки было менее значительным,

Таблиця 3. Уровень и аффинность антител к этиологическим инфекционным возбудителям ЛОР-заболеваний часто болеющих детей с лимфаденопатией до и после лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа детей	До лечения	После начала лечения		
			10-е сутки	30-е сутки	6-й месяц
<i>S. pneumoniae</i>	1-я	1,3±0,1	1,8±0,2* <sup>#</sup>	1,1±0,1*	1,01±0,01* <sup>#</sup>
	2-я	1,3±0,1	1,5±0,1*	1,2±0,1	1,2±0,1
<i>H. influenzae</i>	1-я	1,4±0,1	1,9±0,2* <sup>#</sup>	1,1±0,1*	1,01±0,01* <sup>#</sup>
	2-я	1,4±0,1	1,6±0,1*	1,2±0,1*	1,2±0,1*
<i>S. aureus</i>	1-я	1,4±0,1	1,9±0,2* <sup>#</sup>	1,1±0,1*	1,01±0,01* <sup>#</sup>
	2-я	1,4±0,1	1,6±0,1*	1,2±0,1*	1,2±0,1*
<i>S. pyogenes</i>	1-я	1,5±0,1	1,8±0,2*	1,1±0,1*	1,01±0,01* <sup>#</sup>
	2-я	1,5±0,1	1,6±0,1	1,2±0,3*	1,2±0,1*
ОАД бактерий	1-я	1,4±0,1	1,9±0,2* <sup>#</sup>	1,1±0,1*	1,01±0,01* <sup>#</sup>
	2-я	1,4±0,1	1,6±0,1*	1,2±0,1*	1,2±0,1*
Аффинность IgG антител, отн. ед.	1-я	615,6±80,2 <sup>^</sup>	836,5±89,2* <sup>^</sup>	>1000* <sup>#</sup>	>1000* <sup>#</sup>
	2-я	615,6±80,2 <sup>^</sup>	751,8±81,3 <sup>^</sup>	685,6±78,2 <sup>^</sup>	678,3±78,2 <sup>^</sup>
	Контр.		>1000		

Примечание. ОАД – общая антигенная детерминанта.

Таблиця 4. Фагоцитарная и биоцидная активность лейкоцитов крови часто болеющих детей с лимфаденопатией до и после лечения

Показатель	Группа детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10-е сутки	30-е сутки	6-й месяц	
ФИ, %	1-я	41,7±2,4 <sup>^</sup>	70,1±2,56* <sup>#</sup>	68,3±2,50* <sup>#</sup>	68,2±2,43* <sup>#</sup>	68,2±2,41
	2-я	41,7±2,4 <sup>^</sup>	52,3±2,47* <sup>^</sup>	49,7±2,48* <sup>^</sup>	48,6±2,64* <sup>^</sup>	
ФЧ, %	1-я	3,90±0,32 <sup>^</sup>	6,6±0,35* <sup>#</sup>	6,5±0,28* <sup>#</sup>	6,5±0,28* <sup>#</sup>	6,50±0,28
	2-я	3,90±0,32 <sup>^</sup>	5,5±0,39* <sup>^</sup>	5,2±0,38* <sup>^</sup>	5,1±0,36* <sup>^</sup>	
БЦ, % микробов, выживших после фагоцитоза	1-я	19,6±1,94 <sup>^</sup>	6,1±0,63* <sup>#</sup>	5,1±0,64* <sup>#</sup>	4,9±0,63* <sup>#</sup>	4,80±0,61
	2-я	19,6±1,94 <sup>^</sup>	10,8±0,89* <sup>^</sup>	8,1±0,89* <sup>^</sup>	8,3±0,88* <sup>^</sup>	

чем у детей 1-й группы (табл. 4). Во все изученные сроки (10-е и 30-е сутки, 6-й месяц) фагоцитарная и биоцидная активность лейкоцитов крови детей 2-й группы были достоверно ниже, чем у детей 1-й группы и эпизодически болеющих детей.

Полученные данные свидетельствуют о том, что традиционная терапия, не включающая иммунокорректоры, не компенсирует и не восстанавливает иммунореактивность детей до нормы и оказывает слабое влияние на иммунные процессы, связанные с развитием ЛАП. Недостаточная иммунореактивность создаёт условия для персистенции инфекции и возникновения новых заболеваний или рецидивирования имеющейся патологии, развития осложнений у детей.

Полученные данные указывают на то, что назначение галавита в комбинации с рибомунилом способствует восстановлению иммунных расстройств, связанных с частой заболеваемостью детей, и коррекции иммунных процессов, ассоциированных с лимфаденопатией. В предыдущих исследованиях нами было установлено, что развитие лимфаденопатии у часто болеющих детей ассоциировано с низкой биоцидной и поглотительной способностью фагоцитов, слабой выработкой антител к этиологическим инфекционным агентам и общей антигенной детерминанте бактерий, низкой их аффинностью. Исследования также показали, что предложенная иммунотерапия снижает в 3–5 раз частоту заболеваний ЛОР-органов и предупреждает развитие

осложнений, эффективно купирует развитие лимфаденопатии. Кроме того, применение иммунокорректоров способствует повышению реактивности организма в целом и снижению общей заболеваемости детей

(грипп, ОРЗ, заболевания пищеварительной системы).

Наблюдение за больными в течение года показало, что предложенная терапия оказывает длительный выраженный эффект.

### Литература

1. Богомилский М.Р. Значение бактериальной иммунокоррекции в лечении болезней уха, горла и носа у детей / М.Р. Богомилский // Трудный пациент. – 2007. – № 10. – С. 43–46.
2. Рязанцев С.В. Содержание иммуноглобулинов в секрете гортани, в слюне и смывах из полости носа у здоровых людей / С.В. Рязанцев, С.Б. Костюкова // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1998. – № 3. – С. 39–40.
3. Чиркин В.В. Спектрофотометрический метод определения концентрации иммуноглобулинов трех классов / В.В. Чиркин, Ю.Ю. Веников, Г.И. Кожевников // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75–77.
4. Luxton R.W. Affinity distributions of antigen-specific IgG in patients with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis / R.W. Luxton, E.J. Tompson // J. Immunol. Meth. – 1990. – V. 131. – P. 277–282.
5. Тельнюк Я.И. Особенности иммунной системы больных хроническим рецидивирующим фурункулезом и влияние иммуотропной терапии / Я.И. Тельнюк, Н.Х. Сетдикова, М.М. Карсонова // Иммунология. – 2003. – № 1. – С. 20–23.
6. Иммунология: практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть. – К.: Вища шк., 1989. – С. 274–275.
7. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes / S.L. Nielsen, F.T. Black, V. Storgaard et al. // APMIS. – 1995. – V. 103. – P. 460–468.

*М.М. Попов, О.М. Савво, К.Г. Колишко*

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ГАЛАВІТ І РИБОМУНІЛ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ЧАСТИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛОР-ОРГАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

Вивчення ефективності застосування імуномодуляторів Галавіт і Рибомуніл у лікуванні дітей із частими захворюваннями ЛОР-органів з синдромом лімфаденопатії показало, що їх сукупне призначення сприяє відновленню імунних розладів, зв'язаних із частою захворюваністю дітей, і корекції імунних процесів, асоційованих з лімфаденопатією. Запропонована імуноterapia знижує в 3–5 разів частоту захворювань ЛОР-органів і попереджає розвиток ускладнень, ефективно купірує розвиток лімфаденопатії.

**Ключові слова:** лімфаденопатія, діти що часто хворіють, лікування.

*N.N. Popov, A.N. Savvo, K.G. Koliyshko*

### USE IMMUNOMODULATORS GALAVIT AND RIBOMUNYL IN TREATING CHILDREN WITH REPORTING OF CASES OF UPPER RESPIRATORY TRACT ACCOMPANYING LYMPHADENOPATHY SYNDROME

It was studied the efficiency of application of immunomodulator Galavit and Ribomunil in treatment of children with the frequent diseases of LOR-organs with the syndrome of PAWS. Setting of Galavit in combination with Ribomunil assists renewal of immune disorders, related to frequent morbidity of children, and correction of immune processes, associated from PAWS. The offered immunotherapy reduces frequency of diseases of LOR in 3–5 times organs and development of complications warns, effectively cut short development of PAWS.

**Key words:** lymphadenopathy, often being ill children, treatment.

Поступила 13.08.10

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.24-002-022.7-036-07(477.54)

*В.М. Козько, Д.В. Кацапов, А.В. Бондаренко,  
С.О. Собко, Л.В. Завгородня*

## АНАЛІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

*Харківський національний медичний університет*

Досліджено клінічні і лабораторні особливості пневмонії, що ускладнювала грип і ГРВІ, у поточному епідемічному сезоні у порівнянні з даними досліджень хворих з аналогічною патологією протягом 1998–2000 рр. Встановлено, що в поточному сезоні початок захворювання був переважно поступовим, із подальшим розвитком пневмонії з остаточними інтерстиціальними змінами.

**Ключові слова:** грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, пневмонія.

Наприкінці жовтня 2009 р. населення України і, в тому числі, Харківської області зустрілось із новим пандемічним вірусом грипу типу А/Н1N1. Цей вірус за генетичними й антигенними властивостями відрізнявся від відомих штамів грипу А1 [1, 2].

За даними [3], спектр клінічних проявів цієї інфекції коливається від малосимптомної інфекції верхніх дихальних шляхів до розвитку тяжкої пневмонії. В Харківській області на 07.03.2010 р. кількість захворілих на грип та інші гострі вірусні респіраторні інфекції (ГРВІ) склала 266 733 осіб з початку епідемії, що становить 964,1 на 10 тис. населення. З початку епідемії в області померло 65 осіб, здебільшого від тяжких ускладнень, головним з яких є негоспітальна пневмонія. Частота цього ускладнення сягала 76,6 % у різних регіонах України [4–6]. У більшості випадків тяжкі ускладнення відмічались у осіб переважно працездатного віку. Спостерігалися швидке прогресування захворювання, низька ефективність стандартної медикаментозної терапії, особливо в разі затримки госпіталізації.

Метою даного дослідження було порівняння клінічних і лабораторних особливос-

тей пневмонії, що ускладнювала грип та інші ГРВІ, у поточному епідемічному сезоні з даними досліджень хворих з аналогічною патологією, що перебували на лікуванні в ОКІЛ м. Харкова протягом 1998–2000 рр. [7].

**Об'єкт і методи.** Проаналізовано клінічні симптоми і дані лабораторного обстеження 32 хворих на грип, ускладнений негоспітальною пневмонією II–III клінічних груп [8], які перебували на лікуванні в ОКІЛ м. Харкова протягом епідемічного сезону 10.2009–01.2010 рр. (дослідна група). Групу порівняння склали 54 хворих на грип та інші ГРВІ, ускладнені негоспітальною пневмонією, які перебували в ОКІЛ протягом 1998–2000 рр.

Середній вік хворих дослідної групи склав  $(39,8 \pm 7,1)$  року, тоді як в групі порівняння переважали хворі віком до 20 років (22 особи, 40,7 %) і 21–40 років (17 осіб, 31,5 %). Серед хворих обох груп переважали чоловіки – 75,0 і 73,3 % відповідно.

У структурі збудників ГРВІ в період 1998–2000 рр. переважали віруси парагрипу (52,9 %) і грипу В (20,7 %), у той час як грип А2 спостерігався лише в 12,1 % випадків, за даними дослідження методом РІФ [9].

© В.М. Козько та ін.

У період 2009–2010 рр. хворим проводили клінічні дослідження згідно з «Протоколом діагностики та лікування нового грипу А/Н1N1 (Каліфорнія) у дорослих» (аналізу крові, сечі, рентгенографія грудної клітки, клінічний і бактеріологічний аналізи харкотиння, рівень креатиніну, сечовини та біохімічні дослідження крові в динаміці).

**Результати та їх обговорення.** Більшість хворих групи порівняння – 32 особи (59,3 %) надходило до стаціонара на 2-гу–4-ту добу від початку захворювання. В усіх випадках спостерігався гострий початок захворювання, що супроводжувався симптомами інтоксикації, які виявлялися скаргами на біль голови без чіткої локалізації в усіх хворих, озноб у 46 випадках (85,2 %), біль і різі в очних яблуках у 17 (31,5 %). Температура сягала вище 39 °С у 32 випадках (59,3 %), була в інтервалі 38,1–39,0 °С у 18 випадках (33,3 %). Синдромально ГРВІ виявлялися розвитком риніту в 31 випадку (57,4 %), фарингіту – в 41 (76 %), трахеїту – в 46 (85,2 %), бронхіту – в 25 (46,3 %), ларингіту – в 5 випадках (9,3 %). В усіх випадках захворювання супроводжувалося виникненням кашлю, переважно з 1-ї–2-ї доби захворювання в 33 випадках (61,1 %), з 3-ї–5-ї доби у 18 випадках (33,3 %).

На відміну від осіб групи порівняння в епідемічний сезон 2009–2010 рр. надходження пацієнтів було більш пізнім – на (4,34±0,78) день захворювання. Можливо, це було пов'язано із поступовим розвитком захворювання і незначною експресією симптомів ураження дихальних шляхів у перші 1–2 доби. Початок захворювання супроводжувався гарячкою від субфебрильного (53,1 %) до фебрильного (31,3 %) рівня і незначним, невиснажливим кашлем, слабо вираженими симптомами риніту (31,3 %) й фарингіту (46,9 %). Загрозливим фактором було те, що хворі із поширеним ураженням легень у перші 3–4 дні суб'єктивно почувалися добре і часто намагались відмовитись від лікування та навіть від перебування в стаціонарі. Цей дисонанс відмічають також і інші автори [10]. Однак з 3-ї–4-ї доби захворювання стан хворих різко погіршувався. У 40,6 % пацієнтів спостерігалась друга хвиля гарячки, на відміну від хворих групи порівняння. Наростали виснажливий непродуктивний кашель, задішка (20,7±5,53) хв, у 15,6 % хворих спостерігалось слизове харкотиння із домішками крові. Спостерігалось також зниження показника сатурації нижче 93–

94 %, акроціаноз шкіри, виражена слабкість (93,8 %), біль голови (75 %). Однак біль у грудній клітці спостерігався лише у 12,5 % хворих.

Аускультативна картина у хворих на негоспітальні пневмонії в групах, що порівнювалися, також значно різнилася. Так, у хворих групи порівняння виявлялися сухі хрипи (64,8 %), ослаблене дихання над осередком запалення (90,7 %), вологі хрипи (46,3 %), крепітація (81,5 %) та притуплення перкуторного звуку над вогнищем запалення (94,4 %). На відміну від цього у хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію протягом епідемічного сезону 2009–2010 рр. при надходженні до стаціонара визначалося переважно ослаблене дихання над осередком запалення (87,5 %) у поєднанні із притупленням перкуторного звуку (93,8 %), вологі хрипи спостерігались у 43,8 % хворих з 5-ї–6-ї доби захворювання. Даний факт може бути пов'язаний із патоморфологічними особливостями сучасної вірусно-бактеріальної пневмонії, яка характеризується осередками серозно-геморагічного запалення, які чергуються з фокусами гострої емфіземи й ателектазу [11], що певною мірою призводить до зменшення аускультативних проявів. Крім того, у хворих на епідемічний грип, ускладнений пневмонією, частіше спостерігалось збільшення печінки, ніж у пацієнтів групи порівняння (9,4 % проти 1,3 %).

У загальному аналізі крові хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію протягом 2009–2010 рр. спостерігалась тенденція до лейкопенії – (6,34±1,69)×10<sup>9</sup>/л. У формулі крові не відмічено виражених змін: нейтрофіли паличкоядерні – (6,94±1,85) %, сегментоядерні – (58,84±1,57) %, лімфоцити – (26,31±7,03) %, моноцити – (6,63±1,8) %. ШОЕ була в межах (19,28±5,15) мм/год. У хворих групи порівняння виявлялися лейкоцитоз – (10,32±0,57)×10<sup>9</sup>/л, паличкоядерний зсув до (15,94±1,4) % і прискорення ШОЕ до (29,36±1,7) мм/год. Не зафіксовано також анемії: гемоглобін – (140,84±37,6) г/л, кольоровий індекс – 0,9±0,24. Отже, відсутність виражених змін у клінічному аналізі крові також ускладнює діагностику вірусно-бактеріальної пневмонії. У хворих дослідної групи ми не спостерігали також значного підвищення біохімічних показників: АлАт складав (0,94±0,21) мкм/(л·год), загальний білірубін – (22,0±4,01) мкм/л, креатинін – (0,09±0,02) ммоль/л, сечовина – (6,28±1,17) ммоль/л.

Лікування хворих на епідемічний грип, ускладнений негоспітальною пневмонією, проводилось згідно з Протоколом діагностики і лікування нового грипу А/Н1N1 МОЗ України [12]. Противірусні препарати Таміфлю і Тамівір призначались усім хворим починаючи з надходження до стаціонара. Застосовувалися фторхінолони (левофлоксацин); макроліди (кларитроміцин, азитроміцин); амінопеніциліни, захищені клавулановою кислотою; цефалоспорины III–IV покоління (як правило, в комбінації з макролідами).

За даними рентгенологічного обстеження, у осіб групи порівняння найчастіше спостерігалась локалізація пневмонії в нижніх частках лівої або правої легені – 15 (27,8 %) і 14 (25,9 %) випадків відповідно. Спостерігалась локалізація пневмонічного осередку також у верхній частці правої легені – 9 випадків (16,7 %), у прикореневій ділянці справа – 8 випадків (14,8 %), у середній частці правої легені – 7 випадків (13 %). Було діагностовано переважно великоосередкові – у 21 випадку (38,9 %) і дрібноосередкові – у 19 випадках (35,2 %) форми. На

відміну від них у хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію у 21,9 % спостерігалось двобічне ураження легень. Переважна локалізація осередку в правій нижній легені відмічена у 71,9 % і в лівій нижній – у 31,3 % хворих. У частини хворих спостерігались також комбіновані ураження лівої верхньої частки легені і прикореневих зон (по 6,3 %).

Тривалість основних клінічних проявів у хворих на епідемічний грип, ускладнений пневмонією, показана в таблиці.

За результатами рентгенологічного обстеження, після проведення лікування у 46,9 % хворих зберігались інтерстиціальні зміни у вигляді посилення легеневого малюнка проти 13 % хворих групи порівняння. Отже, вказані порушення зберігались протягом періоду реконвалесценції, незважаючи на поліпшення загального стану хворих і регресію більшості симптомів захворювання.

#### Висновки

1. Пневмонії, які ускладнювали перебіг грипу і ГРВІ, під час епідемії 2009–2010 рр. розвивались найчастіше у осіб молодого віку (18–45 років), які в переважній кількості

*Частота виявлення основних симптомів у хворих на грип та інші ГРВІ, ускладнені пневмонією*

Симптом	Групи хворих			
	2009–2010 рр. (дослідна)		1998–2000 рр. (порівняння)	
	відсоток осіб	тривалість, діб (M±m)	відсоток осіб	тривалість, діб (M±m)
Температурна реакція	100	7,50±1,35	98,7	8,00±0,50
Виражена слабкість	93,8	5,57±1,03	98,7	8,98±0,54
Біль голови	75,0	3,00±1,63	92,2	4,35±0,38
Ринорея	31,3	4,1±1,1	59,7	5,42±0,45
Біль у горлі	46,9	4,33±1,16	61,0	5,04±0,10
Носові кровотечі	15,6	1,40±0,37	3,9	–
Біль в грудній клітці	12,5	6,0±1,6	46,8	9,73±0,21
Кашель	96,9	11,39±3,04	100	14,09±0,72
Виділення харкотиння	68,7	–	96,1	–
Гіперемія зіву	90,6	5,66±1,51	92,2	6,13±0,42
Зернистість задньої стінки глотки	92,6	–	90,9	6,30±0,32
Приглушення тонів серця	71,9	4,22±1,13	70,1	5,45±0,60
Задишка змішаного типу	90,6	–	90,1	8,00±0,56
Вологі хрипи, крепітація	43,8	5,14±1,37	49,4	7,91±0,61
Ослаблення звуку	100	–	90,1	8,96±0,52
Притуплення перкуторного звуку	93,7	–	100	8,52±0,53
Збільшення печінки	9,4	–	1,3	–

пізно надходили до стаціонара – на (4,34±0,78) добу захворювання.

2. Затримці звернення по медичну допомогу та госпіталізації сприяв поступовий початок захворювання з помірно інтоксикацією і гарячкою та незначне ураження верхніх дихальних шляхів.

### Література

1. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin A (H1N1) influenza virus circulating in humans / R.J. Garten, C.T. Davis, C.A. Russell et al. // *Science*. – 2009. – V. 325. – P. 197–201.
2. *Гриневиц О.Й.* Грип H1N1: уроки пандемії / О.Й. Гриневиц, І.Г. Маркович // *Укр. мед. часопис*. – 2010. – № 5. – С. 28–32.
3. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A/H1N1 in Mexico / R. Perez-Padilla, D. de la Rosa-Zamboni, S. Ponce de Leon et al. // *New Engl. J. Medicine*. – 2009. – V. 361. – P. 680–689.
4. Особливості перебігу грипу в Івано-Франківській області / Б.М. Дикий, Т.О. Нікіфорова, Г.Б. Матейко, Р.С. Остяк // *Інфекційні хвороби*. – 2009. – № 4. – С. 37–42.
5. Особливості перебігу та лікування вірусно-бактеріальних пневмоній в умовах епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу / М.І. Швед, А.О. Боб, Л.П. Боднар та ін. // *Інфекційні хвороби*. – 2009. – № 4. – С. 60–63.
6. *Кондратьєв В.О.* Вікові та статеві особливості перебігу негоспітальних пневмоній / В.О. Кондратьєв, О.В. Єгоренко, Л.Г. Мошик // *Мед. перспективи*. – 2008. – № 4. – С. 44–48.
7. *Козько В.Н.* Аналіз факторів, предрасполагаючих к розвитку пневмоній при острих респіраторних вірусних захворюваннях / В.Н. Козько, Н.А. Екімова, Д.В. Кацапов // *Експерим. і клін. медицина*. – 1999. – № 2. – С. 125–127.
8. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» № 128 від 19.03.2007.
9. Частота виявлення вірусів, вірусно-бактеріальних асоціацій в осіб молодого віку, хворих на гостру пневмонію / Г.І. Граділь, В.М. Козько, Л.О. Панченко та ін. // *Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вікові особливості інфекційних хвороб»*. – Тернопіль–Київ, 1998. – С. 33.
10. Клініко-імунологічні особливості перебігу вірусно-бактерійних пневмоній в умовах пандемій грипу А/H1N1 (Каліфорнія) / І.Я. Господарський, О.І. Яшан, В.О. Панічев та ін. // *Інфекційні хвороби*. – 2009. – № 4. – С. 64–67.
11. Патоморфологія грипу А/H1N1 2009 року в Тернопільській області / Я.Я. Боднар, Т.В. Дацко, В.Д. Волошин та ін. // *Інфекційні хвороби*. – 2009. – № 4. – С. 42–44.
12. Про внесення змін до наказу МОЗ від 20.05.2009 №189-Адм «Про затвердження «Протоколу діагностики та лікування нового грипу А/H1N1 (Каліфорнія) у дорослих» МОЗ України. Наказ № 832 від 13.11.2009 р., м. Київ.

**В.Н. Козько, Д.В. Кацапов, А.В. Бондаренко, С.А. Собко, Л.В. Завгородня**

### АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Исследованы клинические и лабораторные особенности пневмонии, которая осложняла грипп и ОРВИ, в текущем эпидемическом сезоне в сравнении с данными исследований больных с аналогичной патологией в течение 1998–2000 гг. Установлено, что в текущем сезоне начало заболевания было преимущественно постепенным, с последующим развитием пневмонии с окончательными интерстициальными изменениями.

**Ключевые слова:** грипп, острые респираторные вирусные инфекции, пневмония.

**V.M. Kozko, D.V. Katsapov, A.V. Bondarenko, S.J. Sobko, L.V. Zavgordnya**

### ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES OF VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIAS IN KHARKOV REGION

The clinical and laboratory peculiarities of pneumonia which complicated a flu and ARVI in a current epidemic season in comparing to information of researches of patients with analogical pathology during 1998–2000 are probed. It is set that in a current season, beginning of disease was mainly gradual, with subsequent development of pneumonia with final interstitial changes.

**Key words:** influenza, acute respiratory viral infections, pneumonia.

Поступила 30.06.10

## ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.899.2-053.2/.5+159.922.73

*Н.Г. Міхановська, Т.М. Суліма*

## ФАКТОРНА МОДЕЛЬ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗ ФОРМУВАННЯ ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ МОЗКУ

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків*

Наведено факторну модель діагностики і прогноз розвитку психопатології у дітей раннього віку із перинатальним ураженням мозку. Проаналізовано біологічні і соціально-психологічні фактори в сімейному контексті, якість і типи прихильності в діаді «мати-дитина».

**Ключові слова:** діти з перинатальним ураженням нервової системи, факторна модель, біологічні і соціально-психологічні чинники, діада «мати-дитина», психологічні особливості матерів.

Психічне здоров'я дитячого населення в Україні викликає занепокоєння. За даними медичної статистики, сьогодні в Україні близько 4,7 % (220890) дітей віком 0–17 років є споживачами психіатричної допомоги. Психічні розлади у дітей складають 34,5 % усієї психічної захворюваності. На дитячий вік припадає 8,8 % інвалідності, тобто близько 24 000 дітей мають статус інваліда внаслідок психічного захворювання; кожний рік 2,5 тис. дітей визнаються інвалідами вперше [1].

На державному рівні декларується необхідність ранньої діагностики і терапії психічних порушень, які в більшості маніфестують у дитячому віці, але вперше діагностуються в зрілі роки [1]. Рання діагностика і рання допомога в значному числі випадків визначають прогноз перебігу психічного захворювання та його соціальні наслідки [1, 2].

Вивчення ранніх етапів розвитку дитини, відхилень від нормативних показників, етіологічних (біологічних і соціально-психологічних) факторів, що впливають на якість постнатального онтогенезу і патогенетичні механізми, які обумовлюють викривлення формування психіки у ранньому віці, почалося в ХХ ст. і останніми роками набуває все більшої актуальності.

Розуміння детермінуючої ролі матері у формуванні безпечного і водночас розвиваючого простору для дитини, її емоційно-психологічні риси стають вагомим внеском у формування прихильності і впливають на якість взаємодії з дитиною [3–6].

Метою даної роботи було визначення патогенетичних механізмів формування факторної моделі діагностики і прогноз формування психопатологічних розладів у дітей раннього віку із перинатальним ураженням мозку.

**Матеріал і методи.** Досліджено 132 дитини з перинатальним ураженням нервової системи у віці від півтора до трьох років, батьки яких звернулися по допомогу у зв'язку із емоційно-афективними, дизрегуляторними, соціально-поведінковими порушеннями у дітей. Усі діти були розподілені на дві групи в залежності від тяжкості проявів моторних порушень: 1-ша – 78 дітей із незначними руховими розладами, моторною невправністю; 2-га – 54 дитини з вираженими моторними обмеженнями, що проявлялися у неспроможності до самостійної ходи і підтримування балансу тіла.

Використано системний підхід, який включав факторний аналіз вихідних даних і виділення низки асоційованих між собою

© Н.Г. Міхановська, Т.М. Суліма.

змінних, які відбивали структуру диференційованих клінічних варіантів психопатологічних розладів у досліджуваних дітей [7]. Результати аналізу у вигляді математичної моделі наведені в табл. 1.

**Результати та їх обговорення.** При визначенні особливостей формування психопатологічних розладів у дітей півтора – трьох років життя з перинатальним ураженням нервової системи виділено шість

*Таблиця 1. Факторна модель психопатологічних розладів у дітей 1,5–3 років життя з перинатальним ураженням нервової системи (n=132)*

Фактор	Інформативність фактора, %	Ознаки, що входять до складу фактора	Факторне навантаження
1 (F1)	28,12	Порушення термінів формування мотиваційних систем розвитку	0,89
		Затримка формування перших організаторів психіки	0,89
		Мовні розлади	0,79
		Аутостимуляції	0,75
		Виражений неврологічний дефіцит	0,79
		Значна обмеженість здатності до зосередження	0,73
2 (F2)	19,03	Якісний десинхроноз формування перших організаторів психіки	0,79
		Зовнішньоагресивна поведінка	0,73
		Розлади засинання	0,82
		Патологічні звичайні дії	0,73
		Лабільність настрою протягом дня	0,73
3 (F3)	13,86	Дефіцит уваги (здатність зосередження виключно із зовнішньою мотивацією)	0,79
		Дисомнічні розлади	0,80
		Незначний неврологічний дефіцит	0,73
		Харчова вибірковість	0,71
4 (F4)	9,79	Розлади саморегуляції	0,85
		Порушення харчової поведінки	0,75
5 (F5)	7,88	Загальнонегативна модальність настрою	0,79
		Апатичність	0,79
		Неадекватність афекту	0,71
6 (F6)	6,47	Недиференційованість емоційного відгуку	0,81
		Труднощі пристосування до навколишніх змін	0,74

Для формування факторної моделі бралися до уваги якість і темпи формування перших організаторів психіки і мотиваційних систем розвитку дітей на попередньому етапі постнатального онтогенезу, ознаки розладів регуляції фізіологічних процесів сну/неспанья і харчування, особливості емоційно-афективних порушень і поведінки, якості дитячо-материнської взаємодії та типів прихильності, емоційні девіації матерів досліджуваних дітей і варіанти порушеної материнської поведінки, вираженість неврологічного дефіциту і соматичного стану дітей.

факторів, структура яких відбиває діагностично значущі ознаки (табл. 1).

Як видно із даних табл. 1, ознаки, що входять до складу факторів 1, 4, 5 та 6 (F1, F4, F5 та F6), зумовлюють специфіку психопатологічних розладів у дітей із тяжким неврологічним дефіцитом і приймають участь у формуванні тривожно-апатичного та емоційно-недиференційованого клінічних варіантів, що складають симптоматику психопатологічних розладів значного ступеня вираженості, пов'язаних із тяжкими неврологічними (руховими) порушеннями.

Фактор 1 (F1) складається із шести змінних і ілюструє першочергову значущість у формуванні психопатології досліджуваних дітей показників розвитку основних психічних функцій, пріоритетність біологічного підґрунтя. Наявність в цьому факторі ауто-стимуляцій, які блокують повільну мотивацію до подальшого розвитку через здатність до зосередження і утримання уваги, може означати залучення механізмів компенсації сенсомоторних порушень.

Фактор 4 (F4) складається із комбінації ознак розладів саморегуляції і порушення харчової поведінки. Вони конгруентно доповнюють змінні F1 щодо важкого рівня психічних порушень розладів харчування, які обумовлюються дефіцитарністю в його реалізації рухового компоненту, поєднаного із механізмами недостатності саморегуляції.

Фактор 5 (F5) складається із ознак емоційно-афективних розладів, специфічних для важкого ступеня вираженості психічних порушень у дітей із перинатальним ураженням мозку: загальнонегативної модальності настрою, апатичності з неочікуваністю і неадекватністю афекту.

Фактор 6 (F6) складається із ознак іншого клінічного варіанта психопатологічних розладів у дітей із вираженим неврологічним дефіцитом – недиференційованості емоційного відгуку, що свідчить про значний розлад емоційного оформлення соціальної взаємодії, поєднаного з відсутністю власних механізмів пристосування до навколишніх змін для подальшого розширення ресурсів розвитку.

Отже, складові факторів 1, 4, 5 та 6 із значним рівнем проявів вірогідно асоційовані із значною вираженістю ознак амбівалентної прихильності в діадах «мати–дитина», і, навпаки, незначний рівень проявів асоційованій із невиразними патернами амбівалентної прихильності. Крім того, вони вірогідно ( $p < 0,05$ ) асоційовані із ознаками унікаючої прихильності і не формують асоціацій із патернами надійної прихильності. Складові означених факторів значного ступеня вираженості вірогідно ( $p < 0,05$ ) асоційовані із такими емоційними девіаціями матерів, як пригніченість, депресивність, відчуття провини і образи, що включені до формування порушених форм материнської поведінки у стосунках із дітьми – маніпулятивно-унікаючого, депресивного та змішаного варіантів. Визначені асоціативні зв'язки підтверджують поєдна-

ність і впливовість психопатологічних розладів у дітей на якість прив'язаності і емоційний стан матерів.

Фактори 2 і 3 (F2 і F3) містять клінічні ознаки психічних порушень у дітей з мінімальним неврологічним дефіцитом.

Фактор 2 (F2) складається із таких особливих ознак психічних порушень, як якісний десинхроноз формування перших організаторів психіки при збереженні вікових темпів їх формування, що сполучається із зовнішньоагресивною поведінкою при ініціюванні інтеракцій з дитиною і свідчить про викривлення емоційно-афективного відгуку в умовах, що потребують зосередження і злагоженості когнітивних і емоційно-афективних складових взаємодії; розладів засинання із патологічними звичайними діями, що демонструє особливості розладів дезінтеграції фізіологічних функцій і механізмів їх компенсації; лабільністю настрою протягом дня, що свідчить про нестійкість механізмів злагоженості емоційно-когнітивних функцій дітей.

Фактор 3 (F3) складається із таких ознак, як дефіцит уваги, коли дитина зосереджується лише в умовах значної зовнішньої мотивації, загальних ознак дисомнічних розладів (фрагментарність сну, потреба в присутності матері при засинанні, тривожний сон), капризування і харчова вибірковість, труднощі у формуванні раціону, що сполучені із мінімальним неврологічним дефіцитом.

Сукупність змінних F2 і F3 створює синхронні асоціації із проявами надійної й амбівалентної прив'язаності і тривожністю матерів. При цьому значний ступінь проявів складових F2 асоціюється із відсутністю ознак унікаючої та дезорганізованої прихильності.

Побудована факторна модель психопатологічних розладів у дітей перших півтора – трьох років життя із перинатальним ураженням мозку відбиває провідні механізми їх формування і є діагностичним алгоритмом для виявлення відхилень психічного розвитку у визначеного контингенту, передбачає урахування темпів і якості формування психічних функцій на попередніх етапах постнатального онтогенезу в поєднанні з виділенням особливостей дитячо-материнської взаємодії, типів прихильності та емоційного стану матерів.

З використанням прогностичної процедури за Вальдом було виділено значущі (прогностичний коефіцієнт більше 0,5) біо-

логічні і соціально-психологічні чинники формування психопатологічних розладів у досліджуваних дітей. Прогностичні чинники та їх коефіцієнти наведено в табл. 2.

Дані табл. 2 ілюструють значущість несприятливих біологічних і соціально-психологічних факторів у формуванні психопатологічних розладів у досліджу-

Таблиця 2. Прогностичні чинники формування психопатологічних розладів у дітей 1,5–3 років життя із перинатальним ураженням мозку (n=132)

Біологічні чинники	Прогностичний коефіцієнт	Соціально-психологічні чинники	Прогностичний коефіцієнт
<i>Фактори акушерського анамнезу і пренатального періоду</i>			
Пізній гестоз	14,31	Відмова від збереження вагітності	13,80
Репродуктивні втрати	13,42	Народження в неповній сім'ї	12,22
Бактеріальні інфекції	12,30	Емоційна напруга перед вагітністю	4,52
Інфекції TORCH-комплексу	10,79	Недостатність сімейної афіліації	3,37
Попередні аборти	4,39	Фізичні покарання в сім'ях матерів	2,63
		Конфліктні стосунки із прародичами	2,30
		Соціально-психологічна напруга матері під час вагітності	-2,04
		Неповна сім'я матері	1,65
		Пригніченість під час вагітності	1,36
		Незапланованість вагітності	0,73
<i>Фактори інтра- і постнатального періоду</i>			
Асфіксія	14,77	Рання післяпологова сепарація	17,70
Порушення гемоліквородинаміки	14,62	Унікаюча прихильність в діаді	16,13
Передчасні пологи	13,62	Маніпулятивно-унікаючий варіант материнської поведінки	15,68
Дихальні розлади	13,22	Штучне годування з народження	13,01
Краніоцервікальна пологова травма	12,30	Депресивний варіант материнської поведінки	12,79
Екстрений кесарев розтин	11,46	Змішаний варіант материнської поведінки	12,55
Безводний період в пологах більше 6 год	11,46	Дезорганізована прихильність в діаді	11,46
Судомний синдром	11,46	Амбівалентна прихильність в діаді	-3,14
Штучне годування з народження	13,01	Материнська тривожність	-1,03
Ішемічна кардіопатія	10,41	Тривожний варіант материнської поведінки	-1,03
Алергічні реакції	10,00	Старші сибси в сім'ї	-0,79
Вроджені вади серця	9,03	Виховання в неповній сім'ї	0,67
Відсутність природного годування до 1 року	8,01		
Кишковий дисбіоз	6,69		
Часті гострі респіраторні захворювання	6,15		
Диспластична кардіопатія	4,95		
Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження мозку	1,70		

ваних дітей віком півтора – трьох років життя. Серед них фактор пізніх гестозів, бактеріальних інфекцій та інфекцій TORCH-комплексу є провідним. Вагомим є внесок ознак недостатності репродуктивної сфери – попередніх репродуктивних втрат і абортів. Поєднаними біологічними і соціально-психологічними прогностично несприятливими факторами вважаються відмова від лікування під час вагітності, рання сепарація дитини від матері, недостатність терміну, відсутність природного годування дитини.

### Література

1. Система надання психіатричної допомоги дітям в Україні: спроба аналізу / Т.С. Яблонська, І.Ф. Марценковський, Н.В. Коваль та ін. // Асоціація психіатрів України, 2010. – 72 с.
2. Особенности качества жизни детей и подростков с психическими и поведенческими расстройствами резидуально-органического церебрального генеза в современных условиях / В.С. Подкорытов, И.Г. Рачкаускаене, Г.С. Рачкаускас и др. // Укр. вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 1 (30), додаток. – С. 37.
3. Ранние отношения и развитие ребенка / Б. Борьесон, С. Бриттен, С. Довбня и др. – СПб.: Питер, 2009. – 160 с.
4. Мухамедрахимов Р.Ж. Взаимодействие и привязанность матерей и младенцев групп риска / Р.Ж. Мухамедрахимов // Вопросы психологии. – 1998. – № 2. – С. 18–33.
5. Шпиц Р.А. Психоанализ раннего детского возраста / Р.А. Шпиц. – М.: ПЕР СЭ; СПб.: Университетская книга, 2001. – 159 с.
6. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2002. – 640 с.
7. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 144 с.

*Н.Г. Михановская, Т.Н. Сулима*

#### ФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗ ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАСТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МОЗГА

Представлены факторная модель диагностики и прогноз развития психопатологии у детей раннего возраста с перинатальным поражением мозга. Проанализированы биологические и социально-психологические факторы в семейном контексте, качество и типы привязанности в диаде «мать–дитя».

**Ключевые слова:** дети с перинатальным поражением нервной системы, факторная модель, биологические и социально-психологические факторы, диада «мать–дитя», психологические особенности матерей.

*N.G. Mikhanovska, T.N. Sulima*

#### FACTOR'S MODEL FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF FORMATION PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN OF EARLY AGE WITH THE BRAIN PERINATAL DAMAGE

The article considers the factor's model and prognosis of psychic disorders in children of early age with the nervous system perinatal damage. There was analyzed the biological and socio-psychological factors in the families context, quality and types of the attachment in the dyad «child–mother».

**Key words:** children with the nervous system perinatal damage, factor's model, biological and socio-psychological factors, dyads «child–mother», mother's psychological features.

Поступила 30.08.10

УДК 616-071+616.89-008+616.89-008.485+615.851

*Ю.М. Бежук, М.І. Винник*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБИСТІСНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І МЕХАНІЗМІВ ВИНИКНЕННЯ СОМАТИЗОВАНОГО РОЗЛАДУ

*Івано-Франківський національний медичний університет*

Особистісна оцінка соматизованих розладів здійснювалася за допомогою Міннесотського багатопрофільного особистісного опитувальника і проводилася шляхом детального аналізу базисних і додаткових шкал 101 пацієнта. Виявлено тенденцію переважання профілів особистості по шизоїдному, іпохондричному, істеричному і імпульсивному типам. Порівняльний аналіз результатів базисних шкал СМІЛ у хворих із соматизованим розладом і контрольної групи показав наявність у них патології характеру. Присутні різноманітні механізми формування хвороби, включаючи конверсію і ресоматизацію.

**Ключові слова:** *соматизований розлад, дослідження особистості, механізми формування хвороби.*

Зарубіжні дослідники частіше описують соматизовані розлади як прояви істерії або синдрому Бріке [1, 2]. Якщо вважати соматизований розлад істеричним розладом, то згідно з психодинамічною теорією основним механізмом розвитку хвороби повинна бути конверсія [3]. W. Stekel як її основний механізм розглядає «витіснення», за допомогою якого психічний конфлікт, або підсвідоме «таємне відчуття провини», реалізується на рівні соматопсихічної сфери [4]. На думку A. Barsky et G. Klerman [5], чіткі уявлення про механізми соматизації відсутні. В даний час разом з конверсійним (психологічним механізмом соматизації) визнана участь і інших механізмів симптомоутворення [6].

Метою даної роботи було дослідити вплив особистості хворих з соматизованими розладами на механізми формування хвороби.

**Матеріал і методи.** Під час аналізу тесту СМІЛ, який є модифікацією тесту MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), у першу чергу досліджували показники базисних шкал, які виявлено за результатами дослідження двох дослідних груп. Наступним етапом дослідження особистості хворих з соматизованим розладом була порівняльна характеристика усереднених значень показників Т-балів по базисних шкалах опитувальника СМІЛ у пацієнтів двох основних і контрольної груп. Детально проаналізовано додаткові шкали стандартизованого багатofакторного особистісного опитувальника СМІЛ.

© Ю.М. Бежук, М.І. Винник.

**Результати та їх обговорення.** У хворих з соматизованим розладом виявлено вірогідне збільшення порівняно зі здоровими особами аналогічного віку показників 1-ї (надконтролю), 3-ї (емотивності), 4-ї (імпульсивності), 6-ї (психастенії) та 8-ї (шизоїдності) шкал Міннесотського багатопрофільного особистісного тесту, але частіше спостерігалось поєднання підвищення показників шкал. За результатами дослідження профілів усі хворі в обох групах розділились на два кластери: невротичного і психотичного нахилу. Решта пацієнтів – невизначеного нахилу профіля. Серед пацієнтів невротичного нахилу в двох групах спостерігалось підвищення показників по двох шкалах: 1-й – надконтролю, або іпохондрії, і 3-й – емотивності. Досліджуючи профілі СМІЛ цих пацієнтів, виділили два типи особистості: іпохондричний, який відповідає підвищенню по шкалі надконтролю, і істеричний, який відповідає підвищенню по емотивній шкалі.

Кількість пацієнтів з профілем СМІЛ, в якому 1-ша шкала переважала над іншими, виявилась наступною: 12 в 1-й групі і 10 в 2-й (табл. 1). Суперечливе поєднання стриманості і дратівливості, що створює змішаний тип реагування, властивий особам з психосоматичною предрисповицією, тобто зі схильністю до трансформації емоційної напруженості у хворобливі реакції всього організму або окремих органів. Більшість хворих з піком по 1-й шкалі (15 із 22) було в

Таблиця 1. Кількісна характеристика типів особистості хворих соматизованим розладом за базовими профілями СМІЛ

Тип особистості	Групи	
	1-ша	2-га
Іпохондричний	12	10
Істеричний	10	8
Психастенічний	4	2
Шизоїдний	8	9
Імпульсивний	7	5
Параноїдний	4	2
Гіпоманіакальний	3	5

структурі «невротичної тріади»: 1-ша, 2-га і 3-тя разом, при якій виявляється механізм захисту за типом «втечі у хворобу», при цьому хвороба (явна або уявна) є ширмою, що маскує прагнення перекласти відповідальність за існуючі проблеми на тих, що оточують, ніби єдиним соціально прийнятним способом виправдання своєї пасивності [7]. Як правило, це особи, які страждали в дитинстві від недоліку емоційного тепла з боку батьків, і лише в періоди, пов'язані з будь-якою хворобою, їх оточували увагою, що сприяло закріпленню механізму захисту від проблем «відходом у хворобу». Ці висновки психодіагностичного дослідження підтверджуються даними анамнезу захворювання, первинного інтерв'ю.

Кількість пацієнтів з профілем СМІЛ з переважаючою 3-ю шкалою (істеричні) виявилась наступною: 10 у 1-й групі і 8 у 2-й. У ситуації стресу особам з високою 3-ю шкалою в профілі властиві виражені вегетативні реакції. Захисні механізми проявляються двоюко: 1) витіснення зі свідомості тієї негативної інформації, яка є конфліктогенною або наносить втрату репутації особистості, суб'єктивному образу власного «Я» [3]; 2) психологічна тривога трансформується на організаційному (біологічному) рівні у функціональні порушення конверсивним шляхом. Ці механізми, доповнюючи один одного, створюють ґрунт для психосоматичних розладів [7]. Трансформація невротичної тривоги у функціональні соматичні розлади певною мірою служить способом завоювання зручної соціальної позиції або відходу від відповідальності [8, 9].

До невротичного нахилу відносились також пробанди із підйомом показників по 7-й шкалі СМІЛ, їх було 4 пацієнти 1-ї і 2 – 2-ї дослідної групи. Високі показники цієї

шкали визначають акцентуацію характеру за тривожно-помисловим типом особи. Важливою характеристикою цього типу є униклива поведінка в ситуаціях, де відбувається загроза нарцисичному балансу. Механізмом, який пояснює виникнення розладів цього типу, є соматизація тривоги.

Серед пацієнтів позитивного, або психотичного, нахилу з соматизованими розладами частіше відмічалось підвищення показників по декількох шкалах одночасно, але найбільше зустрічався підйом по двох: індивідуалістичній і імпульсивній, що відповідало двом типам особистості – шизоїдному і імпульсивному (психопатичному). Частотний розподіл по групах відображають наступні показники: 8 і 7 хворих у 1-й, 9 і 5 – у 2-й клінічних групах.

Аналіз результатів шкал психотичного нахилу показав, що з найбільшою частотою зустрічалось підвищення профілю особистості за шкалою шизоїдності і таких було 17 чоловік. Але часто спостерігалось поєднання з іншими базисними шкалами СМІЛ, які тільки на декілька балів поступалися 9-й шкалі. У 6 хворих підйом 9-ї шкали сполучався із підйомом 1-ї. Люди цього типу зазвичай вважають себе соматично хворими і негативно відносяться до спроби трактувати їх скарги як наслідок ситуативних або емоційних труднощів. Їх поведінка характеризується або напруженістю або активним прагненням до соматичної терапії [7].

Другим по частоті піків у хворих соматизованим розладом психотичного нахилу дослідної групи виявився імпульсивний тип особистості – 12 пацієнтів. Для осіб цього кола характерні нетерплячість, схильність до ризику, нестійкий, часто завищений рівень домагань, який має виражену залежність від тимчасових бажань і зовнішніх впливів, від успіху й невдач. Захисний механізм – витіснення зі свідомості неприємної інформації або такої, що занижує самооцінку особистості. Але у хворих соматизованим розладом, як засвідчують додаткові шкали ММРІ і анамнестичні дані, рівень контролю над ворожістю перевищує загальностатистичний, тому він притримує поведінкові реакції, але створює внутрішньопсихічне протистояння. Даний внутрішній конфлікт перетворюється в психосоматичні реакції. Це припущення підтверджується високими показниками додаткової шкали СМІЛ «контроль над ворожістю» [8, 9]. Число хворих соматизованим розладом із ригідною або параноїдною особистістю – 6.

У цих випадках невідреагована емоція згасає з часом значно повільніше, ніж у більшості індивідуумів, і тривало невгасаючий, «застрягаючий афект» піддається інтенсивній ідеаторній переробці. Це зазвичай відбивається піком профілю на 6-й шкалі [7]. При цьому число неприємних фізичних відчуттів може бути відносно невеликим, але значущість соматичних відчуттів і їх вплив на поведінку високі.

Число хворих соматизованим розладом із найвищим профілем по 8-й шкалі ММРІ: в 1-й дослідній групі – 3 і в 2-й – 5. Але, як показують результати усереднених даних, (табл. 1), багато хворих соматизованим розладом, особливо в 2-й групі, тобто серед студентів ІФНМУ, мають підвищені показники по даній шкалі. Високі показники гіпоманіакального профілю дають підставу думати, що хворі користуються таким психологічним захистом, як заперечення, що значно затруднює стосунки і результатом якого є соматизація емоцій [8, 9].

Порівняльний аналіз типів особистості хворих соматизованим розладом в двох групах, за результатами дослідження ММРІ, показав наступне: в 1-й групі переважали пацієнти з невротичним нахилом, у 2-й – з психотичним. Достовірно в двох групах разом пацієнтів з психотичним нахилом було 53,9 %, з невротичним – 40,4 %. Спостерігається певна тенденція: в обох групах найбільша кількість хворих мали шизоїдний, іпохондричний, істеричний і імпульсивний типи особистості. Чітко виділити один переважаючий особовий тип неможливо. Слід відмітити, що серед пацієнтів з психастеничним (тривожним) типом переважали особи чоловічої статі, з гіпоманіакальним типом – жінки. За даними результатів, що перевищують 70 Т-балів, по інших базисних шкалах гендерних відмінностей не відмічалось.

По шкалах опитувальника СМІЛ найбільш високі середні показники Т-балів відмічені за шкалою індивідуалістичності (80,65), на другому місці – за шкалою імпульсивності (74,16), далі йшла шкала іпохондрії (73,47), потім шкала емоційної лабільності, або істерії (71,23). По інших базисних шкалах середні значення варіювали від 55,78 до 70,67 Т-балів (табл. 2).

Порівняльний аналіз результатів базисних шкал СМІЛ у хворих із соматизованим розладом і осіб контрольної групи показав, що показники, які перевищують 70 Т-балів, достовірно переважали у хворих із сомати-

зованим розладом, що підтверджує дані про наявність у них патології характеру по шизоїдному, іпохондричному, істеричному і імпульсивному типам. Це свідчить про наявність у хворих соматизованим розладом нервово-психічної і соціальної дезадаптації, що відповідає даним [10].

*Таблиця 2. Усереднені значення показників Т-балів по базисних шкалах опитувальника СМІЛ у хворих соматизованим розладом (СР) і осіб контрольної групи*

Шкала	Групи	
	хворі СР	контрольна
Іпохондрії (Hs)	73,47	63,1
Депресії (D)	55,78	58,1
Істерії (Hy)	71,23	56,8
Психопатії (Pd)	74,16	47,4
Параної (Pa)	70,43	49,6
Психастенії (Pt)	67,27	58,1
Шизоїдності (Se)	80,65	61,8
Гіпоманії (Ma)	70,67	62,9

Наступним кроком дослідження особистості хворих на соматизований розлад був детальний аналіз додаткових шкал стандартизованого багатофакторного особистісного опитувальника СМІЛ. Дослідження цих шкал є інформативним як доповнення до профілю особистості, так і в плані виділення окремих характерологічних особливостей. Аналіз результатів додаткових шкал СМІЛ показав, що у хворих соматизованим розладом з найбільшою частотою зустрічалися піки за шкалою «передіпохондричний стан» (97 %), на другому місці – за шкалою «есканизму» (94 %), на третьому – за шкалою «контроль надворожості» (89 %), далі йшла шкала «низька адаптивність» (87 %). Виходячи з того, що багато авторів відносять соматизований розлад до істерії і вказують на істеричні риси характеру [1, 2], ми звернули особливу увагу на шкали: істерія чиста, витіснення тривоги, прихована істерія, конверсійна реакція. Високі показники даних шкал переважали у хворих із емотивним і частково імпульсивним профілем базисних шкал СМІЛ, тобто у третини пацієнтів.

#### **Висновки**

1. Чітко виділити один переважаючий особовий тип неможливо, але є певна тенденція: в обох групах найбільша кількість хворих мали шизоїдний, іпохондричний, істеричний і імпульсивний типи особистості.

2. Психотичний нахил профілів, який переважає в другій дослідній групі, підтверджує концепцію, що соматизовані реакції формуються ще в довербальний період розвитку психіки за допомогою ресоматизації.

3. За результатами додаткових шкал СМІЛ у хворих соматизованим розладом з найбільшою частотою зустрічалися піки за шкалами есканізму, низької адаптивності і контролю ворожості, що вказує на уникан-

ня розв'язування конфліктних ситуацій і придушення агресивних, ворожих емоцій, які піддаються процесу соматизації, що порушує соціалізацію пацієнтів.

4. Істеричні конверсивні механізми обробки тривоги присутні при соматизованому розладі, але тільки у третини пацієнтів.

5. Порівняльний аналіз піків базисних шкал СМІЛ у хворих із соматизованим розладом і контрольної групи підтвердив наявність у них патології характеру.

### Література

1. Symptom patterns and causes of somatization in men / C.R. Cloninger, A.-L. von Knorring, S. Sigvardsson, M. Bohman // *Genetic Epidemiol.* – 1986. – V. 3. – P. 171–185.
2. Merskey H. Pain disorder, hysteria or somatization? / H. Merskey // *Pain Res. Manag.* – 2004 Summer. – V. 9 (2). – P. 67–71.
3. Основы психодинамичной диагностики і психотерапии: посібник для студентів мед. вузів; за ред. М.І. Винника і І.С. Вітенка. – Івано-Франківськ, 2006. – С. 172.
4. *Stekel W. Nervöse Angstzustände und Ihre Behandlung (3 Aufl.)* / W. Stekel. – Berlin-Wien, 1927.
5. Barsky A.J. Overview: hypochondriasis, bodily complaints, and somatic styles / A.J. Barsky, G.L. Klerman // *Am. J. Psychiatry.* – 1983. – V. 140. – P. 273–283.
6. Березанцев А.Ю. Теоретические и практические аспекты соматоформных расстройств и психосоматики (сообщение 1) / А.Ю. Березанцев // *Рос. психiatr. журн.* – 2001. – № 5. – С. 4–10.
7. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМІЛ / Л.Н. Собчик. – СПб.: Речь, 2007. – 172 с.
8. Бежук Ю.М. Психологічний портрет хворих на соматизований розлад / Ю.М. Бежук // *Галицький лікарський вісник.* – 2007. – Т. 1. – С. 5–7.
9. Особенности личностного профиля больных соматизированными расстройствами (по результатам СМІЛ) // Сб. тр. 71-й науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. В 2-х томах. – Курск: КГМУ, 2006. – Т. 2. – С. 110–111.
10. Бежук Ю.М. Характеристики особистості хворих на соматизований розлад / Ю.М. Бежук // *Всеукр. журн. молодих вчених «Хист».* – 2006. – Вип. 8. – С. 24–25.

*Ю.М. Бежук, М.І. Винник*

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И МЕХАНИЗМОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СОМАТИЗИРОВАННОГО РАССТРОЙСТВА

Личностная оценка соматизированных расстройств осуществлялась с помощью ММПИ(СМІЛ) и проводилась путём детального анализа базисных и дополнительных шкал 101 пациента. Обнаружена тенденция преобладания профилей личности по шизоидному, ипохондрическому, истерическому и импульсивному типам. Сравнительный анализ результатов базисных шкал СМІЛ у больных с соматизированным расстройством и контрольной группы показал наличие у них патологии характера. Присутствуют разнообразные механизмы формирования болезни, включая конверсию и ресоматизацию.

**Ключевые слова:** соматизированное расстройство, исследование личности, механизмы формирования болезни.

*Yu.M. Bezhuk, M.I. Vinnik*

### RESEARCH OF PERSONALITY CHARACTERISTIC AND MECHANISMS ORIGIN OF SOMATIZATION DISORDER

The personality estimation of somatization disorders was carried out with the help of MMPI and conducted by the detailed analysis of base and additional scales all 101th the patients selected in research. The tendency of predominance of types of personality is educed on a schyzo, hypochondria hysterical and impulsive type. The comparative analysis of results of base scales of MMPI for patients from somatization disorder and control group showed a presence for them of character pathology. Present various mechanisms of forming of illness, including conversion and resomatized.

**Key words:** somatization disorder, personality research, mechanisms of forming of illness.

*Поступила 08.06.10*

## ХІРУРГІЯ

УДК 616.134/.9-007.271-008.64:616.831-005-036.12]-089

*В.І. Русин, В.В. Корсак, Ю.А. Левчак, А.В. Левицький, М.І. Борсенко*ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ  
СИНДРОМУ ПІДКЛЮЧИЧНО-ХРЕБТОВОГО ОБКРАДАННЯ  
У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ  
МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ*Ужгородський національний університет*

Проаналізовано віддалені результати хірургічного лікування 39 хворих із діагностованим синдромом підключично-хребтового обкрадання головного мозку протягом двох років. Одній групі пацієнтів виконано балонну ангіопластику – стентування підключичної артерії, іншій – відкриті оперативні втручання (транспозиція підключичної артерії в іпсилатеральну загальну сонну артерію і загальноносно-підключичне шунтування). Повний регрес неврологічної симптоматики виявлено у 85,6 % пацієнтів і частковий – у 14,3 % хворих 1-ї групи; у 25,0 % пацієнтів 2-ї групи відмічено повний регрес неврологічних симптомів і у 75,0 % – частковий регрес неврологічного дефіциту. Серед пацієнтів із IV ст. судинно-мозкової недостатності повторних випадків гострого порушення мозкового кровообігу не було. Виділено три стадії перебігу синдрому підключично-хребтового обкрадання: латентна, перехідна та постійна.

**Ключові слова:** синдром підключично-хребтового обкрадання, вертебробазиллярна недостатність, підключична артерія.

Цереброваскулярні захворювання займають одне з перших місць серед причин смертності та інвалідизації. Ураження екстракраніальних артерій у хворих мультифокальним атеросклерозом являються основною причиною розвитку ішемічного інсульту, хоча частота останнього пов'язана також з характером ураження магістральних артерій голови. Світова статистика свідчить, що летальність при ішемічному інсульті сягає 45 %, а з виживших хворих 84–87 % залишаються інвалідами, і тільки 10–13 % повністю одужують. Але навіть серед виживших пацієнтів у 50 % випадків настає повторний інсульт в наступні п'ять років життя.

Порушення кровообігу у вертебробазиллярній системі складають до 30 % усіх порушень мозкового кровообігу і близько 70 % випадків транзиторних ішемічних атак. Летальність від ішемічних інсультів у вертебробазиллярній системі вдвічі перевищує летальність від інсультів у системі сонних

артерій. У зв'язку з цим хірургічні методи лікування та профілактики вертебробазиллярної недостатності мають велике значення і повинні розглядатися як реальна можливість допомоги пацієнтам у випадках безуспішного медикаментозного лікування [1, 2].

Недостатність кровообігу у вертебробазиллярній системі може бути обумовлена не лише перепоною плинності крові в підключичних і хребтових артеріях через їх оклюзійно-стенотичні ураження, але й синдромом підключично-хребтового обкрадання головного мозку (СПХО). Основним механізмом гемодинамічних змін і формування компенсаторних перерозподілів кровоплину є зниження перфузійного тиску в хребтовій артерії на боці ураження [1, 3, 4]. Це призводить до виникнення градієнта гемодинамічного тиску із контралатеральною хребтовою артерією, внаслідок чого з басейну останньої відбувається перерозподіл потоку крові. Часто при оклюзійних ураженнях під-

© В.І. Русин та ін.

ключичних артерій компенсація кровоплину в хребтовій артерії на боці ураження формується внаслідок зміни напрямку кровоплину в основній і задніх мозкових артеріях, що створює феномен вертебробазиллярного обкрадання [3, 5].

Розвиток хірургії СПХО пройшов ряд етапів, протягом яких дискутувалося питання про показання до оперативного втручання в залежності від вираженості або відсутності клінічної симптоматики [2]. В кінці ХХ ст. мультицентричні рандомізовані дослідження, проведені в США та Європі (NASCET, ACAS, ESCT), продемонстрували переваги хірургічного лікування екстракраніальних артерій у асимптомних і симптомних пацієнтів з високим (> 75 %) ступенем стенозу порівняно з консервативним лікуванням. Отже, необхідність оперативного лікування таких пацієнтів величезна.

Більшість ангиохірургів вважають, що наявність синдрому обкрадання, навіть без проявів неврологічної симптоматики, є прямим показанням до проведення оперативної реконструкції, оскільки при фізичному навантаженні на верхню кінцівку важко спрогнозувати момент виникнення симптомів вертебробазиллярної дисциркуляції [3–7].

Метою даного дослідження було вивчити віддалені результати хірургічного лікування СПХО у пацієнтів з хронічними порушеннями мозкового кровообігу, пролікованих в хірургічній клініці Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака.

**Матеріал і методи.** Обстежено 39 пацієнтів, у яких було діагностовано СПХО на ґрунті стенотично-оклюзійного ураження гирла і постгирлового сегмента підключичної артерії. Середній вік пацієнтів складав 64 роки (56–72 роки), з них 33 (84,6 %) чоловіки і 6 (15,4 %) жінок. Досить значна частка пацієнтів (26; 66,7 %) були працездатного віку (51–60 років).

Діагноз верифіковано шляхом рентгеноконтрастної ангиографії (ангиограф «Integris» 2000, Philips), особливості гемодинаміки вивчено за допомогою ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) екстра- та інтракраніальних артерій на апараті «ZONARE» (США) з набором лінійних (5–10 МГц) і конвексних (2–5 МГц) датчиків, ESAOTE MY LAB 50 (Італія) з лінійним трансдюсером 8–12 МГц. Особливості екстра- та інтракраніального кровоплину вивчали у пацієнтів контрольної групи, у яких клінічно і сонографічно не було ознак цереброваскулярної недостатності.

Латентний перебіг СПХО (стеноз підключичної артерії з редукцією діаметра в межах 50–70 %) було виявлено у 15 пацієнтів (38,5 %), перехідний перебіг (стеноз підключичної артерії з редукцією діаметра в межах 71–99 %) – у 17 пацієнтів (43,6 %) та постійний перебіг (оклюзія підключичної артерії) – у 7 пацієнтів (17,9 %). Клінічно СПХО найбільш часто протікав у вигляді вертебробазиллярної недостатності (34 пацієнти), що склало 87,2 %, ішемія верхньої кінцівки зустрічалась у 15 пацієнтів (38,5 % спостережень), безсимптомний перебіг СПХО – у 4 пацієнтів (10,2 %). Серед 15 пацієнтів з ішемією верхньої кінцівки у 6 (15,4 %) мала місце критична ішемія.

Із 39 обстежених пацієнтів з СПХО клінічні симптоми порушення мозкового кровообігу (ПМК) до лікування мали місце у 34 пацієнтів. Так, головні болі спостерігались у 29 хворих (74,3 %), амнезії – у 22 (56,4 %), системні запаморочення – у 23 (59 %), дзвін у вухах – у 18 (46,2 %), минаюча глухота – у 6 (15,4 %), приступи втрати свідомості – у 21 (53,8 %), бульбарні порушення (дизартрія, дисфонія, дисфагія) – у 6 (15,4 %), стовбурово-мозочкові порушення ходи і статика – у 24 (61,5 %), координації рухів – у 11 (28,2 %), порушення зору у вигляді сітки, пелени перед очима – у 10 пацієнтів (25,6 %).

Слід відмітити, що у всіх 39 обстежених пацієнтів з СПХО атеросклеротичне ураження гирла і постгирлового сегмента підключичної артерії мало лівосторонню локалізацію.

Неврологічний статус пацієнтів оцінювали за класифікацією А.В. Покровського (1978, 1979, 2004). Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) не зустрічались у жодного пацієнта, минаючі порушення мозкового кровообігу (МПМК) виявлено у 16 хворих (41 %), хронічна недостатність мозкового кровообігу (ХНМК) – у 18 (46,2 %), наслідки гострого порушення мозкового кровообігу (НГПМК) – у 1 (2,6 %) і безсимптомний перебіг – у 4 хворих (10,2 %). Спостерігалась певна залежність порушень ПМК від стадії СПХО (табл. 1).

МПМК у пацієнтів проходили у вигляді транзиторних ішемічних атак з повним регресом неврологічної симптоматики у перші 24 години.

СПХО мозкового кровообігу був ліквідований шляхом виконання балонної ангиопластики – стентування лівої підключичної артерії у 22 випадках, що склало 56,4 % спостережень (10 стенозів гирла лівої під-

Таблиця 1. *Порушення мозкового кровообігу (ПМК) залежно від стадії синдрому підключично-хребтового обкрадання (СПХО) до лікування*

ПМК	Стадії перебігу СПХО		
	латентна	перехідна	постійна
МПМК	4	8	4
ХНМК	8	8	2
НГПМК	1	–	–
Безсимптомний перебіг	2	1	1
Всього	15 (38,5)	17 (43,6)	7 (17,9)

*Примітка.* В дужках %. Тут і в табл. 2–4.

ключичної артерії з редукцією діаметра в межах 71–99 %, 8 пацієнтів із стенозом гирла лівої підключичної артерії з редукцією діаметра в межах 50–70 % та 4 пацієнти (2 зі стенозом підключичної артерії 50–70 %, 1 – зі стенозом підключичної артерії 71–99 % та 1 пацієнт з оклюзією першого сегмента підключичної артерії) з безсимптомним перебігом СПХО). Сімнадцятьом хворим (43,6 %) виконані відкриті оперативні втручання: транспозиція лівої підключичної артерії в іпсилатеральну загальну сонну артерію (ЗСА) – у 12 пацієнтів (30,8 %), з них 5 пацієнтів з латентним перебігом СПХО, 3 – з перехідним та 4 – з оклюзією гирла підключичної артерії; цервікальні (екстраторакальні) шунтуючі втручання (загальноносно-підключичне шунтування) виконано у 5 пацієнтів, що склало 12,8 % спостережень (2 хворих з постійним перебігом СПХО, 1 – з перехідною стадією та 2 пацієнти з латентним перебігом СПХО).

При виборі хірургічної тактики враховували ступінь порушення мозкового кровообігу та ступінь стенозування підключичної артерії. Кількісний розподіл пацієнтів за цими критеріями відображено в табл. 2.

В післяопераційному періоді всім хворим призначали прямі антикоагулянти (гепарин або фраксипарин) з поступовою відміною препарату та переводом хворих на непрямі антикоагулянти (фенілін або синку-

мар), спазмолітики (папаверин, нікотинова кислота), пентоксифілін, реополіглюкін, антибіотикотерапію.

Віддалені результати хірургічного лікування СПХО були вивчені протягом 27 місяців, середній період спостереження – (23,00 ± 4,47) міс.

Показниками віддалених результатів операційного лікування були динаміка клінічних проявів і летальність. Результати хірургічного лікування оцінювали по трьох шкалах: добрі – відсутність тромбозу реконструйованої артерії, симптомів ішемії верхніх кінцівок, симптомів вертебробазиллярної недостатності, транзиторних ішемічних атак і ГПМК; задовільні – відсутність тромбозу реконструйованої артерії, регрес симптомів ішемії верхніх кінцівок, зменшення симптомів вертебробазиллярної недостатності, відсутність транзиторних ішемічних атак і ГПМК; незадовільні – смерть хворого, наявність рестенозу в стенті, тромбозу підключичної артерії та/або сонно-підключичного шунта, рестенозу/оклюзії підключичної артерії зі стійким неврологічним дефіцитом, повторні ГПМК і МПМК.

Всім пацієнтам рекомендували динамічне спостереження з виконанням дуплекс-сканування магістральних артерій голови і шиї та оцінкою зони реконструкції через 6 міс, 12 міс, а потім щорічно, а також оцінку неврологічного статусу лікарем-невроло-

Таблиця 2. *Види хірургічних втручань залежно від стадії порушення*

Вид втручання	Минаючі ПМК			Хронічна латентний
	латентний	перехідний	постійний	
Балонна ангіопластика – стентування ПкА	3	5	–	4
Транспозиція ПкА в іпсилатеральну ЗСА	–	1	2	5
Загальноносно-підключичне шунтування	1	1	–	1
Всього	4 (10,3)	7 (17,9)	2 (5,1)	10 (25,6)

*Примітка.* ЗСА – загальна сонна артерія.

гом. Якщо симптоми судинно-мозкової недостатності рецидивували або виявлявся стеноз зони реконструкції, а також інших басейнів більше 50 %, пацієнтам рекомендували ангіографічне обстеження.

Одержані цифрові результати дослідження опрацьовані методом статистики з обчисленням достовірності за допомогою F-критерію Фішера.

**Результати та їх обговорення.** Для визначення ефективності хірургічних методів лікування порівнювали ендovasкулярні способи лікування із відкритими оперативними втручаннями на екстракраніальних артеріях (транспозиція підключичної артерії в іпсилатеральну ЗСА, загальносонно-підключичне шунтування). Пацієнтів було поділено на дві групи: в 1-шу групу увійшли пацієнти, яким був застосований метод балонної ангіопластики – стентування підключичної артерії, у 2-гу – хворі з ідентичними за віком і діагнозом даними, яким були виконані відкриті оперативні втручання на екстракраніальних артеріях.

Динаміка неврологічної симптоматики й ішемії верхніх кінцівок серед пацієнтів із МПМК, НГПМК та ХНМК свідчить про високу ефективність хірургічного лікування ішемій головного мозку, викликаних СПХО (табл. 3).

Як видно із даних табл. 3, зменшення неврологічної симптоматики після ендovasкулярного хірургічного лікування відмічено практично у всіх хворих. Повний регрес неврологічних симптомів зареєстровано у 15 хворих (83,3 %), частковий – у 2 (16,7 %). Випадків без позитивних змін неврологічної симптоматики не було (рис. 1).

У 2-й групі хворих після відкритого оперативного втручання повний регрес неврологічної симптоматики через 1 рік відмічено у 4 хворих (28,6 %), частковий регрес – у 10 (71,4 %).

Через 1 рік після операційного втручання відмічається зменшення клінічних про-

явів у хворих як 1-ї, так і 2-ї групи. З високим ступенем достовірності відмічалась позитивна динаміка по таких клінічних симптомах, як амнезія, системні запаморочення, приступи втрати свідомості, зменшення ступеня ішемії верхньої кінцівки, відсутність повторних транзиторних ішемічних атак ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).

Динаміка неврологічного дефіциту вивчалась нами і через 2 роки після виконаного оперативного втручання. Серед пацієнтів 1-ї групи повний регрес неврологічних симптомів відмічено у 6 (85,7 %) прооперованих ендovasкулярним способом, частковий регрес – у 1 (14,3 %), табл. 3. В групі пацієнтів з відкритими оперативними втручаннями повний регрес неврологічної симптоматики встановлено у 3 (25,0 %), частковий регрес – у 9 (75,0 %) осіб (рис. 2).

При порівнянні груп між собою видно, що регрес вертебробазиллярної недостатності та ліквідація симптомів ішемії верхньої кінцівки однакові, за нашими спостереженнями, ступінь достовірності високий ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ).

Вивчали і сонографічну картину екстракраніальних артерій через 1 рік після оперативного втручання. Було виявлено фізіологічний тип кровоплину по хребтовій та підключичній артеріях у 100 % пацієнтів 1-ї групи та у 78,6 % – 2-ї з високим ступенем достовірності (табл. 4). Також серед пацієнтів 2-ї групи виявлено тромбоз шунта у 2 (14,3 %) хворих після загальносонно-підключичного шунтування з безсимптомним варіантом перебігу.

Через 2 роки після лікування у 15 пацієнтів (100 %) 1-ї групи виявлено антеградний (фізіологічний) тип кровоплину та у 9 пацієнтів (75,0 %) 2-ї групи – фізіологічний тип кровоплину з високим ступенем достовірності (рис. 3).

За даними літератури, частота рестенозів/реоклюзій після балонної ангіопластики – стентування підключичної артерії

*мозкового кровообігу (ПМК) та ступеня стенозу підключичної артерії (ПКА)*

недостатність МК		Наслідки гострого ПМК			Безсимптомний перебіг	Всього
перехідний	постійний	латентний	перехідний	постійний		
5	–	1	–	–	4	22 (56,4)
2	1	–	–	1	–	12 (30,8)
–	2	–	–	–	–	5 (12,8)
7 (17,9)	3 (7,7)	1 (2,6)	–	1 (2,6)	4 (10,3)	39 (100)

Таблиця 3. Віддалені результати хірургічного лікування синдрому підключично-хребтового обкрадання через 1 та 2 роки, абс. ч. (%)

Симптоми	1-ша група (n=18)		2-га група (n=14)		p (між групами)
	до лікування	після лікув.	до лікування	після лікув.	
<i>Через 1 рік</i>					
Вертебробазиллярна недостатність	18 (100)	3* (16,7)	14 (100)	10 (71,4)	< 0,01
Головний біль	16 (88,9)	1* (5,5)	12 (85,7)	4* (28,6)	> 0,05
Амнезії	11 (61,1)	0*	9 (64,3)	3 (21,4)	< 0,05
Системні запаморочення	11 (61,1)	0*	8 (57,1)	2 (14,3)	< 0,05
Приступи втрати свідомості	9 (50,0)	1* (5,5)	8 (57,1)	0*	–
Стовбурово-мозочкові порушення ходи та статика	7 (38,9)	1 (5,5)	6 (42,8)	1 (7,1)	> 0,05
Симптоми ішемії верхньої кінцівки	8 (44,4)	0	7 (50,0)	2 (14,3)	< 0,05
Приступи транзиторних ішемічних атак	10 (55,5)	0*	6 (42,8)	0*	–
ГПМК	2 (11,1)	0	1 (7,1)	0*	–
Летальні наслідки	0	0	0	0	–
<i>Через 2 роки</i>					
Вертебробазиллярна недостатність	15 (100)	3* (20,0)	12 (100)	9 (75,0)	< 0,001
Головний біль	13 (86,7)	2* (13,3)	11 (91,6)	4* (33,3)	< 0,05
Амнезії	9 (60,0)	1 (6,7)*	9 (75,0)	2* (16,7)	< 0,05
Системні запаморочення	9 (60,0)	0*	8 (66,7)	2* (16,7)	< 0,01
Приступи втрати свідомості	7 (46,7)	0*	7 (58,3)	0*	–
Стовбурово-мозочкові порушення ходи та статика	4 (26,7)	0	5 (41,7)	1 (8,3)	< 0,05
Симптоми ішемії верхньої кінцівки	6 (40,0)	0	5 (41,7)	2 (16,7)	< 0,05
Приступи транзиторних ішемічних атак	9 (60,0)	0*	7 (58,3)	0	–
ГПМК	0	0	0	0	–
Летальні наслідки	0	0	0	0	–

*Примітка.* \*  $p < 0,001$ ; ступінь достовірності при оцінці регресу клінічних проявів в кожній групі окремо після лікування.

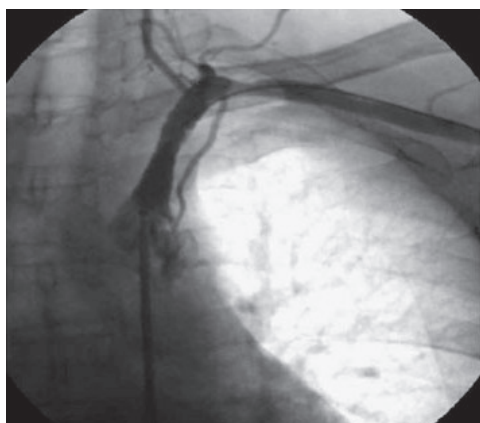


Рис. 1. Рентгеноконтрастна ангіографія хворого С. через 12 місяців після стентування лівої підключичної артерії. Заповнення підключичної артерії та її дистального русла задовільне

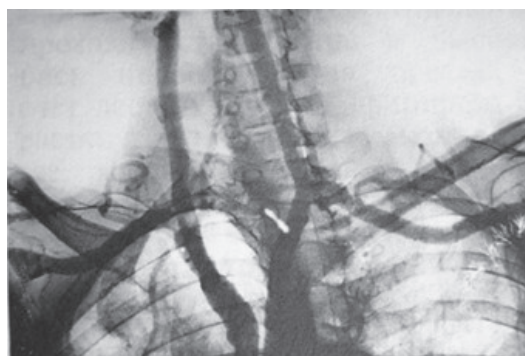


Рис. 2. Рентгеноконтрастна артеріографія хворого Д. через 2 роки після транспозиції підключичної артерії в іпсилатеральну загальну сонну артерію складає 7,3 % [5], у нашому дослідженні рестеноз у стенті виявлено в 6,7 % випадків (гемодинамічно незначущий – 30–35 %).

Таблиця 4. Віддалені результати ультразвукового дуплекс-сканування екстракраніальних судин через 1 та 2 роки після оперативного лікування, абс. ч. (%)

Ознака	Через 1 рік		Через 2 роки	
	1-ша група (n=18)	2-га група (n=14)	1-ша група (n=15)	2-га група (n=12)
Рестеноз в стенті	0	–	1 (6,7)	–
Оклюдія в стенті	0	–	0	–
Фізіологічний тип кровоплину по ХА і ПкА	18 (100)*	11 (78,6)*	15 (100)*	9 (75,0)*
Тромбоз шунта	–	2 (14,3)*	–	2 (16,7)*
Рестеноз ПкА	–	–	–	1 (8,3)*
Оклюдія ПкА	–	–	–	–

Примітки: 1. ХА – хребтова артерія, ПкА – підключична.  
2. \* p<0,01.

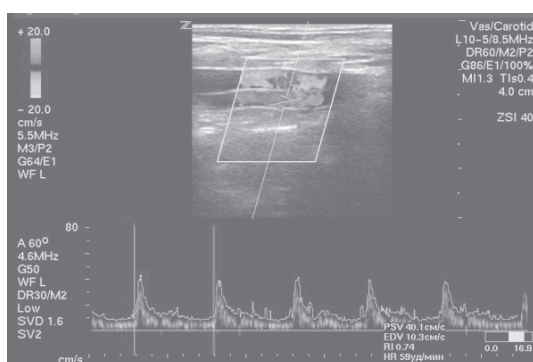


Рис. 3. Ультразвукове дуплекс-сканування хворого К. Антеградний (фізіологічний) кровоплин по лівій хребтовій артерії (сегмент V1) через 2 роки після балонної ангіопластики – стентування лівої підключичної артерії

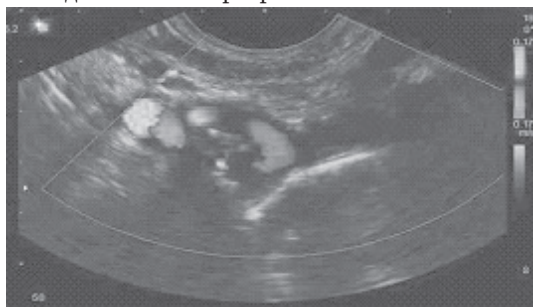


Рис. 4. Ультразвукове дуплекс-сканування хворого С. Функціонуючий сонно-підключичний шунт через 2 роки після оперативного втручання

Серед пацієнтів 2-ї групи виявлено в одному випадку (8,3 %) гемодинамічно незначущий рестеноз підключичної артерії (прохідність артерії збережена в межах 70–75 %) і у двох хворих (16,7 %) тромбоз шунта з безсимптомним варіантом перебігу, у решти пацієнтів прохідність шунта була збережена (рис. 4).

Добрий та задовільний результат у віддаленому післяопераційному періоді спостерігали у 21 пацієнта (95,4 %) 1-ї групи та 13 пацієнтів (76,5 %) 2-ї групи.

### Висновки

1. Хірургічна корекція першого сегмента підключичної артерії є методом профілактики розвитку гострих порушень мозкового кровообігу, знижує вихід на інвалідність і смертність від ішемічних інсультів, достовірно зменшує ступінь хронічної недостатності мозкового кровообігу.

2. Ендоваскулярна корекція синдрому підключично-хребтового обкрадання забезпечує повний регрес неврологічної симптоматики у віддаленому (до двох років) післяопераційному періоді у 85,6 % пацієнтів, частковий регрес – у 14,3 % хворих і при відкритих хірургічних способах лікування відповідно у 25 та 75 % випадків.

### Література

1. Корсак В.В. Діагностика та хірургічне лікування синдромів обкрадування у пацієнтів з хронічним порушенням мозкового кровообігу / В.В. Корсак, М.І. Борсенко // Наук. вісник Ужгородськ. ун-ту, серія «Медицина». – 2009. – Вип. 37. – С. 217–222.
2. Хирургическое лечение синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания / В.Л. Щипакин, С.В. Процкий, А.О. Четкин и др. // Нервные болезни. – 2006. – № 2. – С. 35–39.
3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с окклюзией I сегмента подключичных артерий / П.О. Казанчян, В.А. Попов, Ю.А. Стеняев и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, № 4. – С. 94–102.

4. Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of proximal subclavian artery: Long-term results. / J.P. De Vries, L.C. Jager, J.C. van der Berg et al. // J. Vasc. Surg. – 2005. – V. 41, № 1. – P. 19–23.
5. Хирургическая коррекция синдромов обкрадывания мозгового кровотока при стенозирующих поражениях ветвей дуги аорты / П.В. Галкин, Г.И. Антонов, Г.Е. Митрошин и др. // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 7. – С. 15–21.
6. Nicholson A. Endovascular interventions in the supra-aortic vessels / A. Nicholson // Vascular and endovascular opportunities. – London, 2000. P. – P. 153–168.
7. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries / M. Henry, M. Amor, I. Henry et al. // J. Endovasc. Surg. – 1999. – V. 6, № 1. – P. 33–41.

**В.И. Русин, В.В. Корсак, Ю.А. Левчак, А.В. Левицкий, М.И. Борсенко**

**ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОДКЛЮЧИЧНО-ПОЗВОНОЧНОГО ОБКРАДЫВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Проанализированы отдалённые результаты хирургического лечения 39 больных с синдромом подключично-позвоночного обкрадывания головного мозга на протяжении двух лет. Одной группе пациентов провели баллонную ангиопластику – стентирование подключичной артерии, другой – открытые оперативные вмешательства (транспозиция подключичной артерии в ипсилатеральную общую сонную артерию и общесонно-подключичное шунтирование). Полный регресс неврологической симптоматики выявлен у 85,6 % больных, частичный регресс – у 14,3 % пациентов 1-й группы; у пациентов 2-й группы в 25 % наблюдений отмечен полный регресс неврологических симптомов и у 75 % – частичный регресс неврологического дефицита. Среди пациентов с IV ст. сосудисто-мозговой недостаточности повторных случаев острого нарушения мозгового кровообращения не было. Выделено три стадии синдрома подключично-позвоночного обкрадывания: латентная, переходная и постоянная.

**Ключевые слова:** синдром подключично-позвоночного обкрадывания, вертебробазилярная недостаточность, подключичная артерия.

**V.I. Rusyn, V.V. Korsak, Yu.A. Levchak, A.V. Levitskiy, M.I. Borsenko**

**LONG-TERM RESULTS OF VERTEBROSUBCLAVIAN STEAL SYNDROME TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC DISTURBED CEREBRAL CIRCULATION**

This issue deals with the long-term results of the surgical treatment of 39 cases of vertebrosubclavian steal syndrome during two years. The patients 1st group have been performed balloon angioplasty-stenting subclavian artery, 2nd group have been performed open surgical interventions (subclavian artery transposition in ipsilateral common carotid and common carotid subclavian bypass). Completely regression of the neurologic symptomatology was marked in 85.6 % patients and partial regression – in 14.3 % cases of 1st group; completely regression of the neurologic symptomatology was marked in 25.0 % patients and partial regression – in 75.0 % cases of 2nd group. Among patients with stage IV cerebrovascular insufficiency, no recurrences of acute cerebrovascular disorders were recorded. Three stages of syndrome development are delineated (latent, transitional, constant).

**Key words:** vertebrosubclavian steal syndrome, vertebro-basilar insufficiency, subclavian artery.

*Поступила 09.09.10*

# НЕВІДКЛАДНА І ВІДНОВНА МЕДИЦИНА

УДК 616-018-001.186-037

*Т.Г. Григор'єва, Г.А. Олійник, А.А. Цогоєв, А.І. Галата*

## МЕТОД ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

*Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги  
ім. О.І. Мещанінова*

Розроблений метод оцінки ступеня тяжкості холодової травми з урахуванням ділянок дійсних кріоуражень і ділянок зі спровокованими холодом порушеннями мікроциркуляції з відносною гіпоксією тканин. Використання запропонованих скиць і таблиці дозволяє швидко підрахувати і зафіксувати площу і кордони істинних і відносних ушкоджень, що в подальшому дає змогу спеціалісту оцінити стан постраждалого і визначити тактику лікування.

**Ключові слова:** холодова травма, індекс тяжкості холодової травми, тактика лікування.

Ступенем тяжкості будь-якого патологічного процесу вважають ступінь виразності суб'єктивних і об'єктивних симптомів даного процесу. В практиці термопатології при опіках пропонується велика кількість прогностичних індексів для попередньої оцінки ступеня опікової травми та прогнозування її кінців: правило Ваух (індекс БО), індекс Франка, індекс тяжкості термічної травми (ІТТТ) [1–4].

Однією з причин незадовільних результатів лікування потерпілих від кріоураження є існуюча суб'єктивна оцінка істинної тяжкості отриманого ушкодження. Слід зазначити, що холодова травма має суттєві особливості перебігу. Зовнішня дія холоду, як стресового подразника, уражає організм потерпілих поступово, тривалий час. Загальновідомо, що основні порушення при локальному кріовпливі зумовлені порушеннями мікроциркуляції і гіпоксією тканин в зоні ушкодження [5–8]. Але істинну картину тяжкості стану хворих забезпечує лише об'єктивне визначення межі тканин з реальним порушенням мікроциркуляції.

Комбустіологами запропоновано декілька методів оцінки ступеня тяжкості холодового ушкодження у вигляді індексів [8–10]. Однак вони не в достатній мірі відповідають

потребам практичної медицини, особливо в останні роки, коли у корені змінилися підходи до надання первинної допомоги і лікувальної тактики на ранніх стадіях перебігу холодової травми. Виділяють чотири ступеня тяжкості холодової травми за загальноприйнятими критеріями з урахуванням правила сегментів, де площа ураження визначається в умовних одиницях: до 40 – легка, 41–80 – середньої тяжкості, 81–100 – важка, більше 120 – вкрай важка. Кордони локального холодового ураження в дореактивному періоді визначали умовно, враховуючи об'єктивну оцінку кольору, локальної температури шкіри, тактильної та больової чутливості.

Експериментальні дослідження і клінічні спостереження з використанням модифікованого голкового прийому Більрота, вимірювання підшкірного тиску [11] довели, що зона спровокованих кріовпливом тканин сягає значно проксимальніше кордонів, визначених при об'єктивному огляді. Урахування площі істинного і спровокованого дією низьких температур холодового ураження при локальній і сукупній травмі, за результатами проведених досліджень, дозволило нам запропонувати новий метод оцінки ступеня тяжкості холодового впливу на організм людини. Запропонований метод під-

© Т.Г. Григор'єва та ін.

раховується для кожного потерпілого окремо в дореактивному, ранньому реактивному і реактивному періодах перебігу локального холодового ушкодження. Одиницею виміру обсягу, виразності симптомів для кожного потерпілого були обрані умовні одиниці. Ознакам, що за літературними даними мають найбільшу діагностичну значущість і підкреслюють тяжкість ушкодження, нами надано більшу кількість умовних одиниць.

Об'єм кожного пальця прирівнювали до 1 ум. од., кисть до середини п'ястих кісток і ступня до середини плеснових кісток – 20 ум. од., кисть до променевоzap'ясткового і ступня до гомілковостопного суглоба – 30 ум. од. При ураженнях ділянок ліктьового та колінного суглобів – 10 ум. од., вуха і носу – по 1 ум. од. Для визначення кордонів відносної гіпоксії або спровокованих холодом тканин використовували дані модифікованого голкового прийому Більрота та показники підшкірного тиску. Ураження від променевоzap'ясткового суглоба на верхній кінцівці до середини передпліччя та нижньої кінцівки від гомілковостопного до середньої третини гомілки оцінювали по 10 ум. од., все передпліччя і гомілку – по 20 ум. од., плече – 20 ум. од., стегно – 20 ум. од.

При розповсюджених відмороженнях з ураженням 2, 4, 6 фрагментів кінцівок або при значних по площі локальних ушкодженнях до 10–15 % поверхні тіла проводили додаткові обстеження з метою виявлення симптомів загального переохолодження – вимірювання ректальної температури, температури в зовнішньому слуховому отворі і пахві. При наявності даних за адинамічну стадію загального переохолодження додатково нараховували до 10 ум. од., при ступорозній – 30 ум. од., у судомній – 50 ум. од.

Враховуючи вікові особливості обміну кальцію в організмі людини [12], в залежності від вікової категорії на кожний рік понад 60 років додавали 1 ум. од. При тяжкій супутній патології – цукровий діабет, стани після перенесених інсультів, інфаркту міокарда, важкий перебіг судинних захворювань нижніх кінцівок тощо – додавали по 10 ум. од.

На основі отриманих даних запропоновані спеціальні скиці, за допомогою яких можна швидко визначити площу локального холодового ушкодження і зафіксувати її в історії хвороби. Загальний вигляд пластикової скиці наведено на рис. 1.

Штриховка ділянок з дійсним ураженням квадратами та спровокованих холодом ділянок паралельними лініями допомогало

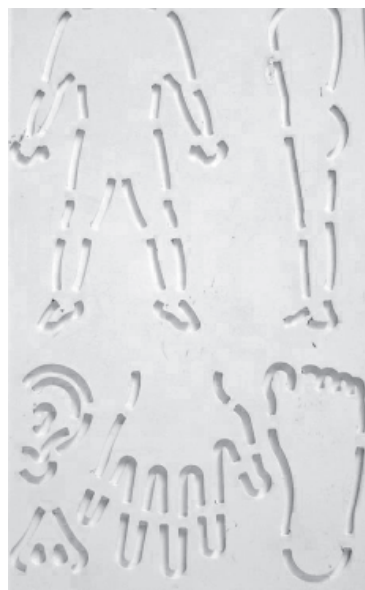


Рис. 1. Загальний вигляд пластикової скиці для фіксації площі локального холодового ушкодження

фіксувати документально для кожного хворого загальну площу холодового ушкодження і оцінювати ступінь тяжкості ураження, що в подальшому зумовлювало вибір тактики консервативної терапії. Загальний вигляд штриховки скиць наведено на рис. 2.

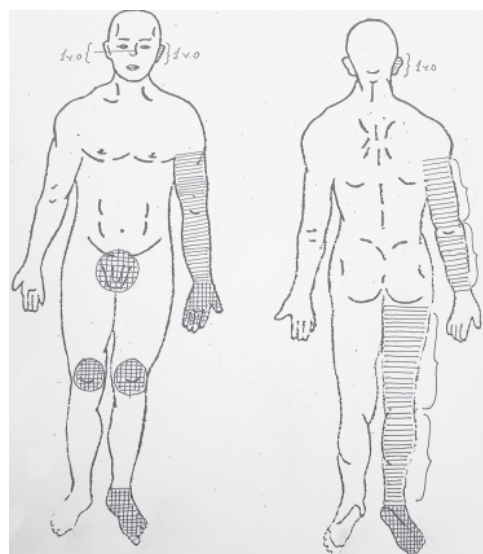


Рис. 2. Штриховка ділянок ушкодження при локальній холодовій травмі

Показники модифікованого індексу тяжкості холодової травми наведені в таблиці.

Після об'єктивного огляду і визначення показників підшкірного тиску в зонах ураження і сумісних ділянках оцінювали суму всіх наявних одиниць для кожного пацієнта

## Модифікований індекс тяжкості холодової травми

Показник	Оцінки ураження, ум. од.	
	дійсного	спровокованого
Один палець (кисть, ступня)	1	–
Кисть до середини п'ясних кісток	20	5
Ступня до середини плеснових кісток	20	5
Кисть до променевоzap'ясткового суглоба	30	10
Ступня до гомілковостопного суглоба	30	10
Передпліччя до ліктьового суглоба	50	20
Гомілка до колінного суглоба	50	20
Плече до плечового суглоба	50	20
Стегно до кульшового суглоба	50	20
Вушна раковина	1	–
Ніс	1	–
Ділянки колінних суглобів	10	–
Ділянки ліктьових суглобів	10	–
Наявність загального переохолодження:		
I стадії	+10	–
II стадії	+20	–
III стадії	+30	–
На кожний рік віку більше 60 років	+1	–
Супутні важкі захворювання	+10	–

окремо. На підставі розрахунків усіх можливих комбінацій критеріїв з урахуванням таких у хворих, що були під нашим спостереженням, виділили межі коливання сумарних умовних одиниць, які характеризують тяжкість холодового шоку.

• **Легкий холодовий шок** – ІТХТ від 10 до 50 ум. од. Тактика лікування включає використання термоізолюючих пов'язок (пакетів) [13], спазмолітиків (НО-ШПА, папаверін), антикоагулянтів (аспірин, кардіомагніл), знеболюючих (анальгін, кетанов, кетанал), опромінювання апаратом Коробова–Козьявкіна «Барва-ФК/200» [14].

• **Середньої тяжкості холодовий шок** – ІТХТ від 51 до 80 ум. од. Тактика лікування полягає у використанні термоізолюючих пакетів, інфузії судинних препаратів (пентоксифілін, трентал, нікотинова кислота), дезінтоксикаційної терапії сольовими розчинами і колоїдами, профілактиці ацидозу, використанні парентеральних антикоагулянтів (гепарин, фраксипарин, клексан), серцево-судинних препаратів, дихальних аналептиків, знеболюючих, опромінювання апаратом Коробова–Козьявкіна «Барва-ФК/200».

• **Важкий холодовий шок** – ІТХТ від 81 до 120 ум. од. Тактика консервативного лікування спрямована на використання термоізолюючих пакетів, підсилення дезінтоксикаційної терапії (збільшення об'єму інфузій підігрітими розчинами, перераховани-

ми вище), інфузії перфторану, профілактика ацидозу, використання парентеральних антикоагулянтів (гепарин, фраксипарин, клексан), серцево-судинних препаратів, дихальних аналептиків, знеболюючих, опромінювання апаратом Коробова–Козьявкіна «Барва-ФК/200». При виявленні у постраждалого ознак загального переохолодження виконується активне зовнішнє зігрівання (електроковдра, інфрачервоне опромінювання, зовнішній тепловий потік тощо). При погіршенні стану постраждалого протягом 1 год обов'язкова госпіталізація у відділення реанімації і інтенсивної терапії.

• **Украй важкий холодовий шок** – ІТХТ > 120 ум. од. Постраждалий з даною формою холодового шоку потребують реанімаційних посібників. Лікування даного контингенту хворих необхідно здійснювати в умовах відділення реанімації і інтенсивної терапії.

Спосіб ілюструють наступні приклади.

*Приклад 1.* Пацієнт Н., 23 років, доставлений МШД з дому через 30 хв після одержання травми (дореактивний період). Скаржився на болі розпираючого характеру, парестезії пальців кистів. При об'єктивному огляді шкіра пальців кистів багряного кольору на рівні головок п'ясних кісток – 20 ум. од., набряк помірний – 0 ум. од., больова чутливість на рівні середини п'ясних кісток – 5 ум. од., температура в пахві 36,6 °С – 0 ум. од. ІТХТ = 20 + 10 = 30 ум. од.

Ступінь тяжкості розцінений як легкий, що потребувало використання термоізолюючих пакетів, спазмолітиків, опромінювання апаратом Коробова–Козьявкіна «Барва-ФК/200», судинних препаратів, пероральних антикоагулянтів, знеболюючих. В результаті проведеного лікування через добу даних про формування відморожень не відмічено.

*Приклад 2.* Пацієнт Б., 27 років, звернувся через 8 год після одержання холодової травми (ранній реактивний період) зі скаргами на болі розпираючого характеру, оніміння, головну біль, загальну слабкість, виразний набряк ступнів до середини проекції плеснових кісток – 40 ум. од., нормальні показники підшкірного тиску на рівні середини гомілок – 30 ум. од., температура в пахві 36,6 °С. ІТХТ = 40 + 30 = 70 ум. од. Ступінь тяжкості холодового шоку розцінений як середній, що вимагало використання термоізолюючих пакетів, проведення інфузійно-трансфузійної дезінтоксикаційної терапії з використанням судинних препаратів, спазмолітиків, парентеральних антикоагулянтів, опромінювання апаратом Коробова–Козьявкіна «Барва-ФК/200», серцевих глікозидів, дихальних аналептиків, знеболюючих. Хворий був виписаний зі стаціонара без даних про формування відморожень для амбулаторного нагляду за місцем проживання.

*Приклад 3.* Пацієнт С., 43 років, доставлений МШД з вулиці, без свідомості. При огляді температура в пахві 35,3 °С, у прямій кишці 34,6 °С, ЧСС – 46 в 1 хв., частота дихання – 16 в 1 хв. II стадія загального переохолодження – 30 ум. од. Шкірні покриви

кистів на рівні проекції середини плеснових кісток багряного кольору, рухи в міжфалангових суглобах утруднені – 40 ум. од. Нормальні показники підшкірного тиску на рівні верхньої третини передпліччя – 20 ум. од. ІТХТ = 30 + 40 + 20 = 90 ум. од. Ступінь тяжкості холодового шоку розцінений як важкий, що вимагало використання термоізолюючих пов'язок на ділянки відмороження, опромінювання апаратом Коробова–Козьявкіна «Барва-ФК/200», активного зовнішнього зігрівання, інфузійно-трансфузійної терапії підігрітими розчинами загальним об'ємом до 2000 мл, інфузії перфторану, парентеральних антикоагулянтів, судинної терапії, гормональних препаратів, серцево-судинних препаратів, дихальних аналептиків, антибіотиків, знеболюючих. В результаті проведеного лікування стан хворого поліпшився, він прийшов до тями через 1 год. Через 1 добу сформувалися ділянки відморожень II ст. пальців кистів. Консервативна терапія продовжена. На 10-ту добу виписаний зі стаціонара.

Таким чином, використання запропонованого методу визначення важкості холодової травми дозволяє врахувати загальну і локальну ушкоджуючу дію холоду, об'єктивізувати визначення масиву дійсних кріоуразень і ділянок зі спровокованими холодом порушеннями мікроциркуляції та гіпоксією тканин. Графічна реєстрація масштабів травми й табличний метод діагностики важкості холодового ушкодження забезпечує об'єктивне, індивідуалізоване, динамічне дослідження ушкоджуючої дії холоду на організм постраждалих.

### Література

1. *Вихриев Б.С.* Местные поражения холодом / Б.С. Вихриев, С.Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов. – Л.: Медицина, 1991. – 192 с. – (Б-ка практического врача).
2. *Опікова травма та її наслідки / Г.П. Козинець, С.В. Слесаренко, О.Ю. Сорокіна та ін.* – К., 2008. – С. 216.
3. *Розин А.В.* Лечение ожогов и отморожений / А.В. Розин, А.А. Баткин, Р.Н. Катрушенко. – Л.: Медицина, 1978. – С. 23–44.
4. *Декомпресивні операції у обпечених: метод. рекомендації / Е.Я. Фісталь, О.І. Міліношвілі, В.П. Шано та ін.* – Донецьк, 2003. – 20 с.
5. *Воинов А.И.* Клиническая классификация холодовых травм и прогнозирование глубины поражения тканей в остром периоде / А.И. Воинов // Клиническая хирургия. – 1989. – № 12. – С. 41–43.
6. *Григорьева Т.Г.* Холодовая травма. 1. Патогенез и лечение общего холодового поражения / Т.Г. Григорьева // Междунар. мед. журн. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 66–70.
7. *Григорьева Т.Г.* Холодовая травма. 2. Отморожения / Т.Г. Григорьева // Междунар. мед. журн. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 42–47.
8. *Консервативне та оперативне лікування відморожень / Г.П. Козинець, О.С. Садовий, Ю.М. Васильчук, В.П. Гречанков // Хірургія України.* – 2005. – № 4. – С. 113.
9. *Очирова О.Б.* Оценка тяжести отморожений в дореактивном периоде / О.Б. Очирова, Ю.Д. Доржиев // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 123–124.

10. Рыбдалов Д.Д. Индекс тяжести отморожений / Д.Д. Рыбдалов // Холодовая травма: третья научная конференция: тез. докл. – СПб., 2002. – С. 60–61.

11. Патент на корисну модель 30860. Спосіб визначення площі ураження при локальній холодовій травмі / Олійник Г.А., Григор'єва Т.Г., Новохатній Є.І. № 200713641; заявл. 14.12.07; опубл. 11.03.08. Бюл. № 5.

12. Корж Н.А. Остеоартроз / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, И.А. Зупанец. – Харьков: Золотые страницы, 2007. – 424 с.

13. Воинов А.И. Клиническая классификация холодовых травм и прогнозирование глубины поражения тканей в остром периоде / А.И. Воинов // Клин. хирургия. – 1989. – № 12. – С. 41–43.

14. Олійник Г.А. Нові можливості відновлення кровообігу і мікроциркуляції при локальній холодовій травмі / Г.А. Олійник, А.М. Коробов, Т.Г. Григор'єва, А.А. Цогоев, В.М. Кім, Ю.П. Колісник, А.М. Литовченко // Фотобіологія та фотомедицина. – 2009. – Т. VI. – № 4. – С. 42–47.

**Т.Г. Григор'єва, Г.А. Олійник, А.А. Цогоев, А.И. Галата**

#### **МЕТОД ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ**

Разработан метод оценки степени тяжести холодовой травмы с учётом участков с действительными криоповреждениями и со спровоцированными холодом нарушениями микроциркуляции с относительной гипоксией тканей. Использование предложенных скиц и таблицы позволяет быстро подсчитать и зафиксировать площадь и границы истинных и относительных повреждений, что в дальнейшем даёт возможность специалисту оценить состояние пострадавшего и определить тактику лечения.

**Ключевые слова:** холодовая травма, индекс тяжести холодовой травмы, тактика лечения.

**T.G. Grigoryeva, G.A. Oleynik, A.A. Tsogoev, A.I. Galata**

#### **THE ESTIMATION METHOD OF SEVERITY LEVEL OF COLD INJURY**

The method of severity level of cold injury with real cold and sites with provoked by a cold disturbances of microcirculation with relative hypoxia of tissues is described. Use of offered outlines and the resulted table allows to count up and fix quickly the area and borders of true and relative damages, that in future gives a possibility to the expert to estimate a condition of the patient and to carry out the corresponding conservative treatment.

**Key words:** cold injury, index of severity of cold injury, treatment tactics.

*Поступила 26.08.10*

УДК 617.542-001-005.1-089

*В.Н. Лыхман*

## ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЁЛОЙ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ГРУДИ

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков*

Проведён анализ применения рентгеноэндоваскулярного гемостаза у 31 пострадавшего с тяжёлой закрытой травмой груди и 72 больных с хроническими воспалительными заболеваниями лёгких с признаками внутриплеврального кровотечения. Доказана эффективность эндоваскулярного гемостаза.

**Ключевые слова:** тяжёлая закрытая травма груди, кровотечение, рентгеноэндоваскулярный гемостаз.

Массивные кровотечения при травмах груди возникают в результате повреждения подключичных сосудов, что встречается в 8–12 % случаев, внутренней грудной артерии – в 31–40 %, межрёберных сосудов – в 47–80 % случаев [1–3].

С развитием ангиографии, начиная с 60-х гг., не только началось активное изучение бронхиальных и межрёберных артерий при самых различных заболеваниях лёгких, но и появилась возможность непосредственного воздействия на патологический очаг с лечебной целью. Применение эндоваскулярных технологий, в частности рентгеноэндоваскулярного гемостаза, у больных с лёгочным кровотечением и высоким риском выполнения традиционного хирургического вмешательства позволило значительно сократить сроки лечения таких больных [4–6].

С появлением неионных йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ с хорошей биопереносимостью (омнипак, ультравист и др.), внедрением в медицинскую практику последних разработок в области рентгеновских исследований (дигитальной субтракционной ангиографии, контрастной компьютерной и магнитно-резонансной томографии) открываются новые перспективы дальнейшего развития ангиографической диагностики и при необходимости рентгенохирургического лечения травматических повреждений органов грудной клетки [4–7].

В доступной нам литературе мы не нашли работ, касающихся применения ангиографических катетерных технологий с целью диагностики и лечения травматических повреждений органов грудной клетки, что и явилось одной из задач нашего исследования.

Изучение особенностей бронхиального и системного кровоснабжения лёгких при различных воспалительных и опухолевых заболеваниях, врождённых пороках сердца и аномалиях развития лёгких показало, что кровоснабжение бронхиального дерева, паренхимы лёгких и висцеральной плевры осуществляется основными и добавочными бронхиальными артериями, отходящими от нисходящего отдела грудной аорты [5–8]. Помимо грудной аорты, довольно часто бронхиальные артерии исходят из межрёберных артерий, реже от подключичной, нижней щитовидной, внутренней грудной, диафрагмальной и др. [6–9].

Одной из основных задач на этапе диагностики у пострадавших с тяжёлой закрытой травмой груди, по нашему мнению, является выявление индивидуальных изменений показателей гомеостаза, то есть изменений по отношению к индивидуальной норме пострадавшего. Летальность среди больных, которым произведена радикальная операция в связи с продолжающимся кровотечением, зависит от состояния больного и объёма хирургического вмешательства и составляет, по данным разных авторов,

© *В.Н. Лыхман.*

от 1,4 до 26,0 % [1, 2, 8, 9]. Особенно важна исходная индивидуальная норма у пациентов с нарушением сознания при поступлении в клинику, когда анамнестические сведения выяснить не представляется возможным. Фактор времени и доступность метода диагностики исходных показателей и возможного прогноза течения посттравматического периода выходят в такой ситуации на основное место.

Целью данной работы было изучение возможностей использования эндоваскулярного гемостаза у пострадавших с тяжёлой травмой груди.

**Материал и методы.** Ангиографические исследования с целью установления источника кровотечения после закрытой травмы груди были выполнены у 31 пострадавшего, при лёгочных кровотечениях на фоне хронических воспалительных заболеваний – у 72 больных. Для выявления источника кровотечения выполняли селективную катетеризацию бронхиальных или межрёберных артерий на стороне поражения. Чаще всего использовали катетер типа «Совга», катетер Джадкинса для левой коронарной артерии или специально моделированный красный или зелёный катетер Эдмана размером 7–8 F с внутренним диаметром 1,0–1,2 мм и наружным 2,0–2,4 мм.

**Результаты и их обсуждение.** Катетер моделировали так, чтобы на дистальном конце был изгиб под углом 80–90°. На расстоянии 8–10 см от первого изгиба моделируется второй изгиб под углом 90–100°. Расстояние от кончика катетера до первой кривизны составляет от 1,0–1,5 до 2,0–2,5 см в зависимости от ширины аорты больного. Однако, как показал наш опыт селективной катетеризации бронхиальных артерий у 72 больных с лёгочными кровотечениями, более эффективной является длина от конца катетера до первого изгиба 2,5–3,0 см. Такие катетеры надёжно фиксируются в устьях бронхиальных артерий.

Бедренная артерия катетеризуется по методу Сельдингера. Под контролем монитора катетер проводится до уровня Th<sub>4</sub>–Th<sub>5</sub>, затем вращательными движениями зонда кончик катетера устанавливается в устье бронхиальной или межрёберной артерии на стороне поражения. Для контроля положения катетера в искомом сосуде вводится 0,5–1,0 мл контрастного вещества. Желательно перед ангиографическим исследованием в повреждённую артерию медленно ввести 5–10 мл раствора новокаина. Введе-

ние новокаина угнетает кашлевой рефлекс и снимает неприятные ощущения и развитие спазма в ответ на введение контрастного вещества в просвет артерии. После выполнения проб на устойчивость катетера (форсированный вдох, кашлевой толчок, гидравлический тест) в артерию вводят основную дозу контрастного вещества. В настоящее время для проведения ангиографии чаще всего нами используются йодсодержащие неионные контрастные вещества (омнипак, визипак или ультравист), которые вводятся со скоростью 2–5 мл/с в количестве 8–10 мл. Ангиографическое исследование следует начинать после введения 1,5–2,0 мл контрастного вещества и продолжать в течение 6–7 с.

Диагностическая ангиография позволяет получить дополнительные сведения о структурных изменениях повреждённых артерий (наличие экстравазации контрастного вещества, «культы» или аневризмы сосуда, артериовенозное шунтирование и другие ангиографические признаки).

Ангиография является одним из достоверных методов исследования при диагностике источника кровотечения и нередко служит её заключительным этапом. Ангиографическая семиотика травматических повреждений состоит из прямых и косвенных признаков. Наиболее достоверный прямой признак – экстравазация контрастного вещества в плевральную полость или в лёгочную ткань (рис. 1, а). Другим, более часто встречаемым на бронхиальных ангиограммах прямым признаком лёгочного кровотечения является тромбоз (окклюзия) бронхиальной артерии на уровне сегментарных ветвей (рис. 1, б).

После проведения ангиографического исследования на стороне поражения выполняли временный рентгеноэндоваскулярный гемостаз с целью остановки кровотечения и подготовки больного к последующему, при необходимости, хирургическому лечению. Показанием для эмболизации повреждённой артерии было выявление во время ангиографии прямых или косвенных признаков кровотечения. Для РЭО применяли лизирующие эмболы из гемостатической губки (с целью временного гемостаза и подготовки к традиционному хирургическому вмешательству) или синтетические эмболы из пенополиуретана (с целью окончательного гемостаза) от 1 до 3 мм в диаметре.

У 18 больных с признаками продолжающегося лёгочного и внутриплеврального кровотечения была выполнена ангиография

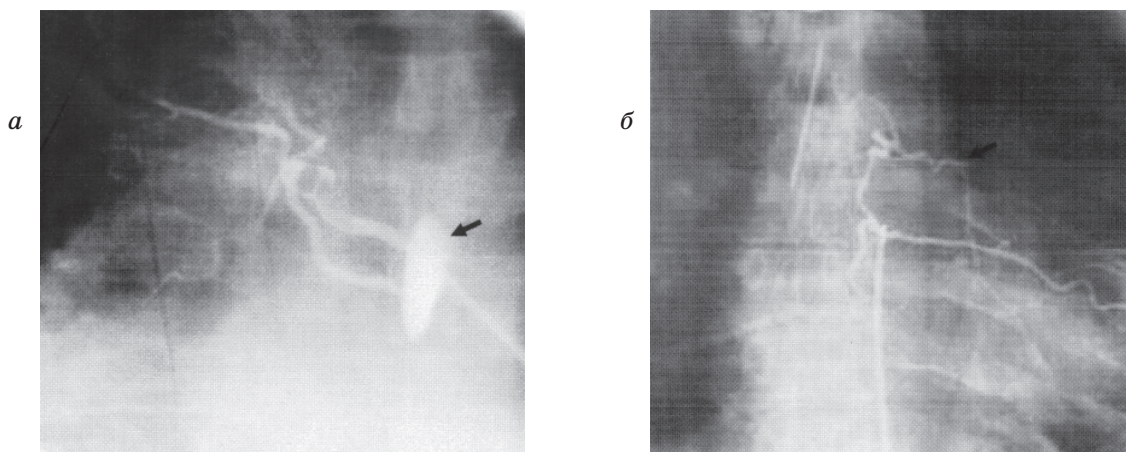


Рис. 1. Артериограммы больных с закрытой травмой грудной клетки: *а* – в бассейне правых бронхиальной и межрёберной артерий (стрелка) определяется экстрavasация контрастного вещества; *б* – в зоне травматического перелома рёбер слева (стрелка) определяется интенсивное артериовенозное шунтирование

в раннем посттравматическом периоде, при которой были выявлены: экстрavasация контрастного вещества – у 8 больных, спазм повреждённой артерии – у 5, ложная посттравматическая аневризма – у 2, артериовенозное шунтирование – у 3 больных.

В отдалённом периоде после травмы у 13 больных с гнойно-воспалительными осложнениями при выявленных клинических признаках лёгочного кровотечения была выполнена ангиография с выявлением во всех случаях экстрavasации контрастного вещества.

Ангиография и эндоваскулярный гемостаз рассматривались нами как способы выявления угрожающих жизни повреждений сосудов грудной клетки и лёгких, предупреждения возможных осложнений при дальнейших лечебных манипуляциях (экстракорпоральная оксигенация), достижения временного либо постоянного гемостаза.

Экстренное оперативное вмешательство как метод радикального патогенетического лечения лёгочного кровотечения может быть осуществлено в случае установления точного топического диагноза. При этом поставленная задача может быть решена посредством радикальной и в то же время оптимальной по объёму операции, что во многом определяет исход. По нашим данным, среди больных, оперированных в экстренном порядке, летальность составила 13,7 %. В плановом порядке оперировано 6 (8,3 %) больных, и среди них летальных исходов не было.

У 51,4 % больных с лёгочным кровотечением хирургический гемостаз в связи с тяжестью общего состояния был невозмо-

жен. После осуществления бронхоскопически временного гемостаза с целью окончательной остановки кровотечения этим больным выполнялись рентгенохирургические вмешательства, которые включали катетеризацию бронхиальной артерии на стороне поражения, ангиографию для определения источника лёгочного кровотечения с последующим выполнением РЭО кровоточащего сосуда. Показанием для эмболизации бронхиальной артерии было выявление во время ангиографии прямых или косвенных признаков кровотечения. У девяти больных РЭО была выполнена на «высоте кровотечения» в связи с неэффективностью консервативного гемостаза. Из них у семи больных при бронхиальной артериографии удалось выявить прямой признак кровотечения – экстрavasацию контрастного вещества в бронх или лёгочную ткань; у двух больных еще один прямой признак – тромбоз (культия) бронхиальной артерии на уровне сегментарных ветвей.

Временный гемостаз предполагался у больных с гнойно-воспалительными осложнениями со стороны лёгких как этап, предшествующий радикальному хирургическому лечению – резекции лёгкого. Данное вмешательство произведено семи больным. У всех больных с односторонней локализацией патологического процесса после РЭО достигнут стойкий гемостатический эффект. У двух больных с двусторонним поражением лёгких в сроки от 2 до 10 дней возник рецидив кровотечения: у одного была произведена повторная РЭО с положительным эффектом, другому выполнена нижнедолевая лобэктомия.

Результаты эндоваскулярного гемостаза при выполнении экстракорпоральной оксигенации позволили значительно расширить показания к её выполнению, так как у семи пострадавших, у которых выполнялись предложенные нами комплексные мероприятия, не развилось кровотечение, а был достигнут положительный эффект со стороны лёгких (рис. 2).

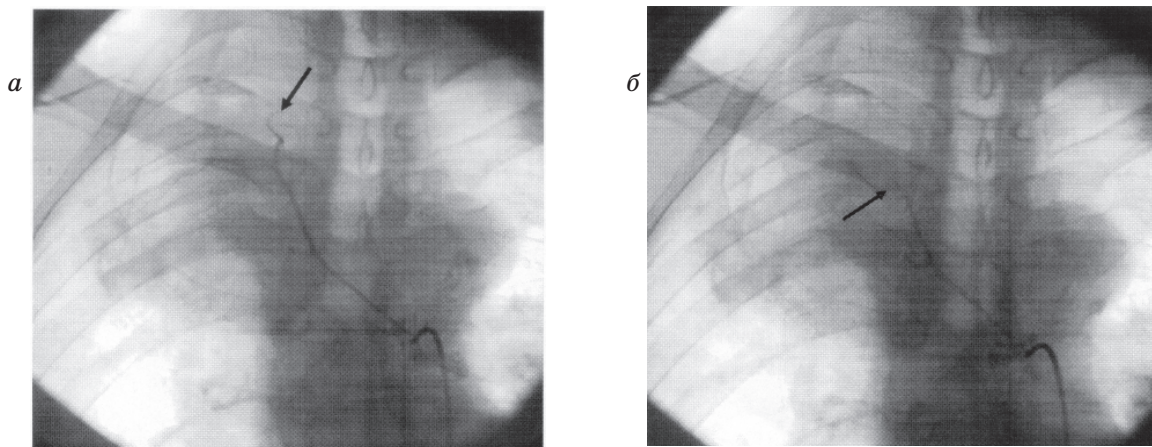


Рис. 2. Артериограмма больных с гнойно-воспалительными посттравматическими осложнениями со стороны лёгких:

а – экставазация в бассейне правой межрёберной артерии; б – после гемостаза – культя артерии

С целью окончательного гемостаза РЭО выполнено 18 пострадавшим, рецидив кровотечения был выявлен в одном случае из межрёберной артерии на 3-и сутки, потребовавший видеоторакоскопии с ревизией и гемостатическими мероприятиями.

#### Выводы

1. Бронхиальная артериография является наиболее достоверным методом обнаружения источника лёгочного кровотечения и нередко заключительным этапом. Для её проведения целесообразно использовать не ионные йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты.

#### Литература

1. *Абакумов М.М.* Оценка объема и степени кровопотери при травме груди и живота / М.М. Абакумов, А.В. Ложкин, В.Б. Хватов // Хирургия. – 2002. – № 11. – С. 4–7.
2. *Вагнер Е.А.* Основные аспекты хирургии травм груди / Е.А. Вагнер, А.П. Кузьмичев, М.И. Перельман // Травма груди, релапаротомия, радионуклидная диагностика в хирургии: сб. научн. тр. – Пермь, 1985. – С. 5–8.
3. *Нечаев Э.А.* Повреждения груди / Э.А. Нечаев, Л.Н. Бисенков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1996. – С. 362–370.
4. *Рабкин И.Х.* Рентгеноэндоваскулярная хирургия / И.Х. Рабкин, А.Л. Матевосов, Л.Н. Готман. – М.: Медицина, 1987. – 416 с.
5. The bronchial arteries: an anatomic study of 150 human cadaver / E. W. Caudwell, R. J. Sickert, R. E. Lininger, B. J. Anson // Surg. Gynec. Obst. – 1948. – V. 86, № 4. – P. 395–412.
6. Therapeutic embolization of the pulmonary artery in pulmonary arteriovenous fistula / B. J. Taylor, E. M. Cocberill, F. Manfredi et al. // Am. J. Med. – 1978. – V. 64. – P. 360–365.

7. Ангиография и эндоваскулярная хирургия при заболеваниях легких / В.И. Шумский, Ю.Ф. Некласов, Е.И. Бобров, Р.А. Заринов. – М.: Можайск-Терра, 1997. – 148 с.

8. *Климанский В.А.* Актуальные вопросы патогенеза и лечения острой кровопотери / В.А. Климанский, А.Н. Сидоренко // Хирургия. – 1987. – № 7. – С. 153–154.

9. Сочетанные повреждения груди, сопровождающиеся шоком (диагностика, хирургическая тактика и лечение) / С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапот, А.Н. Тулупов и др. – СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2006. – 160 с.

*В.М. Лихман*

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВНУТРІШНЬОПЛЕВРАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПОСТРАЖДАЛИХ З ТЯЖКОЮ ЗАКРИТОЮ ТРАВМОЮ ГРУДЕЙ**

Проведено аналіз використання рентгеноендоваскулярного гемостазу у 31 постраждалого з тяжкою закритою травмою грудей та 72 хворих з хронічними запальними захворюваннями легень з ознаками внутрішньоплевральної кровотечі. Доведено ефективність ендоваскулярного гемостазу.

**Ключові слова:** *тяжка закрыта травма грудей, кровотеча, рентгеноендоваскулярний гемостаз.*

*V.N. Lykhtan*

**PREVENTION OF INTRAPLEURAL BLEEDING IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE BLUNT THORACIC TRAUMA**

The analysis of application of roentgenoendovascular hemostasis in 31 patients with severe blunt thoracic trauma and 72 patients with chronic inflammatory diseases of lungs with signs of intrapleural bleeding is presented in the study. Effectiveness of roentgenoendovascular hemostasis is proved.

**Key words:** *severe blunt thoracic trauma, bleeding, roentgenoendovascular hemostasis.*

*Поступила 14.09.10*

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 615.37:616-006

*П.П. Сорочан, И.А. Громакова, Н.Э. Прохач,  
С.В. Шутков, М.О. Иваненко*

ПРИМЕНЕНИЕ ОМЕГА-3-ЖИРНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины»,  
г. Харьков*

Рассмотрены механизмы противоопухолевого действия омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК). Представлены результаты эпидемиологических исследований, посвящённых доказательству связи между потреблением содержащей омега-3-ПНЖК диеты и снижением риска возникновения онкологических заболеваний. Обсуждены результаты терапевтического применения омега-3-ПНЖК у онкологических больных.

**Ключевые слова:** омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, противоопухолевая терапия.

Омега-3-жирные кислоты – длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) с первой двойной связью у 3-го атома углерода от метильного конца цепи. К ним относят  $\alpha$ -линоленовую (АЛК), эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК) кислоты. Омега-3-ПНЖК – незаменимые жирные кислоты, которые организм млекопитающих не может синтезировать в достаточном количестве и должен дополнительно получать с пищей. Избыточные количества омега-6-ПНЖК и высокое соотношение омега-6/омега-3 в современной западной диете вносят вклад в патогенез многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, рак, воспалительные и аутоиммунные заболевания, тогда как омега-3-ПНЖК оказывают превентивное действие.

В данном обзоре освещены последние достижения в изучении молекулярных механизмов противоопухолевого эффекта омега-3-ПНЖК и проанализированы клинические испытания омега-3-ПНЖК, направленные на предотвращение и лечение рака.

Противоопухолевые эффекты омега-3-ПНЖК

К настоящему времени накоплены многочисленные данные о биологических эф-

фектах омега-3-ПНЖК, подавляющих опухолевый рост: это изменения в свойствах опухолевых клеток (пролиферация, инвазия, метастазирование, апоптоз), а также клеток организма (воспаление, иммунный ответ, ангиогенез).

Имеются экспериментальные свидетельства вовлечения омега-3-ПНЖК в регуляцию клеточного цикла опухолевых клеток. Индуцированное ДГК фосфорилирование белков, связанных с регуляцией клеточного цикла, опосредовало блокирование перехода клеток рака грудной железы линии FM3A мышей из поздней G1-фазы в S-фазу клеточного цикла [1]. В клетках линии MDA-MB-231 рака грудной железы человека ДГК и ЭПК вызывали снижение экспрессии циклина A, циклина B1 и циклинзависимой киназы 1, участвующих в регуляции перехода из фазы G2 к митозу [2]. Снижение пролиферации раковых клеток поджелудочной железы линии SW1990 при инкубации с ЭПК и ДГК может быть связано со значительным ингибированием экспрессии мРНК циклина E [3].

Показана роль нарушения кальциевого гомеостаза в подавлении деления опухолевых клеток при действии ЭПК. Вызванное

© П.П. Сорочан и др.

ЭПК частичное истощение внутриклеточных запасов  $Ca^{2+}$  приводит к активации eIF2 $\alpha$ -киназы, ингибированию инициации трансляции и снижению синтеза онкогенов и G1 циклинов [4]. Нарушение кальциевого гомеостаза при действии ЭПК, сопровождавшееся снижением циклина D1 и блокированием перехода из фазы G1 в фазу S клеточного цикла, регистрировали в клетках линии плоскоклеточной карциномы KLN-205 у мышей и клеток линии HL60 лейкемии человека [4, 5].

В экспериментах *in vitro* исследованы молекулярные цепи омега-3-ПНЖК, опосредующие апоптотическую гибель опухолевых клеток. Индуцированная омега-3-ПНЖК гибель клеток линий гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы, колоректального рака сопровождалась одновременным ингибированием ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2) и  $\beta$ -катенина [6–8]. Индукция апоптоза в клетках колоректального рака при действии ДГК и ЭПК опосредовалась подавлением двух ключевых элементов внешнего и внутреннего путей апоптоза – соответственно FLIP и XIAP [9]. Ингибирование роста опухолевых клеток грудной железы у *nude* мышей, получавших рыбий жир, или в культуре клеток рака грудной железы линии MDA-MB-231, по данным [10], опосредовалось генерацией церамида, универсального регулятора апоптоза.

Многочисленные свидетельства приводятся в пользу ключевой роли белков семейства Bcl-2 в индуцированной омега-3-ПНЖК гибели опухолевых клеток. Усиление экспрессии Bad и подавление экспрессии Bcl-2 с последующим освобождением цитохрома C и протеолитической активацией каспазы-3 наблюдали при действии АЛК на клетки рака грудной железы линии MCF-7 [11]. Увеличение белка Bax и усиление апоптоза наблюдали в клетках линии острой миелоидной лейкемии при инкубации этих клеток с ДГК [12]. ДГК увеличивало уровни белка p53, цитохрома C и Bax в клетках рака желудка [13]. В клетках рака грудной железы линии MDA MB-231 ДГК и ЭПК повышали уровни mРНК и белка РТЕН, что приводило к ингибированию фосфорилирования p65 субъединицы ядерного фактора-kB (NF-kB) и последующему подавлению NF-kB-зависимой транскрипции антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL [14].

Растёт число доказательств того, что омега-3-ПНЖК, особенно ДГК, индуцируют апоптоз посредством генерации активных

форм кислорода (АФК). В пользу этого свидетельствуют данные о блокировании антиоксидантами индуцированной омега-3-ПНЖК гибели клеток опухоли [15]. Внутриклеточное накопление АФК приводит к деполяризации митохондриальной мембраны, освобождению цитохрома C, последующей активации каспазного каскада и запрограммированной гибели опухолевых клеток.

Приводятся сведения об индукции омега-3-ПНЖК дифференцировки клеток рака грудной железы [16]. Поскольку терминально дифференцированные клетки не делятся, индукция дифференцировки будет приводить к остановке опухолевого роста.

Ингибирование клеточной пролиферации, индукция апоптоза и дифференцировка опухолевых клеток осуществляются, очевидно, различными сигнальными путями, точные молекулярные механизмы которых не выяснены.

Полагают, что вызванные омега-3-ПНЖК изменения липидного состава плазматических мембран могут влиять на текучесть мембран и пути, посредством которых факторы роста, цитокины и гормоны взаимодействуют со своими рецепторами, а также на результирующую сигнальную передачу через вторичные мессенджеры. Важную роль в передаче сигнала играют липидные рафты, микродомены плазматической мембраны. ЭПК и ДГК изменяют состав липидного рафта в клетках рака молочной железы MDA-MB-231, приводя к длительному фосфорилированию рецептора эпидермального фактора роста и митоген-активированной протеинкиназы p38, что сопровождается снижением опухолевого роста [17].

Омега-3-ПНЖК могут изменять клеточный сигнальный каскад, действуя непосредственно как лиганды ядерных рецепторов. В клетках рака грудной железы и простаты активация пероксисомного пролифератор-активированного рецептора  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) при действии ДГК приводила к повышению экспрессии протеогликана клеточной поверхности, синдекана-1, вовлечённого в индукцию апоптоза опухолевых клеток [18].

Описано влияние омега-3-ПНЖК и на способность опухолевых клеток к метастазированию. В экспериментах *in vitro* показано снижение метастатического потенциала клеток рака грудной железы MDA-MB-231, рака простаты человека (PC-3) и крысы (Mat-LyLu) при действии омега-3-ПНЖК [19, 20]. Применение диеты с 15%-ным

содержанием омега-3-ПНЖК приводило к 3-кратному снижению печёночных метастазов у крыс, в селезёнку которых инъецировали клетки аденокарциномы толстого кишечника [21]. Вместе с тем трансплантация клеток линии мышины Т-лимфомы S11, обладающих высокой метастатической активностью, животным, которые получали рыбий жир, вызывала лимфоматоидную инфильтрацию в селезёнке, сопровождающуюся 8-кратным увеличением её массы, в то время как масса селезёнки изменялась незначительно при трансплантации этих клеток животным, получавшим диету, содержащую кукурузное масло [22]. Авторы заключают, что высокий прометастатический эффект диеты, обогащённой омега-3-ПНЖК, не позволяет сделать обобщение об ингибирующем влиянии омега-3-ПНЖК на рост и прогрессирование опухолей.

Под контролем омега-3-ПНЖК находятся процессы адгезии и ангиогенеза – два первых шага, необходимых для формирования опухоли и метастазирования. ДГК, как показано, может ингибировать адгезию, подавляя Rho ГТФазу, сдерживая реорганизацию цитоскелета [23, 24] и снижая экспрессию белков ICAM-1 и VCAM-1 [25]. Снижение ангиогенеза при действии омега-3-ПНЖК опосредовано подавлением продукции многих важных ангиогенных медиаторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (PDECGF), ЦОГ-2, простагландин E2, оксид азота, NF- $\kappa$ B, матриксные металлопротеиназы и  $\beta$ -катенин [24].

Полагают, что существенную роль в противоопухолевом действии могут играть противовоспалительные эффекты омега-3-ПНЖК. Влияние омега-3-ПНЖК на воспаление исследовано главным образом в аспекте их роли как компонента клеточных мембран и как предшественников эйкозаноидов, участвующих в модуляции воспалительных процессов [26]. Однако открытие вагусного противовоспалительного пути и обнаружение активации омега-3-ПНЖК блуждающего нерва свидетельствует о более сложных эффектах ПНЖК в воспалительных процессах *in vivo* [27].

Многие противоопухолевые эффекты омега-3-ПНЖК могут быть опосредованы эйкозаноидами, продуцируемыми ЦОГ и липоксигеназами (ЛОГ) из омега-3-предшественников. Помимо эйкозаноидов, омега-3-ПНЖК морских продуктов могут так-

же быть метаболизированы в резолвины и протектины [28], обладающие мощным противовоспалительным и иммунорегуляторным действием. Подавление воспаления через резолвины может быть одним из возможных механизмов ингибирования опухолей омега-3-ПНЖК. В дополнение к биологическим эффектам эйкозаноидов и других метаболитов омега-3-ПНЖК, как полагают, проявляют непрямые эффекты, ингибируя биосинтез эйкозаноидов ряда омега-6. Омега-3-ПНЖК могут быть инкорпорированы в клеточные мембраны, что приводит к снижению пула арахидоновой кислоты, доступной для синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов). Омега-3-ПНЖК также конкурируют с омега-6-ПНЖК за десатуразы, элонгазы, ЦОГ и ЛОГ, вследствие чего биосинтез эйкозаноидов ряда омега-6 может быть снижен.

Таким образом, подавление опухолевого роста при участии омега-3-ПНЖК может реализовываться многочисленными механизмами, сведения о которых непрерывно накапливаются как в результате использования новых техник исследования, так и благодаря растущему интересу к нетоксическим альтернативным способам терапии рака.

#### **Ненасыщенные жирные кислоты и риск развития рака**

Многие эпидемиологические исследования предполагают защитный эффект омега-3-ПНЖК в отношении онкологических заболеваний. Шотландские исследователи обнаружили, что дозозависимое снижение риска рака толстого кишечника связано с увеличенным потреблением общего количества омега-3-ПНЖК, а также с потреблением одной только ЭПК или ДГК [29]. Результаты 22-летнего наблюдения позволили заключить, что потребление рыбы и длинноцепочечных омега-3-ПНЖК снижает риск развития колоректального рака [30]. Исследование, проведённое у женщин Кореи, выявило снижение риска развития рака грудной железы при высоком потреблении жирной рыбы [31]. В работах, включавших измерение уровней жирных кислот в крови, выявлена обратная корреляция между уровнем длинноцепочечных омега-3-жирных кислот [32], уровнем ЭПК [33] и риском развития рака простаты. Однако в ряде исследований не обнаружена статистически значимая связь между омега-3-ПНЖК и уменьшением риска развития рака. Не выявлена связь между содержанием общих или индивидуальных омега-3-ПНЖК мор-

ских продуктов в жировой ткани и развитии рака грудной железы у женщин Дании [34]. Эпидемиологические исследования показали увеличение риска возникновения рака простаты у мужчин с высоким потреблением или уровнем АЛК в крови [35].

Причины неоднозначности результатов эпидемиологических исследований, устанавливающих связь между омега-3-ПНЖК и риском возникновения рака, проанализированы в обзоре Verquin et al. [36]. Отсутствие единства в выводах, по мнению авторов, могло быть связано с различиями в количестве и источнике омега-3-ПНЖК, а также зависеть от соотношения омега-6- и омега-3-ПНЖК, типа (АЛК, ЭПК или ДГК) и даже формы омега-3-ПНЖК (триглицерид или эфир). Большинство эпидемиологических исследований опиралось главным образом на данные о потреблении жирных кислот, сообщённые самими опрошенными, или же в их ходе учитывались величины национального потребления, которые не всегда коррелируют с прямыми измерениями содержания жирных кислот в образцах пациентов, что приводило к искажению результатов исследований.

На характер связи между потреблением омега-3-ПНЖК и риском развития рака у человека могут также влиять генетические факторы, такие как полиморфизм генов, участвующих в метаболизме ПНЖК. Возможно также взаимодействие между диетическим потреблением ПНЖК и полиморфизмом генов ЦОГ и ЛОГ в определении риска возникновения рака [37]. Семейства ферментов ЦОГ и ЛОГ могут метаболизировать как омега-3-ПНЖК, так и омега-6-ПНЖК в эйкозаноиды с различными биологическими эффектами, которые могут модифицировать направленность связи между потреблением ПНЖК и риском развития рака.

#### **Клинические испытания**

Эпидемиологические данные, полученные к настоящему времени, а также зарегистрированные в экспериментальных исследованиях противоопухолевые эффекты омега-3-ПНЖК мотивировали разработку и проведение клинических испытаний с использованием рыбьего жира или других источников омега-3-ПНЖК.

Диеты, содержащие омега-3-ПНЖК, использовали у пациентов с высоким риском развития злокачественных новообразований. У женщин с высоким риском развития рака грудной железы показана хорошая переносимость добавок омега-3-ПНЖК (ДГК+ЭПК) в интервале от 0,84 до 7,56 г [38].

Рандомизированное двойное слепое испытание выявило, что введение рыбьего жира в течение 30 дней лицам с высоким риском заболевания раком толстого кишечника уменьшало пролиферацию клеток ректальной слизистой оболочки до уровня, найденного у совокупности лиц с низким риском с сопутствующим увеличением содержания омега-3-ПНЖК и уменьшением содержания арахидоновой кислоты в ректальной слизистой оболочке [39]. При употреблении ЭПК в течение 3 месяцев в дозе 2 г в день у пациентов с колоректальными аденомами в анамнезе отмечали снижение пролиферации клеток крипт и усиление апоптоза нормального эпителия толстого кишечника [40]. В исследовании [41] показано, что обезжиренная, дополненная льняным семенем диета уменьшала уровни PSA и холестерина, а также пролиферацию доброкачественных эпителиальных клеток простаты в биопсийных образцах пациентов.

Исследована способность омега-3-ПНЖК снижать инфекционные осложнения и уменьшать воспаление у прооперированных онкологических пациентов. Применение омега-3-ПНЖК до или после абдоминального хирургического вмешательства по поводу рака уменьшало уровень провоспалительных цитокинов [42, 43] и улучшало функцию печени и поджелудочной железы [44]. У пациентов, получающих парентеральное питание с пищевой добавкой, содержащей глутамин или омега-3-ПНЖК, уровень инфекционных осложнений снижен и иммунная функция улучшена по сравнению с таковой у пациентов, которые получали пищевую добавку без глутамин или омега-3-ПНЖК [45]. У пациентов с раком пищевода, получавших после операции диету с высоким содержанием омега-3-жирных кислот, а также включавшую аргинин и РНК, отмечали увеличение количества Т-клеток, снижение агрегации тромбоцитов, коагуляционной активности и продукции цитокинов. По мнению авторов [46], данная диета может оказывать благоприятный эффект у пациентов с риском развития инфекционных осложнений. Снижение уровня провоспалительных цитокинов и повышение уровня CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов отмечали также у больных с колоректальным раком, получавших после операции содержащую омега-3-ПНЖК диету [47].

В ряде работ приводятся сведения о применении содержащей омега-3-жирные кислоты диеты у пациентов, подвергшихся хи-

мио- и радиотерапии. На фоне диеты с высоким содержанием омега-3-ПНЖК отмечалось снижение токсичности химиотерапевтических препаратов. У пациентов с раком пищевода, получавших диету при проведении химиотерапии, достоверно снижалась частота нейтропений 2-й–4-й степени, диареи 2-й–4-й степени и отмечалась тенденция к снижению частоты стоматитов/фарингитов 2-й–4-й степени [48].

Авторы [49] сообщили, что при диетических добавках ДГК у пациентов с раком грудной железы во время химиотерапии антрациклином отмечены благоприятные эффекты в отношении времени прогрессирования, общего выживания и переносимости лечения, особенно в группе пациентов с высоким поступлением ДГК, которое оценивали по её содержанию в плазме крови. Снижение количества радионекрозов и повышение выживаемости при применении омега-3-ПНЖК и биофлавоноидов отмечено у пациентов, которым проводили стереотаксическую радиотерапию метастазов в мозг [50].

Обнаружение способности ПНЖК увеличивать чувствительность к химиотерапии привело к разработке соединений, содержащих жирную кислоту, конъюгированную с химиотерапевтическими препаратами, такими как паклитаксел и доксорубин. К настоящему времени проведены клинические испытания таксопрексина, конъюгата ДГК и паклитаксела у пациентов с раком толстого кишечника, раком пищевода, немелкоклеточным раком лёгких и меланомой [51–53]. Поскольку многие клетки опухоли активно включают ПНЖК в мембраны, конъюгаты могут увеличить эффективность захвата препарата опухолевыми клетками и улучшить терапевтический результат.

Ряд испытаний направлен на исследование возможности пищевых добавок, содержащих омега-3-ПНЖК, уменьшать связанную с раком потерю массы тела (кахексию) у пациентов с распространёнными формами заболевания.

В систематических обзорах литературы не приводятся доказательства в пользу применения ЭПК и ДГК для лечения связанной с раком кахексии [54, 55]. Вместе с тем некоторые исследователи при использовании

высоких доз диетических добавок регистрировали стабилизацию или увеличение массы тела у онкологических больных [56, 57].

Сообщается также, что благоприятный эффект может оказывать применение омега-3-ПНЖК в комбинации с синтетическими ингибиторами ЦОГ-2. Так, у пациентов с распространённым раком лёгких, получавших в течение 6 недель рыбий жир (2 г трижды в день) и капсулы плацебо (дважды в день) или рыбий жир (2 г трижды в день) и 200 мг целекоксиба (дважды в день), было отмечено увеличение аппетита, уменьшение слабости и снижение уровня С-реактивного белка (СРБ). При этом у пациентов, получавших рыбий жир и целекоксиб, уровень СРБ был ниже, а мышечная сила и масса тела выше, чем у больных, получавших рыбий жир и плацебо [58].

Отмечено положительное действие содержащей ЭПК диеты у детей со злокачественными новообразованиями, получавших интенсивную химиотерапию [59]. В группе, получавшей белок и энергетически обогащённую диету, содержащую ЭПК, отмечали снижение связанной с раком потери массы тела и более высокую частоту ремиссий по сравнению с контролем.

Полагают, что омега-3-ПНЖК могут играть определённую роль в пищевой поддержке больных раком при условии их длительного применения в высоких дозах и отсутствия существенных побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Перспективной для исследований может также являться комбинация омега-3-ПНЖК с другими препаратами.

Таким образом, проведённые исследования не позволяют сделать однозначные выводы о благоприятном эффекте омега-3-ПНЖК в различных клинических ситуациях. Очевидно, клинические испытания, основанные на диетических вмешательствах и нацеленные на предотвращение или лечение рака, должны быть тщательно спроектированы для преодоления несоответствий, связанных с дозой, типом, формой омега-3-ПНЖК. Кроме того, необходимо акцентировать внимание на обеспечение оптимального соотношения уровней омега-3 и омега-6-ПНЖК.

## Литература

1. Docosahexaenoic acid inhibits cancer cell growth via p27Kip1, CDK2, ERK1/ERK2, and retinoblastoma phosphorylation / N.A. Khan, K. Nishimura, V. Aires et al. // *J. Lipid Res.* – 2006. – V. 47, № 10. – P. 2306–2313.

2. CDK1-cyclin B1 mediates the inhibition of proliferation induced by omega-3 fatty acids in MDA-MB-231 breast cancer cells / A. Barascu, P. Besson, O. Le Floch et al. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2006. – V. 38, № 2. – P. 196–208.
3. Modulatory effects of EPA and DHA on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells / W. Zhang, Y. Long, J. Zhang et al. // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2007. – V. 27, № 5. – P. 547–550.
4. Inhibition of translation initiation mediates the anticancer effect of the n-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid / S.S. Palakurthi, R. Flückiger, H. Aktas et al. // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60, № 11. – P. 2919–2925.
5. The antiproliferative effect of EPA in HL60 cells is mediated by alterations in calcium homeostasis / J.E. Slagsvold, C.H. Pettersen, T. Follestad et al. // *Lipids.* – 2009. – V. 44, № 2. – P. 103–113.
6. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit hepatocellular carcinoma cell growth through blocking beta-catenin and cyclooxygenase-2 / K. Lim, C. Han, Y. Dai, et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2009. – V. 8, № 11. – P. 3046–3055.
7. *Calviello G.* N-3 polyunsaturated fatty acids and the prevention of colorectal cancer: molecular mechanisms involved / G. Calviello, S. Serini, E. Piccioni // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – V. 14, № 29. – P. 3059–3069.
8. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids / K. Lim, C. Han, L. Xu et al. // *Cancer Res.* – 2008. – V. 68, № 2. – P. 553–560.
9. Regulation of colorectal cancer cell apoptosis by the n-3 polyunsaturated fatty acids docosahexaenoic and eicosapentaenoic / A. Giros, M. Grzybowski, V.R. Sohn et al. // *Cancer Prev. Res.* – 2009. – V. 2, № 8. – P. 732–742.
10. Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate breast cancer growth through activation of a neutral sphingomyelinase-mediated pathway / M. Wu, K.A. Harvey, N. Ruzmetov et al. // *Int. J. Cancer.* – 2005. – V. 117, № 3. – P. 340–348.
11. Growth-inhibitory and proapoptotic effects of alpha-linolenic acid on estrogen-positive breast cancer cells / J.Y. Kim, H.D. Park, E. Park et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – V. 1171. – P. 190–195.
12. Docosahexaenoic acid induces dose dependent cell death in an early undifferentiated subtype of acute myeloid leukemia cell line / T. Yamagami, C.D. Porada, R.S. Pardini et al. // *Cancer Biol. Ther.* – 2009. – V. 8, № 4. – P. 331–337.
13. *Lee S.E.* Activator protein-1 mediates docosahexaenoic acid-induced apoptosis of human gastric cancer cells / S.E. Lee, J.W. Lim, H. Kim // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – V. 1171. – P. 163–169.
14. Fish oil targets PTEN to regulate NFkappaB for downregulation of anti-apoptotic genes in breast tumor growth / T. Ghosh-Choudhury, C.C. Mandal, K. Woodruff et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – V. 118, № 1. – P. 213–228.
15. *Stoll B.A.* N-3 fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition / B.A. Stoll // *Br. J. Nutr.* – 2002. – V. 87, № 3. – P. 193–198.
16. Induction of mammary differentiation by mammary-derived growth inhibitor-related gene that interacts with an  $\omega$ -3 fatty acid on growth inhibition of breast cancer cells / M. Wang, Y.E. Liu, J. Ni et al. // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60, № 22. – P. 6482–6487.
17. *Schley P.D.* (n-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells / P.D. Schley, D.N. Brindley, C.J. Field // *J. Nutr.* – 2007. – V. 137, № 3. – P. 548–553.
18. *Edwards I.J.* Omega-3 fatty acids and PPARgamma in cancer / I.J. Edwards, J.T. O’Flaherty // *PPAR Res.* – 2008. – V. 2008. – P. 358052.
19. *Altenburg J.D.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids downmodulate CXCR4 expression and function in MDA-MB-231 breast cancer cells / J.D. Altenburg, R.A. Siddiqui // *Mol. Cancer Res.* – 2009. – V. 7, № 7. – P. 1013–1020.
20. Eicosapentaenoic acid inhibits voltage-gated sodium channels and invasiveness in prostate cancer cells / T. Nakajima, N. Kubota, T. Tsutsumi et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – V. 156, № 3. – P. 420–431.
21. Dietary omega-3-polyunsaturated fatty acids prevent the development of metastases of colon carcinoma in rat liver / C.N. Gutt, L. Brinkmann, Mehrabi A. et al. // *Eur. J. Nutr.* – 2007. – V. 46, № 5. – P. 279–285.
22. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids enhance metastatic dissemination of murine T lymphoma cells / A. Mannini, N. Kerstin, L. Calorini et al. // *Br. J. Nutr.* – 2009. – V. 102, № 7. – P. 958–961.
23. *Victory R.* Antiadhesion effects of docosahexaenoic acid on normal human peritoneal and adhesion fibroblasts / R. Victory, G.M. Saed, M.P. Diamond // *Fertil. Steril.* – 2007. – V. 88, № 6. – P. 1657–1662.
24. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential / L. Spencer, C. Mann, M. Metcalfe et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – V. 45, № 12. – P. 2077–2086.

25. Regulation of adhesion molecule expression in human endothelial and smooth muscle cells by omega-3 fatty acids and conjugated linoleic acids: involvement of the transcription factor NF-kappaB? / M. Goua, S. Mulgrew, J. Frank et al. // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2008. – V. 78, № 1. – P. 33–43.
26. *Calder P.C.* n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases / P.C. Calder // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – V. 83, № 6. – P. 1505–1519.
27. *Mravec B.* Does the vagus nerve mediate the effects of polyunsaturated fatty acid treatment on behavioral, neuroendocrine and cytokine changes elicited by exogenous interleukin-1 $\beta$  challenge? / B. Mravec // *J. Neuroimmunol.* – 2007. – V. 185, № 1. – P. 208–210.
28. *Kohli P., Levy B.D.* Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation / P. Kohli, B.D. Levy // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – V. 158, № 4. – P. 960–971.
29. Dietary fatty acids and colorectal cancer: a case-control study / E. Theodoratou, G. McNeill, R. Cetnarskyj et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – V. 166, № 2. – P. 181–195.
30. A 22-year prospective study of fish, n-3 fatty acid intake, and colorectal cancer risk in men / M.N. Hall, J.E. Chavarro, I.M. Lee et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – V. 17, № 5. – P. 1136–1143.
31. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study / J. Kim, S.Y. Lim, A. Shin et al. // *BMC Cancer*. – 2009. – V. 9. – P. 216.
32. A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk / M.J. Chavarro, H. Stampfer, H. Li et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – V. 16, № 7. – P. 1364–1370.
33. The association of plasma fatty acids with prostate cancer risk in Nigerians / F.A. Ukoli, P.N. Akumabor, T.C. Oguike et al. // *Ethn. Dis.* – 2009. – V. 19, № 4. – P. 454–461.
34. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and breast cancer risk: a case-cohort study from Denmark / P.M. Witt, J.H. Christensen, E.B. Schmidt et al. // *Cancer Causes Control*. – 2009. – V. 20, № 9. – P. 1715–1721.
35. *Simon J.A.* The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / J.A. Simon, Y.H. Chen, S. Bent // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – V. 89, № 5. – P. 1558S–1564S.
36. *Berquin I.M.* Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids / I. M. Berquin, I.J. Edwards, Y.Q. Chen // *Cancer Letters*. – 2008. – V. 269, № 2. – P. 363–377.
37. Colorectal adenoma risk is modified by the interplay between polymorphisms in arachidonic acid pathway genes and fish consumption / C.L. Siezen, A.I. van Leeuwen, N.R. Kram et al. // *Carcinogenesis*. – 2005. – V. 26, № 2. – P. 449–457.
38. Omega-3 fatty acid supplements in women at high risk of breast cancer have dose-dependent effects on breast adipose tissue fatty acid composition / L.D. Yee, J.L. Lester, R.M. Cole et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – V. 91, № 5. – P. 1185–1194.
39. n-3 PUFA and alpha-tocopherol control of tumor cell proliferation / G.M. Bartoli, P. Palozza, G. Marra et al. // *Mol. Aspects Med.* – 1993. – V. 14, № 3. – P. 247–252.
40. Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces crypt cell proliferation and increases apoptosis in normal colonic mucosa in subjects with a history of colorectal adenomas / E.D. Courtney, S. Matthews, C. Finlayson et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2007. – V. 22, № 7. – P. 765–776.
41. Pilot study to explore effects of low-fat, flaxseed-supplemented diet on proliferation of benign prostatic epithelium and prostate-specific antigen / W. Demark-Wahnefried, C.N. Robertson, P.J. Walther et al. // *Urology*. – 2004. – V. 63, № 5. – P. 900–904.
42. Influence of preoperative administration of omega-3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer / K. Nakamura, H. Kariyazono, T. Komokata et al. // *Nutrition*. – 2005. – V. 21, № 6. – P. 639–649.
43. The effects of immediate enteral feeding with a formula containing high levels of omega-3 fatty acids in patients after surgery for esophageal cancer / S. Aiko, Y. Yoshizumi, S. Tsuwano et al. // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2005. – V. 29, № 3. – P. 141–147.
44. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients / A.R. Heller, T. Rossel, B. Gottschlich et al. // *Int. J. Cancer*. – 2004. – V. 111, № 4. – P. 611–616.
45. The clinical value of parenteral immunonutrition in surgical patients / S. Klek, J. Kulig, A.M. Szczepanik et al. // *Acta Chir. Belg.* – 2005. – V. 105, № 2. – P. 175–179.
46. Enteral immuno-enhanced diets with arginine are safe and beneficial for patients early after esophageal cancer surgery / S. Aiko, Y. Yoshizumi, T. Ishizuka et al. // *Dis. Esophagus*. – 2008. – V. 21, № 7. – P. 619–627.
47. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients / B. Liang, S. Wang, Y.J. Ye et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – V. 14, № 15. – P. 2434–2439.

48. Omega-3 fatty acid-containing diet (Racol) reduces toxicity of chemoradiation therapy for patients with esophageal cancer / Y. Minami, H. Miyata, Y. Doki et al. // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2008. – V. 35, № 3. – P. 437–440.
49. Improving outcome of hemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial / P. Bougnoux, N. Hajjaji, M.N. Ferrasson et al. // *Br. J. Cancer*. – 2009. – V. 101, № 12. – P. 1978–1985.
50. Increased survival in brain metastatic patients treated with stereotactic radiotherapy, omega three fatty acids and bioflavonoids / A. Gramaglia, G.F. Loi, V. Mongioj, G.F. Baronzio // *Anticancer Res*. – 1999. – V. 19, № 6C. – P. 5583–5586.
51. Phase 1 and pharmacokinetic study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel, Taxoprexin, in resistant solid tumor malignancies / P.M. Fracasso, J. Picus, J.D. Wildi et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol*. – 2009. – V. 63, № 3. – P. 451–458.
52. DHA-paclitaxel (Taxoprexin) as first-line treatment in patients with stage IIIB or IV non-small cell lung cancer: report of a phase II open-label multicenter trial / M. Payne, P. Ellis, D. Dunlop et al. // *J. Thorac. Oncol*. – 2006. – V. 1, № 9. – P. 984–990.
53. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates / S. Jaracz, J. Chen, L.V. Kuznetsova, I. Ojima // *Bioorg. Med. Chem*. – 2005. – V. 13, № 17. – P. 5043–5054.
54. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia / A. Dewey, C. Baughan, T. Dean et al. // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2007. – № CD004597.
55. *Mazzotta P.* Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated Fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life / P. Mazzotta, C.M. Jeney // *J. Pain Symptom Manage*. – 2009. – V. 37, № 6. – P. 1069–1077.
56. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia / C.P. Burns, S. Halabi, G. Clamon et al. // *Cancer*. – 2004. – V. 101, № 2. – P. 370–378.
57. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial / K.C. Fearon, M.F. Von Meyenfeldt, A.G. Moses et al. // *Gut*. – 2003. – V. 52, № 10. – P. 1479–1486.
58. *Cerchiatti L.C.* Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer / L.C. Cerchiatti, A.H. Navigante, M.A. Castro // *Nutr. Cancer*. – 2007. – V. 59, № 1. – P. 14–20.
59. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children / I. Bayram, F. Erbey, N. Celik et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2009. – V. 52, № 5. – P. 571–574.

**П.П. Сорочан, І.А. Громакова, Н.Е. Прохач, С.В. Шутов, М.О. Іваненко**  
**ЗАСТОСУВАННЯ ОМЕГА-3 ЖИРНИХ КИСЛОТ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ**  
**ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Розглянуто механізми протипухлинної дії омега-3-поліненасичених жирних кислот (омега-3-ПНЖК). Наведено результати епідеміологічних досліджень, присвячених доказу зв'язку між споживанням дієти, яка містить омега-3-ПНЖК, і зниженням ризику виникнення онкологічних захворювань. Обговорено результати терапевтичного застосування омега-3-ПНЖК у онкологічних хворих.

**Ключові слова:** омега-3-поліненасичені жирні кислоти, протипухлинна терапія.

**P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, N.E. Prokhach, S.V. Shutov, M.O. Ivanenko**  
**OMEGA-3 FATTY ACIDS APPLICATION FOR PREVENTION AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL**  
**DISEASES**

Mechanisms of antineoplastic action of omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA) are considered. Data of the epidemiological researches devoted to the proof of communication between consumption of omega-3 PUFA containing diet and decreasing of risk of oncological diseases occurrence are presented. Results of omega-3 PUFA therapeutic application at oncological patients are discussed.

**Key words:** omega-3 polyunsaturated fatty acids, cancer therapy.

Поступила 08.06.10

## СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-036.11-089.168-085.381-036:612.017

*И.И. Соколова, В.Г. Копачинский, Н.Б. Гречко*КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОРАЛЬНОЙ ФОТОННО-  
МАГНИТНОЙ МАТРИЦЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ОСТРЫХ ОДОНТОГЕННЫХ ПЕРИОСТИТОВ*Харьковский национальный медицинский университет*

Получены результаты, указывающие на позитивное влияние использования фотонно-магнитной матрицы при острых периоститах. Доказаны ускорение репаративных процессов, возможность достижения выраженного обезболивающего эффекта и уменьшения длительности приёма антибиотиков.

**Ключевые слова:** *периостит, лизоцим, физиотерапевтические методы лечения.*

Проблема лечения острых воспалительных процессов челюстно-лицевой области остаётся актуальной. Кроме того, в последние десятилетия произошли не только количественные изменения их распространённости с 54,3 % в 1990 г. до 62,7 % в 2005 г. [1–4], но и качественные изменения в их клиническом течении. Причинами этого являются возросшие вирулентность и резистентность микроорганизмов и, как следствие, определённая «неконтролируемость» одонтогенной инфекции. Особенно динамичным процесс смены ведущих возбудителей стал в период развитой антибиотикотерапии. Так, в 60-х гг. «чумой XX века» называли стафилококк, в 70-х–80-х – грам-отрицательную аэробную флору, а в настоящее время – неклостридиальные анаэробы.

На сегодняшний день основным методом лечения гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений в челюстно-лицевой хирургии является антибиотикотерапия [5–7]. В связи с этим, а также с учётом возрастающей алергизации населения важно расширить активное использование физиотерапевтических методов в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии.

Лизоцим ротовой жидкости (смешанной слюны), наряду с секреторным IgA, является

одним из факторов местной иммунологической защиты организма. При воспалительных процессах полости рта активность лизоцима слюны снижается.

Целью данной работы было определить степень влияния излучения интраоральной фотонно-магнитной матрицы (ИОФММ) на активность лизоцима слюны при остром одонтогенном периостите.

**Объект и методы.** Обследовано 45 человек в возрасте от 20 до 26 лет с 2007 по 2009 г. Обследуемых разделили на три группы по 15 чел. в каждой: 1-я – больные с острым одонтогенным гнойным периоститом (ООГП) или острым одонтогенным серозным периоститом (ООСП), при лечении которых использовали традиционную противовоспалительную и антибактериальную терапию; 2-я – больные также с диагнозом ООСП или ООГП, прошедшие предложенный нами курс комплексного лечения с применением ИОФММ (заключение Государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы № 05.03.02-04/792 от 15 января 2004 г.); контрольную группу составили пациенты без наличия общесоматической патологии и признаков снижения иммунобиологической реактивности организма. После объективного обследования и проведения лечения у всех лиц исследовали активность ли-

© *И.И. Соколова и др.*

зоцима слюны по методу В.Г. Дорофейчука (1986). Смешанную нестимулированную ротовую жидкость собирали натошак в утренние часы в стерильную пробирку (зубы не чистили, полость рта предварительно полоскали дистиллированной водой в количестве 4–5 мл).

Распределение пациентов по нозологическим формам представлено в табл. 1. Как видно из приведённых данных, ООСП был диагностирован у 14 пациентов (46 %), а ООГП – у 16 (54 %).

Таблица 1. Распределение больных по нозологическим формам

Группа	Острый одонтогенный периостит	
	серозный	гнойный
1-я		
муж.	5	3
жен.	4	3
2-я		
муж.	2	4
жен.	3	6

Пациентам 1-й группы с ООСП назначали сульфаниламидные препараты (Бисептол 480 по 1–2 таблетке 2 раза в сутки 5–7 дней), противовоспалительные (Нимесил по 1 порошку 3 раза в сутки 5 дней), антигистаминные (Кларитин по 1 таблетке 2 раза в сутки), витамин С (по 1 таблетке 3–4 раза в сутки 10 дней).

Пятеро больных обратились в 1-е сутки заболевания. Троице из них для купирования воспаления в начале 3-х суток добавили в назначения антибактериальную терапию (Доксициклин по 1 г 2 раза в сутки 5 дней). ООСП имел обратное развитие в течение 5–7 суток.

Четверо пациентов обратились с ООСП на 3-и сутки от начала заболевания, комплекс медикаментозной консервативной терапии положительного результата не дал, поэтому применили хирургический метод широкого вскрытия инфильтрата с адекватным дренированием раны и удалением причинного зуба. Выздоровление наступило на 8-е–10-е сутки.

Шестеро больных обратились с клиническими проявлениями ООГП. Было проведено комплексное хирургическое (перистотомия с дренированием раны и удалением причинного зуба) и перечисленное консервативное медикаментозное лечение. Сроки выздоровления от 8 до 12 дней.

Больным 2-й группы с ООСП с обращением в поликлинику в начальном периоде –

в 1-е сутки (3 пациента), назначали курс воздействия ИОФММ на область инфильтрата по 10 мин в течение 3–5 дней с назначением нимесила, кларитина, витамина С.

Двоим пациентам с клинической картиной ООСП с обращением в более поздние сроки (конец 2-х – начало 3-х суток) в комплекс лечения добавляли сульфаниламидные препараты без назначения антибиотиков и удаления причинного зуба. Болевой компонент прекратился на 2-е–3-е сутки с момента обращения. Купирование воспалительного процесса произошло на 4-е–7-е сутки от начала лечения.

Шестеро больных 2-й группы обратились с клиническими проявлениями ООГП в 1-е сутки заболевания. Было проведено комплексное хирургическое – перистотомия с дренированием раны, и медикаментозное лечение. Троице из них удалили причинный зуб, а троим сохранили, и консервативное медикаментозное лечение провели с назначением бисептола, нимесила, кларитина, витамина С и облучением ИОФММ через сутки после вскрытия гнойного очага по 10 мин 5–7 дней. Сроки выздоровления колебались от 6 до 9 суток. Трое из них на 3-и сутки отказались принимать нимесил в связи с отсутствием болевого компонента и улучшением общего состояния.

**Результаты.** Активность лизоцима ротовой жидкости в контрольной группе составила  $(75,8 \pm 3,6) \%$  (табл. 2). У больных 1-й и 2-й групп активность лизоцима, как у мужчин, так и у женщин, была практически одинаковой:  $(41,4 \pm 2,4) \%$ ,  $p < 0,05$ , и  $(40,7 \pm 2,6) \%$ ,  $p < 0,05$ , соответственно в 1-й и 2-й, и статистически значимой разницы не установлено. Поэтому активность лизоцима слюны оценивалась в целом у пациентов обоего пола. Полученные данные демонстрируют снижение активности лизоцима слюны у пациентов с острыми периоститами как в 1-й, так и во 2-й группе. Причём зафиксирована статистически значимая раз-

Таблица 2. Активность лизоцима у исследуемых лиц после курса лечения

Группа	Активность лизоцима, %	
	до лечения	после лечения
Контрольная	$75,8 \pm 2,6$	$75,8 \pm 3,6$
1-я	$41,4 \pm 2,4^*$	$59,4 \pm 3,4^\#$
2-я	$40,7 \pm 2,6^*$	$70,7 \pm 2,6$

Примечание. По сравнению с контролем: \*  $p < 0,05$ ; #  $p > 0,01$ .

ниці між вказаними величинами і аналогічними показателями в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Таке зниження активності лізоцима слюни слід визнати закономірним, так як при наростанні патологічного процесу збільшується кількість мікроорганізмів в порожнині рота і, відповідно, зростає навантаження на систему неспецифічної резистентності, одним з основних показателів якої є лізоцим слюни.

Після проведеного лікування повторно визначили активність лізоцима змішаної слюни (табл. 2).

Після курсу лікування активність лізоцима слюни достовірно зростає як в 1-й, так і в 2-й групі ( $p > 0,01$ ), але у осіб 2-ї групи цей показник був значно вище, ніж у осіб 1-ї групи, і наближався до такого ж в контролі. В той же час різниця в активності лізоцима в 1-й і конт-

рольній групі залишалася значущою і статистично значимою ( $p > 0,01$ ).

Установлені дані підтверджують позитивний вплив фотонно-магнітного випромінювання на нормалізацію такого показника неспецифічної імунної захисту порожнини рота, як лізоцим.

#### Висновки

Показано ефективність застосування інтраоральної фотонно-магнітної матриці в комплексному лікуванні пацієнтів з періоститами: скорочуються терміни заживлення ранової поверхні на 2–3 дні, зменшується тривалість прийому антибіотиків з 7–10 днів до 5 або відбувається повне відмовлення від їх застосування при ранньому зверненні пацієнта до лікаря, відновлюється повноцінна функція харчування через 3–4 дні, досягається виражений знеболюючий ефект і нормалізується фізіологія порожнини рота.

#### Література

1. *Гречко В.Н.* Комбіноване застосування комплексної озон- і фототерапії в хірургії: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Н. Гречко. – Н. Новгород, 2005. – 48 с.
2. *Робустова Т.Г.* Хірургічна стоматологія: підручник / під ред. Т.Г. Робустової. – 2-е вид., перероб. і доп. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
3. *Брюсов П.Г.* Озонотерапія в комплексному лікуванні неклостридіальної інфекції м'яких тканин: тез. докл. секції військово-польової хірургії хірургічного товариства Москви і Московської області / П.Г. Брюсов, В.П. Французов, А.А. Новожилов // Воєнно-медичний журнал. – 1997. – № 9. – С. 37.
4. *Шин Ф.У.* Нові підходи до лікування експериментальних ран м'яких тканин: тез. докл. науч.-практ. конф. «Нові технології в діагностиці і лікуванні хірургічної інфекції на основі доказової медицини» (21–22 жовтня 2003 г., м. Москва) / Ф.У. Шин, Г.Н. Берченко, С.Р. Никитин. – М., 2003. – С. 134–135.
5. *Кузин М.И.* Рани і ранова інфекція / М.И. Кузин, Б.Б. Костюченко. – М., 1990. – С. 146–147.
6. *Тимофеев А.А.* Руководство по челюстно-лицевій хірургії і хірургічній стоматології / А.А. Тимофеев. – К., 2004. – 1062 с.
7. *Григорів С.Н.* Сучасні принципи лікування гнійно-воспалювальних процесів челюстно-лицької області / С.Н. Григорів, А.А. Григорова, А.В. Рак, Е.В. Грецьких, О.А. Свідло, О.В. Ткаченко // Матер. III (X) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К.: Дівосвіт, 2008. – С. 285.

*І.І. Соколова, В.Г. Копачинський, Н.В. Гречко*

#### КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОРАЛЬНОЇ ФОТОННО-МАГНІТНОЇ МАТРИЦІ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ОДОНТОГЕННИХ ПЕРІОСТИТІВ

Отримані результати, що свідчать про позитивний вплив застосування фотонно-магнітної матриці при гострих періоститах. Доведено прискорення репаративних процесів, можливість досягнення значної знеболюючої дії та зменшення тривалості застосування антибіотиків.

**Ключові слова:** *періостит, лізоцим, фізіотерапевтичні методи лікування.*

*I.I. Sokolova, V.G. Kopachynskiy, N.B. Grechko*

#### CLINICIMMUNOLOGICAL INDEXES OF EFFECTIVENESS OF INTRAORAL PHOTONMAGNETIC MATRIX APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE ODONTOGENIC PERIOSTITIS

We got the results which show the positive influence of photonmagnetic matrix application by acute periostitis. Proved were the acceleration of reparative processes, possibility to achieve the expressed pain-relieving effect and reduction of antibiotics intake duration.

**Key words:** *periostitis, lysozyme, physiotherapeutic methods of treatment.*

Поступила 07.07.10

# ГІГІЄНА ПРАЦІ

УДК 613.2:796.8

*Л.В. Подрігало, О.І. Галашко, Г.Л. Нікуліна, Н.М. Філатова,  
С.А. Пашкевич, Д.П. Перцев*

## ГІГІЄНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИМОГ ДО РАЦІОНУ СПОРТСМЕНІВ СИЛОВИХ ВИДІВ СПОРТУ

*Харківський національний медичний університет*

На підставі проведених досліджень обґрунтована спрямованість раціону спортсменів гирьового і армспорту як чинника, що підвищує ефективність їхньої підготовки.

**Ключові слова:** харчування, спортсмени, гирьовий і армспорт.

Заняття фізичною культурою і спортом є одним з найважливіших засобів збереження й зміцнення здоров'я, однак у нинішній час їх популярність знижується. У зв'язку з цим великого значення набуває пропаганда нових видів спорту, залучення широких шарів молоді до занять спортом. У силових видах спорту (СВС), до числа яких відносяться гирьовий (ГС) і армспорт (АС), як і в інших, важливе значення має правильно організована підготовка керування станом здоров'я й підготовленістю спортсменів, що дозволяє не тільки підвищити успішність, але й забезпечує ефективну профілактику порушень здоров'я, які виникають в процесі тренувань. На сучасному етапі зростає необхідність у більш тісному зв'язку медицини і фізичної культури, обумовленому тим, що зростання спортивних досягнень приводить до значного збільшення обсягів і інтенсивності тренувального процесу, а це потребує застосування комплексного підходу в підготовці, підвищення значущості таких чинників, як режим, харчування, відновлювальні заходи тощо [1].

Дослідженнями, що проводилися протягом останніх років, доведено, що в АС і ГС успішність спортсменів багато в чому залежить від особливостей фізичного розвитку і рівня фізичної підготовленості [2]. Суттєве значення має оптимальна організація тренувального процесу, що дозволяє належним чином використовувати адаптаційно-ком-

пенсаторний потенціал спортсменів [3, 4]. Але дотепер відсутні наукові розробки, присвячені обґрунтуванню використання аліментарного чинника в комплексі заходів з підготовки спортсменів СВС, що й обумовило актуальність даного дослідження, мета якого – гігієнічне обґрунтування застосування аліментарного фактора в комплексі підготовки спортсменів СВС (АС і ГС).

**Матеріал і методи.** Рівень тренувальних навантажень і реакцію на них досліджували у 54 спортсменів СВС (29 ГС і 25 АС), розподілених на групи в залежності від рівня успішності, за допомогою стандартної методики хронометражу. Функціональний стан основних систем спортсменів оцінювали загальноприйнятими методами [3, 4].

Динаміку біохімічних показників у тренувальному і змагальному циклах вивчали у 51 спортсмена (25 ГС і 26 АС). З цієї метою визначали концентрацію продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), стан антиокисної системи, рівні молочної і пірвіноградної кислоти, рН слини [5]. Крім того, у цих же спортсменів досліджували особливості адаптаційних показників у тренувальному і змагальному циклах. Застосована цитобіофізична методика оцінки стану електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію [6]. Результати досліджень оброблено з використанням параметричних і непараметричних методів.

© Л.В. Подрігало та ін.

**Результати та їх обговорення.** Запропоновано заходи із спрямованості харчування спортсменів ГС і АС (рисунок). Їх підставою стали проведені дослідження і з'ясовані особливості ГС і АС.

нями, тобто є змішаною, за ступенем важкості АС може бути віднесений до важкої фізичної праці класу 3.2. Отримані результати доводять необхідність корекції раціону спортсменів ГС і АС, підвищення споживан-

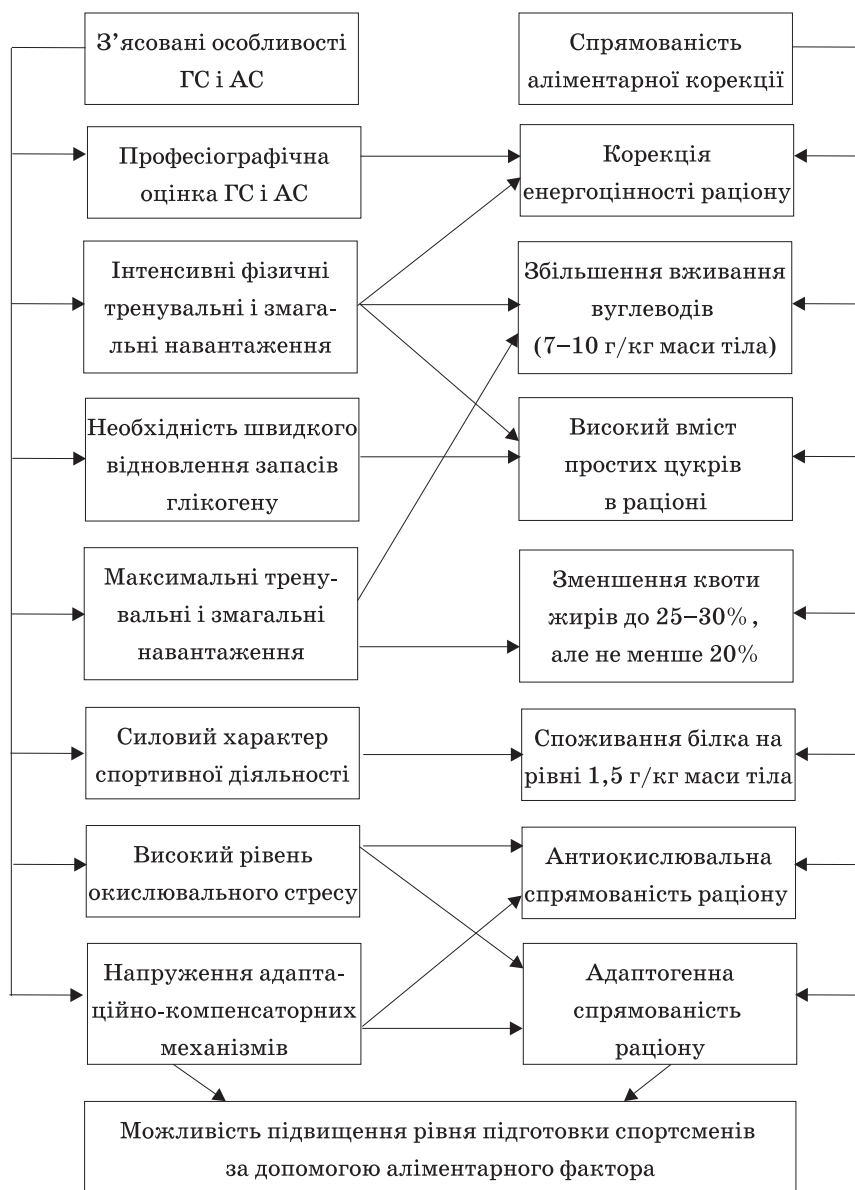


Схема спрямованості раціону спортсменів гирьового (ГС) і армспорту (АС)

Відповідно до сучасних гігієнічних підходів провели професіографічну оцінку ГС і АС. Фізичну роботу при заняттях ГС класифікували як загальну, оскільки в ній беруть участь м'язи корпусу, рук і ніг, а працю спортсменів-гирьовиків під час тренувань і змагань оцінили як важку – 3.2 класу важкості. Для спортсменів АС тренувальна і змагальна діяльність пов'язана як з динамічними, так і зі статичними навантажен-

ня енергії і основних харчових речовин, що викликано енерговитратами фізичних навантажень. Хронометражні дослідження довели, що тренувальний обсяг фізичних навантажень у спортсменів АС становить 9 900–15 600 кг залежно від рівня підготовки, а у спортсменів ГС – 14 370–31 434 кг залежно від рівня та етапу підготовки [3, 4].

Класифікація середніх величин енерговитрат у різних видах спорту передбачає

розподіл їх на чотири групи [7], причому АС і ГС до них не належать. Але наявні дослідження дозволяють вважати ГС спортом, спрямованим на розвиток швидко-силової витривалості, в якому присутні достатньо тривалі навантаження, пов'язані з великою кількістю підйомів гир протягом 10 хв. Проведені біохімічні дослідження і встановлений час дають підстави віднести ГС до роботи субмаксимальної потужності, яка (залежно від темпу) лежить в зонах анаеробного (гліколітичного) і анаеробно-аеробного енергетичного окиснення. Провідним стає внесок анаеробного гліколізу, що приводить до накопичення високих внутрішньоклітинних концентрацій лактату, до зрушення рН-середовища у кислий бік. Тобто надання раціону лужної спрямованості є ще одним чинником, що підвищує ефективність підготовки спортсменів, особливо у посттренувальний і постзмагальний періоди. Така спрямованість досягається переважанням у харчуванні молочних і рослинних продуктів.

Що стосується АС, то це типове єдиноборство, з великою нервово-м'язовою напруженістю. Біохімічні дослідження дозволили оцінити АС як анаеробну роботу максимальної потужності, тривалість якої не перевищує 10–20 с. Вона виконується переважно за рахунок внутрішньоклітинних запасів креатинфосфату і АТФ. Кисневий борг невеликий, має алактатний характер і повинен перекрити відновлення витрачених макроергів. Суттєвого накопичування лактату не відбувається, хоча, можливо, залучення гліколізу до забезпечення таких короточасних навантажень і вміст лактату в працюючих м'язах декілька збільшується. Витривалість у цьому виді спорту залежить від запасів креатинфосфату в працюючих органах, економічності його застосування при роботі і стійкості ферментів алактатної анаеробної системи в умовах накопичування продуктів анаеробного розпаду. Крім того, висока нервово-м'язова напруженість є підставою для надання харчуванню антиоксидантної і адаптогенної спрямованості для запобігання окисному стресу.

Таким чином, професіографічні, ергономічні та біохімічні дослідження дозволяють вважати ГС і АС такими, що належать до групи видів спорту із енерговитратами для чоловіків на рівні 4500–5000 ккал, для жінок 4000–4500 ккал.

При побудові раціону не повинні порушуватись принципи раціонального харчу-

вання із наданням йому превентивної спрямованості. Потреба в основних харчових речовинах визначається трьома основними чинниками: підвищеною потребою в енергії, потовиділенням і нарощуванням маси тканинних білків.

Навантаження високої інтенсивності обумовлюють вуглеводну спрямованість харчування, завдяки чому підвищується потенціал основних лімітуючих чинників, які визначають працездатність м'язової системи (глікогену м'язів і глюкози крові). Після фізичних навантажень слід вживати їжу з високим вмістом простих цукрів для швидкого відновлення запасів глікогену, витрачених під час тренувань або змагань (так званий феномен суперкомпенсації рівня глікогену) [7]. Під час інтенсивних тренувань вживання вуглеводів повинно становити 7–10 г/кг маси тіла, що дозволяє запобігти виснаженню запасів глікогену печінки і м'язів і забезпечити їхнє відновлення. Причому в перші 6–24 години після фізичного навантаження рекомендується вживати вуглеводи із високим (глюкоза, мед, ізюм, картопля) і середнім (макаронні вироби, вівсяна та гречана крупи, злакові пластівці, виноград) глікемічним індексом, а у більш пізні строки – складні вуглеводи з низьким глікемічним індексом (яблука, ягоди і кісточкові фрукти, горіхи, молоко і кисломолочні продукти).

Результати дають підстави рекомендувати споживання білка для спортсменів ГС і АС на рівні 1,5 г/кг маси тіла, тобто білкова складова раціону становить 12–15 % загальної енергоцінності. Це цілком можливо при вживанні звичайних продуктів харчування, тобто немає підстав для рекомендації спортсменам ГС і АС продуктів спеціального харчування із підвищеною біологічною цінністю. Вживання нежирних сортів м'яса, риби, молочних продуктів не тільки забезпечить необхідну кількість білка і надасть раціону необхідну квоту сірковмісних амінокислот, що також мають антиоксидантний ефект, але й трохи знизить вживання тваринних жирів.

Вміст жирів повинен становити 25–30 % за калорійністю раціону, але не менше 20 %, оскільки збільшення квоти жирів відбивається на скороченні питомої ваги вуглеводів, що погіршує здатність виконувати максимальні навантаження. Низькожировий високовуглеводний раціон має значення для спортсменів усіх видів спорту, де потрібна вибухова сила і швидкість, коли не-

обхідно анаеробне отримання енергії, тобто в єдиноборствах, до яких відноситься АС. Навпаки, високожировий раціон зменшує запаси глікогену у м'язах і знижує фізичну працездатність, тому необхідно зменшувати питому вагу жирів, особливо за рахунок жирів тваринного походження. Щодо жирів рослинного походження, то вони повинні бути в раціоні спортсменів, особливо у вигляді нерафінованих рослинних олій, які, окрім іншого, дозволяють збагатити харчування не тільки жиророзчинними вітамінами антиокисної дії, але й фосфоліпідами, які є структурними компонентами біологічних мембран і захищають їх від пошкодження вільними радикалами.

Інтенсивне фізичне навантаження, безумовно, підвищує потребу в вітамінах і мінеральних речовинах, але вона задовольняється за рахунок збільшення кількості їжі, що вживається для задоволення потреби в енергії. Однак широка розповсюдженість порушень і недоліків харчування обумовлює актуальність застосування комплексних вітамінних і мінеральних домішок з метою підвищення потенціалу адаптаційних механізмів спортсменів на рівні, порівнянному із фізіологічними потребами. Попередження специфічних і неспецифічних ушкоджень м'язової тканини і інших органів і тканин організму, викликаних важкими і інтенсивними фізичними навантаженнями, потребує збільшення вживання біологічно активних речовин, насамперед, вітамінів і мінералів, які мають антиокисну дію. Інтенсивна фізична діяльність збільшує споживання кисню практично на порядок порівняно із станом спокою. Це є чинником ризику розвитку так званого «окисного стресу», інтенсифікації вільнорадикального окиснення і індукції ПОЛ. Тобто підвищене вживання антиоксидантів (амінокислот, вітамінів, мінералів) дозволяє лімітувати ПОЛ і розширювати межі нормальної реакції організму на навантаження. Важливість антиокисного захисту для м'язової тканини обумовлюється тим, що від стану антиокисних механізмів залежить не тільки можливість формування адаптивних фізичних навантажень, але й розвиток стомлення. Зростання інтенсивності вільнорадикального окиснення є одним із провідних чинників розвитку окисного стомлення, а використання антиоксидантів дозво-

ляє адекватно вирішувати проблеми навантажень при організації занять спортом [5].

Інтенсивні фізичні навантаження у поєднанні з вірогідністю травм і ушкоджень опорно-рухового апарату при заняттях ГС і АС обумовлюють контроль вмісту кальцію в раціоні. Потреба в ньому може бути задоволена за рахунок вживання молочних і особливо кисломолочних продуктів, що дасть змогу певною мірою нормалізувати стан мікрофлори травного тракту.

Фізичне навантаження викликає втрати електролітів з потом, але надходження мінералів із їжею достатньо для компенсації. Втрати рідини з потом як мінімум удвічі збільшують потребу спортсменів у воді (до 6–7 л/добу). Необхідно дотримуватися питного режиму в період тривалих тренувальних навантажень – вживати 0,5–1,0 л рідини на годину.

Вивчення потенціалу і ємності адаптаційних механізмів за допомогою дослідження букального епітелію показало, що у спортсменів СВС високого класу майстерності рівень адаптації до фізичних навантажень вірогідно вище в динаміці тренувального і змагального циклів. Це потребує надання раціону адаптогенної спрямованості, тобто включення до нього харчових адаптогенів, переважно рослинного походження, відповідно до рекомендацій, розроблених фахівцями з фітоергономіки [8]. Застосування рослин у вигляді фіточаїв, напоїв, салатів, домішок у перші страви дозволяє вплинути на адаптаційні механізми, підвищити рівень стійкості до фізичних навантажень.

### Висновки

Проведені дослідження показали важливість застосування превентивного харчування в комплексній підготовці спортсменів гирьового і армспорту. Визначені рівні тренувальних і змагальних навантажень дозволяють пропонувати для спортсменів раціони із загальною енергоцінністю для чоловіків на рівні 4500–5000 ккал, для жінок на рівні 4000–4500 ккал, білково-вуглеводною спрямованістю і обмеженням вживання тваринних жирів. Збагачення раціону природними антиоксидантами і адаптогенами дасть змогу не тільки підвищити функціональні можливості, але й запобігти напруженню і виснаженню гомеостатичних механізмів спортсменів.

**Література**

1. Макаров В.И. Методологические подходы комплексной оценки физической работоспособности спортсменов-легкоатлетов при напряженной мышечной деятельности / В.И. Макаров, Н.Г. Панина, И.Б. Исупов // Здоровье и физическое воспитание детей: Матер. Всерос. научн.-практ. конф. – М., 2003. – С. 82–83.
2. Подригало Л.В. Сравнительная оценка антропометрического развития спортсменов силовых видов спорта / Л.В. Подригало, А.И. Галашко, А.Д. Лозовой // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2007. – № 3. – С. 107–111.
3. Фізіолого-гігієнічна оцінка особливостей адаптаційно-компенсаторних реакцій спортсменів-рукоборців протягом тренування / Л.В. Подригало, Н.М. Філатова, О.І. Галашко та ін. // Експерим. і клін. медицина. – 2009. – № 2. – С. 113–118.
4. Динаміка функціонального стану спортсменів гирьового спорту протягом тренування / Л.В. Подригало, О.І. Галашко, Г.Л. Нікуліна та ін. // Слобожанськ. наук.-спорт. вісник. – 2009. – № 1. – С. 79–83.
5. Исследование динамики биохимических показателей спортсменов-рукоборцев в соревновательном и тренировочном периодах подготовки / Л.В. Подригало, А.И. Галашко, С.А. Пашкевич и др. // Проблемы физкультурного образования: содержание, направленность, методика, организация. – Белгород, 2009. – С. 41–45.
6. Кочина М.Л. Изучение функционального состояния спортсменов силовых видов спорта в тренировочный и соревновательный периоды / М.Л. Кочина, А.И. Галашко, Н.Г. Лобортас // Гигиена населенных мест. – 2002. – Вып. 40. – С. 294–297.
7. Мартинчик А.Н. Общая нутрициология / А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, О.О. Янушевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 392 с.
8. Фитоэргономика / В.А. Иванченко, А.М. Гродзинский, Т.М. Черевченко и др. – К.: Наук. думка, 1989. – 296 с.

**Л.В. Подригало, А.И. Галашко, Г.Л. Никулина, Н.М. Филатова, С.А. Пашкевич, Д.П. Перцев**  
**ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К РАЦИОНУ СПОРТСМЕНОВ СИЛОВЫХ ВИДОВ СПОРТА**

На основании проведённых исследований обоснована направленность рациона спортсменов гиревой и армспорта как фактора, повышающего эффективность подготовки.

**Ключевые слова:** питание, спортсмены, гиревой и армспорт.

**L.V. Podrigalo, A.I. Galashko, G.L. Nikulina, N.M. Philatova, S.A. Pashkevich, D.P. Pertsev**

**HYGIENIC SUBSTANTIATION OF REQUIREMENTS TO RATION OF WEIGHT-LIFTING'S SPORTSMEN**

On the basis of the investigations, which were conducted, it was substantiated ration's trend sportsmen of arm sport and weight-lifting sport as factor, which increase effect of training.

**Key words:** sportsmen, nutrition, weight-lifting sports.

Поступила 06.07.10

УДК 613.647:656

*О.В. Горша, В.И. Горша*

## СОСТОЯНИЕ КОЖНО-ГАЛЬВАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У АВТОВОДИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТАЖА

*ГП «УкрНИИ медицины транспорта», г. Одесса*

Изучали состояние электрокожного сопротивления (ЭКС) диагностических точек акупунктуры у водителей автотранспорта со стажем профессиональной деятельности более 10 лет. Показано, что водительский труд влияет на параметры ЭКС. Изменения носят фазный характер, особенности каждой фазы связаны с экспозицией неблагоприятного влияния производственных факторов труда водителей, что позволяет по биофизическим параметрам репрезентативных (диагностических) биологически активных точек определить наличие и глубину дисрегуляции деятельности интегративных систем организма и в дальнейшем применять как алгоритм регулирующей физиопунктурной терапии.

**Ключевые слова:** водители автотранспорта, электрокожное сопротивление, дисрегуляция, коррекция нарушений.

Действие неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности неблагоприятных производственных факторов, на организм зависит от адаптационных ресурсов организма, поэтому вероятность развития того или иного заболевания проявляется сугубо индивидуально [1–7]. На действие одинаковых факторов риска каждый индивидуум отвечает по-своему, изменяя состояние функциональных систем. Единым для всех организмов является развитие неспецифической адаптационной реакции с формированием определённых донозологических состояний [2–4, 7]. Неблагоприятные производственные факторы, активизирующие неспецифические адаптационные реакции организма и ведущие к истощению его адаптационных возможностей, могут рассматриваться как факторы развития дисрегуляции, а от «запаса прочности» организма – адаптационного резерва, зависит время, в течение которого тот или иной неблагоприятный производственный фактор или их совокупность будут оказывать обратное влияние на организм работающего.

Совокупность таких неблагоприятных влияний характерна для занятых на автотранспорте [1, 5, 6, 8, 9]. В то же время отсутствие соответствующей ведомственной

медицинской службы практически исключает возможность получения сведений о состоянии здоровья водителей всех категорий и мероприятиях, направленных на его поддержание.

Профессиональное использование автотранспорта сопряжено с систематическим воздействием ряда факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на организм водителя и создающих условия для возникновения и модификации различных заболеваний. К числу таких факторов относятся хронический стресс, вибрация, нарушение температурного режима, депривация геомагнитного поля, влияние комплекса токсических веществ (окись углерода, пары бензина, токсические вещества выхлопных газов – бензапирен, акролеин и др.) [1, 5, 6, 8, 9]. Помимо этого, очевидно влияние возраста водителей на состояние их здоровья и уровень профессиональных характеристик. Однако в литературе в основном освещаются вопросы влияния возраста на частоту ДТП [1, 6].

Принцип работы комиссий профессионального отбора на автотранспорте основан на регистрации стадии перехода здоровья в болезнь, на нозологическую диагностику и не нацелен на оценку резервов здоровья и

© О.В. Горша, В.И. Горша.

профессиональной адаптации, преморбида заболеваний (когда за счёт мобилизации, напряжения всех резервов организма ещё сохранена работоспособность, но существует угроза срыва адаптации и возникновения заболеваний). Актуальность донозологической диагностики особенно значима для специалистов операторских профессий (к которым относится водительский состав), у которых под воздействием неблагоприятных факторов трудовой среды изменения показателей здоровья наступают раньше, и прогноз их более неблагоприятен, а последствия изменения показателей здоровья чреваты ростом частоты внезапных смертей и аварийных ситуаций на рабочих местах [5, 7, 8].

Таким образом, на современном этапе одним из приоритетных направлений медицины труда является выявление патогенетических основ общих и специфических реакций организма на действие вредных факторов производства с целью разработки и обоснования критериев и методов, позволяющих объективно диагностировать профпатологию в преморбидный период, оценивать течение профессиональных и производственно обусловленных заболеваний.

В сложившейся ситуации актуальной проблемой является поиск методов и критериев оценки наиболее ранних нарушений адаптации у водителей. В качестве соматического выражения дизрегуляторных состояний обосновано выделение ряда параметров дезадаптации и в их числе определение кожных гальванических реакций (КГР) [10, 11].

Морфолого-физиологические особенности кожного покрова человека определяют его роль в интегральной системе регуляции физиологических функций организма. Сенсорные характеристики кожных зон висцеральной чувствительности достаточно чётко отражают изменения физиологического состояния в целом.

Важно отметить, что рефлекторные изменения кожной чувствительности сегментарного и реперкуSSIONного характера сопровождаются висцерокожными и вазомоторными рефлексами [10–12].

Регистрация КГР используется в экспериментальных и клинических исследованиях в физиологии труда и спорта, в космической медицине для определения состояния вегетативной нервной системы (ВНС) и эмоционально-аффективной сферы человека [10, 11], в исследованиях высшей

нервной деятельности человека, так как данная вегетативная реакция является постоянным компонентом ориентировочно-исследовательской реакции и её можно воспроизвести условно-рефлекторно. КГР проявляется совместно с потоотделительной, зрачковой, сосудистой и другими вегетативными реакциями, что позволяет рассматривать её как объективный показатель состояния ВНС и эмоциональной сферы [10, 11].

В связи с расширением использования электрометрических методов исследования кожи в физиологии и клинике при разработке физиологических основ методов акупунктурной диагностики, основанной на электрометрии кожи, необходимо дальнейшее развитие представлений о коже как мультифункциональной системе организма. Именно современная физиологическая и клиническая база должна заменить устаревшие полумифические представления восточной медицины. Только так может быть адаптирован к требованиям современной клиники имеющийся опыт использования электрометрии кожных зон для диагностики и проводимой на его основе рефлексотерапевтической коррекции.

В то же время литературные данные относительно информативности и целесообразности использования КГР в медицинской практике весьма противоречивы, а в методологии проведения исследования и трактовке результатов много разночтений [7, 10].

В связи со сказанным целью настоящего исследования было изучение состояния электрокожного сопротивления (ЭКС) диагностических точек акупунктуры у водителей автотранспорта со стажем профессиональной деятельности более 10 лет.

**Материал и методы.** Обследованы 203 водителя мужского пола автотранспортных предприятий г. Одессы, в том числе базы санитарного автотранспорта. Для определения роли возрастных и профессионально обусловленных факторов обследуемых водителей разделили на три группы: I – 63 чел. (31,03 %) в возрасте 35–45 лет со стажем профессиональной деятельности более 10 лет; II – 64 чел. (31,57 %) в возрасте 46–55 лет со стажем 15–20 лет и III – 76 чел. (37,4 %) в возрасте 56–60 лет и старше со стажем более 25–30 лет. Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц аналогичных возрастных категорий. Для нивелирования влияния профессионально обусловленных факторов в состав контроль-

ной группы вошли представители разных профессий.

Применяли методику электропунктурной диагностики, основанную на определении ЭКС репрезентативных (диагностических) точек акупунктуры. Данные литературы свидетельствуют, что существует взаимосвязь между колебаниями электрического сопротивления в отмеченных репрезентативных пунктах и состоянием интегральной системы регуляции физиологических функций организма, что объясняется висцерокожным симпатическим рефлексом [7, 10, 12]. Экспериментальные исследования показывают, что применение стимуляторов симпатической нервной системы вызывает увеличение электропроводности кожи в целом, а симпатическая блокада, напротив, уменьшает её. Когда к электропроводной репрезентативной точке применяют адекватное раздражение, то импульс распространяется афферентно через симпатическую нервную систему и в соответствии с «контрконцепцией» J. Mackenzie (1922) происходит автономная регуляция деятельности висцеральных органов, что в конечном результате уменьшает электропроводность в исследуемых реактивных электропроницаемых точках [10].

ЭКС определяли и анализировали с помощью автоматизированного компьютерного комплекса МИТ-1 ЭПД (разработка МЕДИНТЕХ, г. Киев). В репрезентативных биологически активных точках (БАТ) измеряли величину электрического тока, которая зависит от ЭКС. Для получения стабильных показателей, которые не зависят от поляризационных эффектов на электродах и коже, измерения проводили при тестирующем напряжении 12 В и максимальном токе в цепи измерений (ток короткого замыкания) 200 мкА. Диагностический алгоритм включал:

- измерение параметров ЭКС в классических репрезентативных точках акупунктуры (12 симметричных пар БАТ);

- определение усреднённых значений ЭКС обследованного пациента (параметры ЭКС, зарегистрированные с правой стороны тела, + параметры ЭКС левой стороны, делённые на 2);

- расчёт показателя латеральной асимметрии (коэффициент латеральной асимметрии (КЛА): абсолютная величина КЛА – разница между параметрами ЭКС, зарегистрированными с правой стороны тела, и параметрами ЭКС с левой стороны; вектор на-

правления КЛА – показатели с правой стороны тела в норме преобладают;

- определение параметров ЭКС, соответствующих границам индивидуального физиологического коридора исследуемого индивидуума (усреднённое значение ЭКС  $\pm 7\%$  от данного значения);

- расчёт и анализ перечисленных показателей в пределах выделенных групп и в целом по контингенту.

**Результаты.** Исследования показали, что величина средних параметров ЭКС у обследованных автоводителей (203 чел.) соответствует норме только у 12 (5,9 %) чел.; ниже нормы – у 85 (41,9 %) чел. и выше нормы – у 106 (52,2 %) чел. Поскольку величину параметров ЭКС связывают и с состоянием симпатического отдела ВНС, можно полагать, что у значительной части водителей активность ВНС по сравнению с теми, кто не связан с вождением, изменена.

Усреднённая величина абсолютных показателей средних значений ЭКС по всему массиву обследованного водительского состава оставалась на уровне, приближённом к норме, – (50,4 $\pm$ 19,2) усл. ед., в контрольной группе – (47,9 $\pm$ 2,9) усл. ед. ( $p > 0,05$ ), то есть можно полагать, что выявленные сдвиги связаны с изменениями в системах регуляции, а не с развитием конкретной нозологии.

У водителей группы I абсолютная величина усреднённой ЭКС составила (74,4 $\pm$ 9,3) усл. ед., что существенно превышает данные контроля – (51,00 $\pm$ 1,49) усл. ед. ( $p < 0,001$ ), то есть можно полагать, что большинство лиц этой группы подвержены дисрегуляции деятельности ВНС с резким преобладанием активности симпатического отдела (рис. 1). При этом показатели правой стороны тела превышают показатели левой

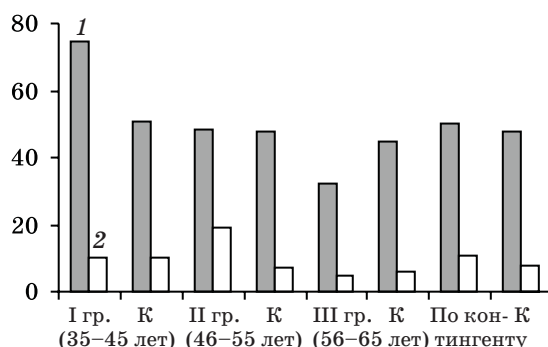


Рис. 1. Состояние ЭКС у водителей автомобилей в зависимости от возраста и стажа работы и у лиц контрольной группы (К) аналогичного возраста (1) и коэффициент латеральной асимметрии (2)

стороны в среднем на  $(10,4 \pm 2,9)$  усл. ед., что соотносится с данными контрольной группы водителей того же возраста ( $p > 0,05$ ), то есть сохраняется нормальная величина и направленность (вектор) показателей асимметрии активности отделов ЦНС в сторону преобладания активности левых полушарий мозга (контралатерально). Усреднённые параметры интервала индивидуального физиологического коридора ЭКС в данной группе в среднем составляли  $(74,3 \pm 5,2)$  усл. ед. (в контрольной группе –  $(51,0 \pm 3,6)$  усл. ед.), что подтверждает существенное напряжение активности адаптационных процессов.

У водителей группы II индивидуальные величины ЭКС отличались существенным разнообразием (рис. 2). Однако абсолютный показатель ЭКС в среднем по группе составляет  $(48,2 \pm 9,8)$  усл. ед., в контрольной группе –  $(47,50 \pm 1,69)$  усл. ед. Поэтому для дальнейшего объективного анализа мы сочли необходимым выделить три различных варианта изменения ЭКС внутри группы II: в 42,2 % случаев (27 водителей, подгруппа IIa) ЭКС превышало данные контроля:  $(58,2 \pm 1,9)$  и  $(47,50 \pm 1,69)$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ); меньше, чем в контроле, также у 27 водителей – подгруппа IIb –  $(38,3 \pm 4,5)$  и  $(47,50 \pm 1,69)$  усл. ед. и у 15,6 % (10 человек, подгруппа IIc) –  $(47,7 \pm 1,5)$  усл. ед., что соответствовало показателям контрольной группы аналогичного возраста. Таким образом, можно констатировать разбалансированность в состоянии систем регуляции у представителей водительского состава 46–55 лет со стажем трудовой деятельности более 15–20 лет, однако усреднённый показатель ЭКС в пределах данной группы не выходит за пределы нормы, что нивелирует истинную картину

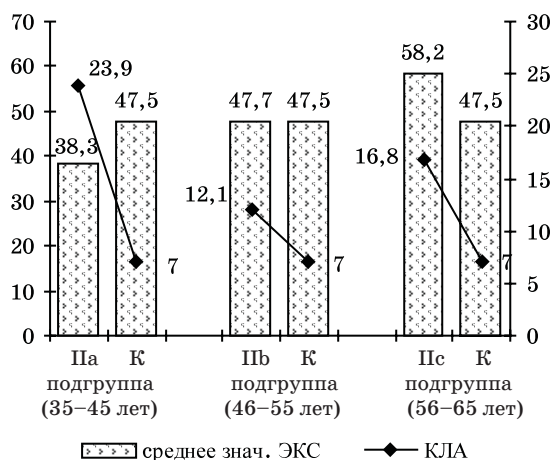


Рис. 2. Соотношение различных вариантов значений ЭКС внутри группы II

дизрегуляции и обосновывает выделение представленных вариантов подгрупп.

Анализ коэффициента латеральной асимметрии (КЛА) у представительной группы II также демонстрирует усугубление проявлений дизрегуляции. Показатели, зарегистрированные с правой стороны тела исследуемых, в 80,95 % случаев превышают данные контроля, а в 19,05 % случаев – меньше его. Причём КЛА колеблется в диапазоне от 6 до 37 усл. ед. и в среднем составляет  $(19,03 \pm 6,20)$  усл. ед., в контрольной группе –  $(7,00 \pm 0,76)$  усл. ед. Другими словами, в данной группе мы наблюдаем индивидуализацию изменений ЭКС у каждого обследованного и резкое увеличение глубины асимметрии, что можно рассматривать как проявление усугубления дизрегуляции.

У водителей группы III изменения ЭКС также отличаются рядом особенностей, при этом в отличие от таковых в группе II они имеют однонаправленный характер у большинства обследованных. Усреднённая величина ЭКС у представителей этой группы существенно меньше, чем в контроле –  $(32,3 \pm 4,0)$  и  $(45,2 \pm 1,5)$  усл. ед.,  $p < 0,001$  (см. рис. 1). Границы интервала, характеризующего физиологический коридор, у обследованных группы III также достоверно ниже, чем в контроле, –  $(32,3 \pm 2,3)$  и  $(45,2 \pm 3,2)$  усл. ед.,  $p < 0,001$ . Соответственно можно констатировать процесс дизрегуляции, но связанной со снижением активности симпатического отдела ВНС. Оценивая баланс взаимодействия правых и левых отделов ЦНС у представителей данной группы, следует говорить об умеренном снижении абсолютных величин КЛА –  $(4,6 \pm 0,5)$  усл. ед., но вектор направленности асимметрии приобретает противоположное направление – регистрируется преобладание левосторонних величин ЭКС, то есть дизрегуляция, очевидно, приобретает необратимый характер.

Таким образом, наши исследования показывают, что водительский труд оказывает влияние на параметры ЭКС. Изменения носят фазный характер, особенности каждой фазы связаны с экспозицией неблагоприятного влияния производственных факторов труда водителей, что подтверждается тенденцией нарушений в каждой выделенной группе. Имеет место также стадийное изменение величины и вектора направленности нормальной асимметрии деятельности ЦНС (выделенный нами КЛА), что свидетельствует о глубинных воздействиях фак-

торов неблагоприятия автотранспорта на ЦНС водителей и позволяет обосновать необходимость использования выделенного нами КЛА для объективизации нарушений деятельности интегративных систем организма и возможности регистрации степени и стадии дизрегуляционных процессов.

Для практической реализации системного принципа в донозологической диагностике и мероприятий по коррекции выявленных изменений в состоянии интегративных процессов регуляции можно использовать показатели кожно-гальванических реакций, что позволяет по биофизическим параметрам репрезентативных (диагностических) биологически активных точек опреде-

лить наличие и глубину системной дизрегуляции и в дальнейшем применять как алгоритм регулирующей физиопунктурной терапии.

Особо нужно выделить перспективность применения данных методов исследования для оценки резервов здоровья и профессиональной адаптации, преморбида заболеваний, а также контроля эффективности мероприятий по коррекции выявленных состояний дизрегуляции у представителей операторских профессий, в частности водительского состава, ввиду простоты выполнения и доступности данной методики для широкого внедрения в системе транспортной медицины.

### Литература

1. Башкирева А.С. Профессиональный риск ускоренного старения у водителей грузового автотранспорта / А.С. Башкирева, В.Х. Хавинсон // Медицина труда и пром. экология. – 2007. – № 11. – С. 13–21.
2. Власов В.В. Реакция организма на внешние воздействия: общие закономерности развития и методические проблемы исследования / В.В. Власов. – Иркутск, 1994. – 126 с.
3. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – М.: Имедрис, 1998. – 655 с.
4. Дизрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов / под ред. акад. Г.Н. Крижановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.
5. Кереева З.Ш. Влияние производственных условий на частоту ишемической болезни сердца у водителей автотранспорта / З.Ш. Кереева, И.И. Жилова, А.А. Эльгаров // Медицина труда и пром. экология. – 2007. – № 5. – С. 18–23.
6. Мамчик Н.П. Комплексная гигиеническая оценка условий труда водителей / Н.П. Мамчик, О.В. Каменева // Медицина труда и пром. экология. – 2002. – № 7. – С. 16–18.
7. Московченко О.Н. Интегральная оценка и коррекция донозологического адаптивного состояния индивида с помощью компьютерных технологий / О.Н. Московченко // Теория и практика физ. культ. – 2004. – № 11. – С. 24–28.
8. Санитарно-гигиенические аспекты эксплуатации автомобильного транспорта / А.Н. Пономаренко, В.Н. Евстафьев, А.В. Скиба и др. // Актуальные проблемы транспортн. медицины. – 2007. – № 3 (9). – С. 39–41.
9. Petersen A. Enhanced postural stability following driver training is associated with positive effects in vehicle kinematics during cornering / A. Petersen, R. Barrett, S. Morrison // Human factors. – 2008. – V. 50, № 1. – P. 159–172.
10. Неборский А.Т. Современное состояние интегральной электрометрической диагностики функционального состояния организма человека / А.Т. Неборский, С.А. Неборский // Рефлексотерапия. – 2006. – № 2. – С. 24–29.
11. Неборский А.Т. Электрокожная проводимость как интегральный показатель функционального состояния организма человека и обезьян / А.Т. Неборский, Г.С. Белканиа // Космич. биология и авиакосмич. медицина. – 1986. – № 3. – С. 112–125.
12. Сато А. Нервные механизмы автономных ответов, вызываемых соматической сенсорной стимуляцией / А. Сато // Физиол. журн. им. Сеченова. – 1995. – Т. 81 (11). – С. 56–69.

**О.В. Горша, В.І. Горша**

### СТАН ШКІРНО-ГАЛЬВАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ У АВТОВОДІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ПРОФЕСІЙНОГО СТАЖУ

Вивчали стан електрошкірного опору (ЕШО) діагностичних точок акупунктури у водіїв автотранспорту зі стажем професійної діяльності більше 10 років. Дослідження показують, що праця водія впливає на параметри ЕШО. Зміни мають фазний характер, особливості кожної фази пов'язані з експозицією несприятливого впливу виробничих чинників, що дозволяє по біофізичних параметрах діагностичних біологічно активних точок визначити наявність і глибину дизрегуляції в діяльності інтегративних систем організму і надалі застосовувати як алгоритм регулюючої фізіопунктурної терапії.

*Ключові слова: водії автотранспорту, електрошкірний опір, дизрегуляція, корекція порушень.*

*O.V. Gorsha, V.I. Gorsha*

**STATE OF DERMIC-GALVANIC REACTIONS FOR THE AUTODRIVERS OF DIFFERENT AGE-DEPENDENT GROUPS, IN DEPENDENCE ON DURATION OF PROFESSIONAL EXPERIENCE**

It is studied of the state of an electro-skin resistance (ESR) of diagnostic points for the drivers of motor transport with experience of professional activity more than 10 years. Researches show that driving labour exerts by influence on the parameters of ESR. Changes carry phase character, the features of every phase are related to the display of unfavorable influence of production factors of labour of drivers, that allows on the biophysical parameters of diagnostic bioactive points to define a presence and depth of disregulation activity of the integrative systems of organism in future to apply as an algorithm of regulative therapy.

*Key words: drivers of motor transport, electro-skin resistance, disregulation, correction of disturbance.*

*Поступила 23.02.10*