

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ
ХАРЬКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА —
КОЛЫБЕЛЬ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ УКРАИНЫ
(К 200-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РЕЦЕПТУРЫ ХГМУ)

А.Я. Цыганенко, Л.Т. Киричек, Т.В. Звягинцева
Харьковский государственный медицинский университет

*Всякая школа славна не числом,
а славою своих учеников.*

Н.И. Пирогов

Харьковская фармакологическая научная школа сформировалась в Украине раньше других на базе Харьковского императорского университета. Ее история и становление неразрывно связаны с историей Харьковского императорского университета и Харьковского медицинского института, ныне Харьковского государственного медицинского университета, и условно может быть разделена на три этапа.

Первый, самый сложный и долгий этап можно назвать организационным.

Кафедра фармакологии — ровесница Харьковского императорского университета. Первоначально университет состоял из четырех факультетов, один из них — медицинский. Среди шести кафедр медицинского факультета была основана кафедра врачебного веществословия, фармации и врачебной словесности. Это было время, когда фармакологии в современном понимании не было не только в России, но и в большинстве старых университетов Запада, где *materia medica* преподавалась вместе с фармацией и терапией. Возглавить кафедру врачебного веществословия ученый совет Харьковского императорского университета пригласил из-за границы (Венгрия) Георгия Георгиевича Корритари — выпускника Йенского университета, доктора медицины и магистра окулистики, почетного члена Йенского общества испытателей природы и минералистики. Уже на второй год после приезда профессора Г.Г. Корритари в Харьков его назначили деканом медицинского факультета и членом училищного комитета. Он принимал участие в упорядочении университетской библиотеки. Наряду с работой в университете профессор Г.Г. Корритари служил главным врачом в Харьковском военном ведомстве и как магистр окулистики оказывал бесплатную помощь пациентам с заболеваниями глаз.

Инициатором и организатором научного подхода к преподаванию стал профессор Михаил Прокофьевич Болгаревский, возглавлявший кафедру в 1812–1814 гг. Этому в немалой степени способствовало основание им в 1812 г. экспериментальной лаборатории, где студентам демонстрировались химические опыты, проводились экспериментальные исследования.

Преимущество фармакологии в преподавании началось с деятельности профессора Якова Никитовича Громова, заведовавшего кафедрой в 1816–1837 гг. В это время в соответствии с университетским уставом на кафедре кроме врачебного веществословия преподается общая терапия, токсикология, учение о минеральных водах, фармация, рецептура, диететика (гигиена). Я.Н. Громов был высокообразованным человеком, крупным специалистом, блестящим лектором, читал фармакологию по учебникам О.П. Нелюбина и «Российской полевой фармакопее». Именно Я.Н. Громову принадлежит идея о возможности классификации лекарственных веществ по принципу их терапевтического действия и химического строения. Им впервые был составлен каталог растений, произраставших вблизи Харькова, написан ряд трудов по фармакологии.

Первые годы, как это обычно бывает при создании новой кафедры, были подготовительными. Преподавание носило в основном познавательный характер. Первые профессора и преподаватели кафедры — Г.Г. Корритари, Ф.И. Гизе, Л.О. Ванноти, М.П. Болгаревский, Я.Н. Громов, П.А. Бутковский — были энциклопедистами, людьми высокообразованными, получившими общую медицинскую подготовку в Германии, Австрии, Франции. Свою деятельность на кафедре они связывали в первую очередь с преподаванием фармации и фармакогнозии, которые счита-

лись более важной областью медицинской науки сравнительно с другими предметами естествознания (химия, физика). Вместе с тем каждый из преподавателей внес вклад в создание кафедры, содержание и развитие преподавания предмета, которое проводилось не только по учебникам и работам западных ученых, но и по их собственным заметкам.

Выдающимся представителем начального периода истории кафедры и, по сути, основателем Харьковской фармакологической школы считают профессора Егора Степановича Гордиенко (заведовал кафедрой в 1838–1858 гг.). Серьезное знакомство с различными областями химии, современные познания по фармации, фармакогнозии, ботанике, умение работать с микроскопом, серьезные знания о составе минеральных вод Европы и России дают возможность считать его выдающимся ученым в области фармакологии того времени. Профессор Е.С. Гордиенко впервые поставил вопрос о выделении фармакологии в самостоятельную дисциплину. Пребывая за границей по поручению совета университета, профессор Е.С. Гордиенко приобретает оборудование для фармацевтической и химической лаборатории, используемое впоследствии не только в научных целях, но и в демонстрациях на лекциях. Научные интересы основателя школы широки и разнообразны: исследование минеральных вод, соленых озер, химического состава желчных и почечных камней. К научным исследованиям широко привлекаются студенты. Под руководством профессора Е.С. Гордиенко студент IV курса Георгий Савич за работу «О средствах наркотических в фармакологическом отношении» получает золотую медаль.

Уделяя большое внимание просветительской работе, с 1959 г. профессор Е.С. Гордиенко полностью переключается на общественную работу. Он является действительным заседателем гласной думы (до 1886 г.), городским головой (70-е гг. XIX в.), основателем товарищества грамотности, действительным (с 1864 г.) и почетным (с 1863 г.) членом Харьковского медицинского общества, почетным членом Университетской коллегии. Передал в библиотеку университета 195 томов научных изданий. До конца дней (умер в 1897 г.) был прогрессивным земским деятелем, отдававшим часть пенсии в пользу бедных студентов.

Формальное отделение фармакологии от фармации произошло при Григории Семеновиче Рындовском (1859–1867), который был назначен профессором кафедры фармакологии. Кафедра получает название, приближающееся к современному: экспериментальной и теоретической фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах, закрепленное Университетским уставом 1963 г., в котором преподавание фармакологии было окончательно отделено от фармации и фармакогнозии. Это произошло уже в период заведования кафедрой профессором Иваном Николаевичем Станкевичем (1863–1882).

Иван Николаевич Станкевич привнес в преподавание фармакологии клинический уклон. Высшее медицинское образование он получил в Киевском университете св. Владимира, дважды стажировался за границей и перед приездом в Харьков работал доцентом на кафедре патологической анатомии и физиологии в Киевском университете. Был опытным практическим врачом, свою актовую речь в 1867 г. посвятил эпидемическим болезням. Преподавал фармакологию, связывая ее с клинической практикой. Постоянно заботился о повышении материального оснащения фармакологической лаборатории, приобрел для нее специальное оборудование. Его научные работы в области фармакологии посвящены химико-физиологическому изучению атропина, физиологическому действию карбазотного кислого аммиака.

Широкую известность приобрела деятельность Николая Лаврентьевича Залесского, заведовавшего кафедрой в 1883–1893 гг. После окончания медицинского факультета Харьковского университета он усовершенствовал свои знания в Париже, Германии, а после возвращения в Россию по рекомендации И.И. Мечникова читал лекции в Императорской военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. Вернувшись в Харьков, вначале занимал должность доцента на кафедре судебной медицины по предмету токсикология, приобрел широкую известность как судебный эксперт. Его научной работой по исследованию уремического процесса в эксперименте и у больных заинтересовался знаменитый уже в то время хирург профессор Н.И. Пирогов. Научные работы профессора Н.Л. Залесского посвящены изучению свойств лекарственных растений, яда саламандры, отравлению лекарственными средствами — нитроглицерином и морфином. В это время кафедра укрепилась материально — получила ежегодную субсидию, новое помещение для научной лаборатории, научное оснащение, расширила штатный состав.

Недолговременным, но ярким как в учебном, так и в научном отношении было заведование кафедрой профессором Дометием Константиновичем Родзаевским (1893–1894). Сын священника, он закончил медицинский факультет Киевского университета св. Владимира. Защитил диссертацию на звание доктора медицины по теме «О распаде в органах и о антипиретическом действии никотиновых соединений салициловой кислоты». За время работы на кафедре профессор Д.К. Родзаевский составил новую программу по фармакологии и пособие к практическим занятиям, значительно увеличил научно-технические возможности лаборатории, внедрил биологи-

ческий эксперимент в практические занятия как неотъемлемую часть преподавания. Для изучения свойств минеральных вод ездил на Кавказ, за описание боржомской воды в Закавказье был награжден перстнем с вензельным изображением великого князя Михаила Михайловича. Профессор Д.К. Родзаевский — фармаколог первого поколения, времени, совпавшего с началом подготовки специалистов-фармакологов. За время непродолжительной работы он успел опубликовать научные работы по фундаментальным вопросам фармакологии, гомеопатии, биологических наук. Умер в возрасте 37 лет (Д.К. Родзаевский страдал пороком сердца), показав своей жизнью пример честного и беззаветного служения науке. С его уходом окончился I этап развития кафедры — этап формирования и становления школы фармакологов.

Второй этап ознаменовался созданием основ «патологической фармакологии» — изучением действия лекарств на различных экспериментальных моделях заболеваний. Его основоположником является профессор Сергей Александрович Попов (возглавлял кафедру в 1895–1912 гг.). Имея многолетний опыт преподавательской работы на кафедре фармакологии Императорской военно-медицинской академии, он создал в Харькове такую кафедру, которая стала центром научной мысли в университете. По его предложению совет медицинского факультета увеличил финансирование фармакологической лаборатории. Это позволило капитально оснастить лабораторию даже редкими в то время электротехническими приборами. Получали помощь из лабораторий общей патологии (профессор А.В. Репрев) и нормальной физиологии (профессор В.Я. Данилевский). Во время руководства профессора С.А. Попова на базе фармакологической лаборатории было выполнено 12 диссертаций и 43 научных работы по различным вопросам фармакологии. Среди последних — 16 студенческих работ.

Круг научных интересов профессора С.А. Попова был чрезвычайно широким. Под его руководством изучались лекарственные растения — кукурузные рыльца, конопля, лист березы, американский подснежник, рожь, экстракт обвойника, действующие вещества из растений — стиптицин, гидрастинин, эйкаин, антиарил, голокаин, нафтиловая кислота, ареколин, перонин, фармакологически активные вещества — трибромрезорцин, оксикамфора, веронал, пеллотин, лимоннокислый кобальт. Его диссертация посвящена фармакологии пилокарпина, научные публикации — фармакологическому изучению стирола, новых диуретических средств из народной медицины, трихлорфенола, паральдегида, сульфонала, истории противохолерных средств, исследованию минеральных источников Кавказа (Железноводск, Нарзан, Эссентуки).

Опыт преподавания профессор С.А. Попов обобщил в методическом пособии «К вопросу о преподавании фармакологии в наших университетах». Преподавание фармакологии ставится на экспериментальный фундамент. Профессор С.А. Попов — автор 100-летней истории кафедры фармакологии Харьковского императорского университета, материалы которой являются фундаментальным источником исторических сведений не только о кафедре фармакологии, но и об университете в целом.

Принципы и закономерности патологии в преподавание фармакологии внес профессор Яков Яковлевич Постоев (ученик и сотрудник знаменитого патолога профессора А.В. Репрева), заведовавший кафедрой в 1912–1929 гг. Это были годы революции и Гражданской войны. Жизнь требовала увеличения подготовки медицинских кадров, в связи с чем открывались новые медицинские и фармацевтические вузы (в гг. Харькове, Днепрпетровске, Запорожье). В 1920 г. на базе объединения медицинского факультета Харьковского университета и Женских медицинских курсов была создана Медицинская академия, которая в 1921 г. была реорганизована в Медицинский институт. В этот период при изложении фармакологии наряду с лекциями и практическими занятиями вводятся семинары. В целях помощи студентам при изучении рецептуры Я.Я. Постоев в 1928 г. издал монографию «Рецептура». Реорганизационные процессы не снизили научно-исследовательской активности профессора Я.Я. Постоева. Он работал в разных областях фармакологии: занимался изучением снотворных, сердечных средств, исследованием острого и хронического отравления организма животных этиловым алкоголем. Основные его работы были посвящены изучению влияния панкреатита на экспериментальный диабет, хинина — на газообмен у птиц и животных, радия — на действие некоторых лекарственных веществ. Под руководством профессора Я.Я. Постоева выполнено около 20 диссертаций. В этот период на кафедре работали приват-доцент доктор медицины В.П. Мосешвили, помощник прозектора Ф.И. Готовко, ассистенты Г.В. Тутаев и А.И. Черкес (в дальнейшем известные фармакологи), О.И. Шафири. В 1918 г. при кафедре еще работал внештатный заслуженный ординарный профессор С.А. Попов.

Начало третьего этапа развития кафедры и ее научной школы неразрывно связано с именем Александра Ильича Черкеса, заведовавшего кафедрой с 1930 по 1944 г. Выдающийся воспитанник Харьковского университета, ставший ученым с мировым именем, академик АМН СССР профессор А.И. Черкес начал научную работу еще студентом медицинского факультета Харьковского университета так же, как и профессор Я.Я. Постоев, в лаборатории профессора

А.В. Репрева. После окончания университета (1917) и службы в армии А.И. Черкес работал ассистентом (1921–1926), а затем доцентом (1927–1929) на кафедре фармакологии. После избрания заведующим кафедрой он активно занимался вопросами организации и усовершенствования педагогического процесса, используя опыт ведущих кафедр России и Германии, где прошел стажировку. Под его редакцией в этот период было издано пособие для практических занятий по фармакологии «Вадемекум» и учебник «Основы фармакотерапии». Ведущими проблемами его научных исследований на кафедре становятся фармакология сердечно-сосудистой системы и вопросы токсикологии, главные итоги которых были отражены в монографиях «Экспериментальные исследования по фармакологии сердца» и «Основы токсикологии боевых отравляющих веществ». В период заведования профессором А.И. Черкеса на кафедре работали доценты В.Ф. Мельникова, Н.М. Дмитриева, ассистенты В.И. Сила, С.П. Закривидорога, М.И. Сластен, аспиранты А.И. Руденко, З.Н. Орлова, Т.И. Лигина, М.М. Брук, Р.З. Вагода. Многие из них впоследствии стали известными учеными и педагогами.



Профессор А.В. Репрев с учениками (Харьков, 1918).
Крайний справа А.И. Черкес, рядом с ним Д.Е. Альперн

Кафедра фармакологии и лаборатория фармакологии Украинского института экспериментальной медицины, которой также руководил А.И. Черкес, становятся центрами научной фармакологической мысли в Украине. Именно здесь А.И. Черкес активно проявляет себя как фундатор новых направлений в фармакологии и токсикологии — биохимической фармакологии, биохимической токсикологии, вокруг которых сконцентрировались впоследствии усилия многих поколений украинских фармакологов.

Одновременно с основной работой в Харьковском медицинском институте профессор А.И. Черкес создал кафедру фармакологии в Харьковском фармацевтическом институте (ныне Национальный фармацевтический университет) и был ее первым заведующим (1924–1938), руководил кафедрой фармакологии Харьковского стоматологического института (ныне Украинской медицинской стоматологической академии, г. Полтава). Вопросы фармакологии в области создания лекарственных средств плодотворно разрабатывали профессора В.И. Сила, Е.С. Розовская, М.А. Ангарская, Я.И. Хаджай, Г.В. Оболенцева, кандидаты медицинских наук А.И. Безрук, В.Е. Соколова, Е.А. Васильченко. В настоящее время в этом направлении успешно трудятся профессора С.Я. Дроговоз, Н.Ф. Маслова, Л.В. Яковлева, кандидат медицинских наук Л.А. Чайка.

Научная деятельность академика А.И. Черкеса явилась основой научной фармакологической школы, вначале харьковской, а с 1945 г. — киевской. В период работы А.И. Черкеса в Харьковском медицинском институте кафедра фармакологии становится одной из ведущих фармакологических кафедр в Украине и Советском Союзе. Чем больше времени отделяет нас от той поры, когда бурно развивалась школа академика А.И. Черкеса, тем более отчетливыми становятся представления об огромном наследии, которое он оставил отечественной медицине.

Во время Великой Отечественной войны Харьковский медицинский институт был эвакуирован в г. Чкалов, где А.И. Черкес продолжал руководить кафедрой. В 1942 г. приказом НК здравоохранения СССР он был командирован на весь военный период в г. Москву во Всесоюзный инсти-

тут патологии и терапии интоксикации «для усиления научно-исследовательской работы по санитарно-химической защите населения». Он одним из первых приобщил фармакологию к решению ряда вопросов санитарно-химической защиты, в связи с чем во время Великой Отечественной войны профессор А.И. Черкес был главным токсикологом МЗ СССР. В 1944 г. из Москвы он был направлен в Киев, где возглавил кафедру фармакологии Киевского медицинского института.

Экспериментальные исследования профессора А.И. Черкеса в области биохимии кардиотонических средств и фармакотерапии отравлений тяжелыми металлами явились научным фундаментом дальнейших научных разработок на кафедре уже под руководством заслуженного деятеля науки СССР профессора Н.С. Харченко, который заведовал кафедрой фармакологии с 1944 по 1985 г.

Профессор Н.С. Харченко был инициатором создания на кафедре учебных музеев и класса программированного обучения, учебной аптеки, много внимания уделял усовершенствованию новых форм обучения, техническим средствам и наглядности обучения. В 1966 г. под его редакцией было издано методическое пособие «Практические занятия по фармакологии с рецептурой» и составлено пособие по основным латинским международным названиям и синонимам наиболее важных лекарственных препаратов для иностранных студентов. Обязательным элементом лекционного процесса профессор Н.С. Харченко считал демонстрацию действия лекарственных средств на животных.

Большой интерес у Н.С. Харченко вызывало изучение лекарственной флоры СССР и природных соединений, которые применялись в народной медицине. В этом направлении на кафедре выполнялись и основные научные исследования. В период заведования кафедрой профессором Н.С. Харченко были выполнены и защищены 10 докторских и 58 кандидатских диссертаций, опубликованы более 300 научных работ, 2 монографии, получены 15 авторских свидетельств, создан ряд препаратов (аллилчеп, аллилглицер).

За большие заслуги в подготовке врачебных кадров и плодотворную научную деятельность профессор Н.С. Харченко был награжден орденом Трудового Красного Знамени, а в 1968 г. ему было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки СССР.

С 1985 по 2002 г. кафедрой заведовала и сейчас продолжает плодотворно работать ученица профессора Н.С. Харченко доктор медицинских наук профессор Людмила Трофимовна Киричек, выпускница Харьковского медицинского института (1956), впоследствии аспирант (1956–1959), ассистент (1962–1965), доцент (1966–1985) этой же кафедры. Определилось главное научное направление кафедры на современном этапе — изучение фармакологической коррекции неблагоприятных последствий эмоционального стресса, явившееся продолжением научного направления академика А.И. Черкеса по изучению реакции организма на лекарства и яды в зависимости от исходного состояния организма. Данные исследований различных нейротропных средств, препаратов сердечно-сосудистого действия, метаболитов триптофанового обмена, блокаторов Ca²⁺-каналов, нейропептидов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, метилксантинов с антигипоксической активностью, некоторых ароматических растений, выполненных в этот период на кафедре на разных моделях стресса, убедительно показали, что все эти средства, воздействуя на естественные процессы и функции защиты организма от эмоционально-отрицательных факторов, проявляют стресспротекторные свойства.

Главным направлением педагогической работы кафедры является преподавание фармакологии, а с 1995 г. — еще и двух элективных циклов: «Фитотерапия» и «Основы современной гомеопатии». Система обучения, которая сложилась на кафедре, подтверждает существенную роль в этом процессе разносторонних методических форм, наглядности и технических методов. Профессор Л.Т. Киричек — один из авторов учебника «Фармакология» (2001) (редактор — член-корреспондент НАН и АМН Украины профессор И.С. Чекман), являющегося лучшим современным учебником по фармакологии и рекомендованного МЗ Украины в качестве основного. Сотрудники кафедры вошли в авторский коллектив пособия по клинической фармакологии, которое издано в двух томах Харьковским государственным медицинским университетом (1995). Опубликованы учебник «Врачебная рецептура» (2003) и «Російсько-українсько-латинський тлумачний словник назв лікарських засобів» (2004). Кафедра является базой для обучения и стажировки преподавателей фармакологии медицинских училищ г. Харькова и Харьковской области. На протяжении 5 лет (1997–2001) кафедра проводила Украинскую студенческую олимпиаду по фармакологии.

В этот период проведены доклинические исследования новых лекарственных форм ряда известных препаратов (нитроглицерин, этаперазин), ряда новых лекарственных средств желчегонного, ранозаживляющего и противовоспалительного действия. Итогом этой работы стало разрешение Фармкомитетом МЗ СССР, а впоследствии и МЗ Украины на проведение клинических испытаний пяти препаратов: стахихола, аэрозоля и мази нитроглицерина, амизила по новому виду адаптогенного действия, этаперазина-лонг для инъекций, которые уже разрешены к медицинскому применению. Кроме того, выполнялся ряд исследований по оценке безвредности кос-

метических мазей, кремов, средств для сухой чистки рук, шампуней, гигиенических средств для полости рта, профилактики педикулеза.

По результатам выполненных исследований сотрудники кафедры опубликовали 170 научных работ, в том числе 2 монографии, получено 14 авторских свидетельств. Фундаментальные научные исследования положены в основу ряда диссертационных работ.

С 2002 г. кафедру возглавляет доктор медицинских наук профессор Татьяна Владимировна Звягинцева, выпускница Харьковского медицинского института, представитель известной школы патолога А.В. Репрева (ученица профессоров Р.У. Липшиц и Н.А. Клименко). Так в третий раз после профессора Я.Я. Постоева и академика А.И. Черкеса знаменитая фармакологическая школа Харьковского университета пополнилась представителем другой именной школы — харьковской патофизиологической. Характерная черта современного этапа развития школы — сохранение преемственности научного направления и самостоятельная жизнь в фармакологической науке.

Научные исследования Т.В. Звягинцевой, в частности изучение механизмов развития длительно незаживающих ран, местных лучевых повреждений, органично влились и позволили расширить традиционную тематику научных исследований кафедры, касающихся путей фармакологической коррекции неблагоприятных последствий стресса за счет представлений о лучевых поражениях как факторах стресса. Установленные закономерности позволили разработать новые подходы к лечению лучевых повреждений на основе местного применения биоэнергетических и субстратсодержащих лечебных препаратов.

В настоящее время на кафедре продолжается углубленное изучение механизмов стресса различной этиологии в целях фармакологической коррекции, поиск новых антистрессовых и ранозаживляющих средств.

Т.В. Звягинцева — автор около 200 научных и учебно-методических работ, 15 авторских свидетельств, патентов Украины и Российской Федерации, один из авторов монографии «Квантово-биологическая теория» (2003), соавтор проектов и руководитель научных программ, получивших два гранта Министерства здравоохранения Украины и выполняемых в рамках Государственного конкурсного приоритетного базового финансирования научной и научно-практической деятельности: «Механизмы лучевых повреждений, пути профилактики и коррекции» (1998–2001) и «Закономерности и особенности лучевых поражений, возможности предотвращения и коррекция осложнений радиотерапии» (2001–2007). В 2004 г. фармакологи Харьковщины избрали профессора Т.В. Звягинцеву председателем Харьковского отделения Ассоциации фармакологов Украины.

В последние годы коллектив кафедры пополнился молодежью — ассистентами, соискателями, аспирантами: Т.В. Климяк, К.Б. Герман, Е.О. Зубова, И.В. Халин. Воспитанники кафедры активно участвуют в научно-исследовательской работе, научных форумах, олимпиадах. За самый содержательный и прекрасно иллюстрированный доклад ассистент К.Б. Герман получила грант IV Национального конгресса патофизиологов Украины с международным участием (Черновцы, 2004). Победителями студенческих олимпиад по фармакологии на протяжении многих лет становятся воспитанники кафедры: О. Горбулич (1992/93 уч. год), К. Симонок (1996/97 уч. год),



Сотрудники кафедры фармакологии и медицинской рецептуры ХГМУ (2004)

К. Ворона (1998/99 уч. год), Ю. Соколовский, В. Антонюк, Барокат Камаль Ахмад (1999/00 уч. год), С. Миронченко, М. Губин, М. Эманалли (2000/01 уч. год), И. Адашевский (2002/03 уч. год), Э. Гаман, А. Вакуленко, О. Борщ (2003/04 уч. год).

Усовершенствуется учебная и методическая работа, расширяется компьютерный класс за счет компьютеров современной конфигурации, создано несколько обучающих и контролирующих программ на всех этапах контроля знаний студентов, в частности по подготовке к лицензионным экзаменам, сформирован и постоянно расширяется банк тестовых заданий «КРОК-1». Упор методической работы делается в сторону оптимизации самостоятельной работы студентов. С этой целью изданы учебное пособие «Лікарська рецептура» с грифом МЗ Украины (2003), «Російсько-українсько-латинський тлумачний словник назв лікарських засобів» (2004), «Рабочая тетрадь по фармакологии» (2003), «Блок экзаменационных материалов» (2003), «Классификация лекарственных средств» (2002), для англоязычных студентов «Руководство по фармакологии» (2002) и «Врачебная рецептура» (2002), готовятся к изданию с грифом МЗ Украины учебные пособия «Изучаем фармакологию» для самостоятельной работы студентов и совместно с кафедрой нервных болезней «Ноотропные средства».

Преподавательская и организаторская деятельность ученых-фармакологов с момента создания медицинского факультета имела большое значение для его развития и развития университета в целом. Некоторые заведующие кафедрой были в свое время деканами медицинского факультета или его лечебного отделения, членами училищного комитета, университетской коллегии (Г.Г. Корритари, 1806–1810; М.П. Болгаревский, 1812–1814; Я.Н. Громов, 1816–1837; Е.С. Гордиенко, 1838–1858; Н.Л. Залесский, 1883–1893), принимали участие в создании Харьковского медицинского общества, были авторами его первого статуса (Г.С. Рындовский, Н.Л. Залесский) и широко известны в Харькове, Харьковской губернии, Киеве и Санкт-Петербурге. Профессор С.А. Попов (1895–1912) в своей работе использовал богатый преподавательский опыт, полученный на кафедре фармакологии Императорской военно-медицинской академии, он — автор 100-летней истории кафедры фармакологии Харьковского университета с 1806 по 1904 г. Создание харьковской фармацевтической школы, Харьковского фармацевтического института (ныне университета) и кафедры фармакологии в нем является результатом многолетней научно-организаторской работы ученых-фармакологов медицинского факультета Харьковского университета.

В развитии харьковской школы фармакологов можно выделить три этапа.

I этап — формирование и становление школы. Заложено фундамент для исследования свойств лекарственных средств растительного происхождения, отравления лекарствами. Основатель школы — профессор Егор Степанович Гордиенко (1838–1858*); последователи — профессора Григорий Семенович Рындовский (1859–1862), Иван Николаевич Станкевич (1863–1882), Николай Лаврентьевич Залесский (1883–1893), Дометий Константинович Родзаевский (1863–1894).

II этап — закладка основ «патологической фармакологии» — изучения действия лекарств на экспериментальных моделях заболеваний. Основоположники — профессора Сергей Александрович Попов (1895–1912) и Яков Яковлевич Постолев (1912–1929).

III этап связан с научной деятельностью академика АМН СССР профессора Александра Ильича Черкеса (с 1921 г. — преподавателя кафедры, с 1930 по 1944 г. — заведующего кафедрой) — фундатора новых научных направлений в фармакологии и токсикологии: биохимической фармакологии, биохимической токсикологии, вокруг которых концентрируются усилия многих поколений фармакологов.

Последователи — заслуженный деятель науки УССР профессор Николай Семенович Харченко, профессора Людмила Трофимовна Киричек, Татьяна Владимировна Звягинцева. Главное научное направление — исследование роли исходного состояния организма в механизмах возникновения и особенностях проявлений фармакологических реакций, поиск средств с антистрессовым действием, разработка новых подходов к фармакологической коррекции лучевых поражений.

Основные достижения следующие:

- исследование, разработка и внедрение кафедрой самостоятельно или с ее участием для фармацевтического производства более 150 лекарственных препаратов, новых лекарственных форм, лекарственных растений, химических соединений;
- получение и внедрение в практику здравоохранения более 200 авторских свидетельств, патентов, рацпредложений;
- публикация более 850 научных изданий, среди них всемирно известные монографии Я.Я. Постолева «Рецептура», А.И. Черкеса «Экспериментальное исследование по фармакологии сердца», «Основы токсикологии боевых отравляющих веществ»;
- подготовка более 120 докторов и кандидатов наук.

* Годы заведования кафедрой.

Лекарственные препараты,

- разработанные и предложенные кафедрой для фармакопромышленного производства

| | |
|---|---|
| <p><i>Антиверруцин</i> <i>Аллилглицер</i> <i>Аллилчеп</i> <i>Сиккоплацентин</i> <i>Сиккогепин</i> <i>Плацентин</i></p> | <p><i>Линимент плацентина</i> <i>Умбигем</i> <i>Сухая плацентарная оболочка</i> <i>Сухая плацента</i> <i>Сухая кожа</i> <i>Сухая кость</i></p> |
|---|---|
- прошедшие экспериментально-клинические исследования

| | |
|---|--|
| <p><i>Гипохолестерол</i> <i>Рубизид</i> <i>Мазь алоэ древовидного</i></p> | <p><i>Кратегид</i> <i>Аллисик</i></p> |
|---|--|
- полученные из других научно-исследовательских учреждений и кафедр и изученные на кафедре фармакологии

| | |
|---|--|
| <p><i>Олеандрин</i> <i>Белковый гидролизат</i> <i>МСП (масло-смола-пирролиз)</i> <i>Коронеллин</i> <i>Неоцид сухой</i> <i>Растительное масло с антиоксидантом</i> <i>Сапидозид</i> <i>Эуфразид</i> <i>Корнерин</i> <i>Хлорцикламид</i> <i>Полиэтиленоксид</i></p> | <p><i>Сульфатурид</i> <i>Настойка женьшеня</i> <i>Кофранал</i> <i>Адонитоксин</i> <i>Сорбит</i> <i>Климапин</i> <i>Фитосед</i> <i>Урофит</i> <i>Хелискан</i> <i>Рависол</i></p> |
|---|--|
- изученные кафедрой по предложению ученого совета МЗ УССР

| | |
|--|---|
| <p><i>Стронция нитрат</i> <i>Цезия хлорид (сульфат, нитрат, карбонат)</i> <i>Циркония хлорид</i></p> | <p><i>Лантана смесь</i> <i>Хлорофос</i> <i>Вофатокс</i> <i>Неоцид нативный</i></p> |
|--|---|
- изученные сотрудниками кафедры

| | |
|---|--|
| <p><i>Горчица сарептская</i> <i>Ягель пестрый</i> <i>Хвоц лесной</i> <i>Гриб березовый (чага)</i> <i>Женьшень</i> <i>Ольха клейкая</i> <i>Олеандр обыкновенный</i> <i>Лимонник китайский</i> <i>Гриб чайный</i></p> | <p><i>Кендырь зверобойнолистный</i> <i>Лук репчатый</i> <i>Боярышник украинский</i> <i>Манжетка обыкновенная</i> <i>Алоэ древовидное</i> <i>Душевка тимьянная</i> <i>Орех мыльный вьетнамский</i> <i>Чистотел большой</i></p> |
|---|--|

200-летняя история преподавания фармакологии на медицинском факультете Харьковско-го императорского университета, в Харьковском медицинском институте, в Харьковском государственном медицинском университете, достижения в разработке фундаментальных проблем фармакологической науки выдающихся ученых кафедры — надежный залог дальнейшего развития фармакологии как науки и предмета преподавания в Харьковском государственном медицинском университете.

Список использованной литературы

1. *Багалей Д.И.* Опыт истории Харьковского университета (По неизданным материалам). Харьков, 1904. Т. I (1802–1815 гг.). 1204 с. Т. II (1815–1835 гг.). 1136 с.
2. *Попов С.А.* Кафедра фармакологии. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования (1805–1905). Харьков, 1905–1906. Ч. II: 311–325; Ч. III: 85–110.
3. *Попов М.А.* Столетняя история Императорского Харьковского университета. Том, посв. истории мед. фак-та. Харьков, 1906: 85–110, 311–325.
4. Черкес Александр Ильич. Фармакология и токсикология: Республ. сб. науч. тр.; Под ред. Ф.П. Тринус. К., 1974; 9: 3–9.
5. *Харченко Н.С.* Кафедра фармакологии. Очерки истории Харьковского медицинского института. Харьков, 1969: 115–120.
6. Харьковское медицинское общество (1861–1911). Очерки его 50-летней деятельности. Харьков, 1913. 539 с.
7. *Викторов А.П.* К истории развития фармакологии в Украине (I часть). Новости медицины и фармации 2002; 1–2: 105–106.
8. *Викторов А.П.* К истории развития фармакологии в Украине (II часть). Новости медицины и фармации 2002; 3–4: 107–108.

**АКАДЕМИК А.И. ЧЕРКЕС И ЕГО ШКОЛА.
ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ**

И.С. Чекман, С.Б. Французова, Н.А. Горчакова

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В славной плеяде деятелей отечественной медицины видное место занимает выдающийся фармаколог и токсиколог, академик АМН СССР, заслуженный деятель науки Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Ильич Черкес. Беззаветная преданность науке, творческая активность, целеустремленность в поисках новых путей научных исследований, высокая ответственность, требовательность к себе, умение сплотить и направить по единому пути большой коллектив учеников — вот прекрасные черты А.И. Черкеса — ученого и организатора науки. А.И. Черкес говорил: «Я счастлив, что служу медицине, служу клинике». Александр Ильич отличался большой скромностью, сердечностью, нравственным благородством, высокой душевной щедростью и простотой.

А.И. Черкес родился 2 мая 1894 г. и 55 лет отдал служению науке, подготовке научно-педагогических кадров. Еще будучи студентом медицинского факультета Харьковского университета, Александр Ильич заинтересовался экспериментальными исследованиями и поставил первые опыты в лаборатории выдающегося патолога профессора А.В. Репрева.

После окончания университета в 1917 г. молодой ученый служил в армии. После демобилизации он становится вначале ассистентом (1921–1926), а затем и доцентом (1927–1929) кафедры фармакологии ХМИ. В 1930 г. Александра Ильича после нескольких лет стажировки в Берлинском университете у выдающегося немецкого фармаколога П. Тренделенбурга избирают заведующим кафедрой фармакологии Харьковского медицинского института.

Уже в довоенные годы формируется направленность научных изысканий А.И. Черкеса. Проявляется широта его научных интересов, стремление найти наиболее актуальную тематику. Одновременно с работой на кафедре фармакологии Харьковского медицинского института А.И. Черкес руководил лабораториями фармакологии и токсикологии в Украинском институте экспериментальной медицины и Украинском санитарно-химическом институте (1932–1941). В годы Великой Отечественной войны он был главным токсикологом Народного комиссариата здравоохранения страны.

С первых шагов своей научно-педагогической деятельности Александр Ильич исходил из предпосылки, что в основе нарушения функции организма лежат изменения метаболизма на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне. Поэтому основные усилия он посвятил новому направлению отечественной фармакологии — биохимической фармакологии (биохимической фармакодинамике). Особое внимание ученый уделял группе сердечных гликозидов и задолго до открытия дигиталисоподобного фактора был уверен в его наличии. Уже в 30-е годы Александр Ильич и сотрудники руководимой им кафедры фармакологии Харьковского медицинского института (В.Ф. Мельникова, М.А. Ангарская, Е.С. Розовская, М.И. Сластен) начали классические исследования по изучению действия сердечных гликозидов на здоровое сердце и при различных патологических состояниях.

В первых экспериментах на различных видах животных (собаки, кролики, кошки, крысы) изучалось действие сердечных гликозидов на показатели энергетического обмена. Было установлено, что в то время как сердечные гликозиды в малых (условно-терапевтических) дозах увеличивали содержание гликогена в миокарде животных, в больших (токсических) дозах они способствовали истощению его запасов. По мнению А.И. Черкеса, снижение содержания гликогена в данных условиях было подобным развитию гипоксии (аноксии) миокарда вследствие нарушения гемодинамики.

Следующим этапом научной деятельности А.И. Черкеса было проведение серии испытаний на сердечно-легочном препарате собаки в целях выявления механизмов изменения уровня гликогена в миокарде человека при сердечной недостаточности. На основании этих исследований было установлено, что под влиянием условно-терапевтических доз сердечных гликозидов мио-

кард способен поглощать из притекающей крови глюкозу и молочную кислоту, тогда как нарушение утилизации молочной кислоты сердцем и поступление ее в кровь в больших количествах является одной из характерных черт сердечной недостаточности. Последующие эксперименты позволили установить, что интенсификация поглощения молочной кислоты в условиях сердечной недостаточности сопровождается устранением симптомов данной патологии.

На следующем этапе целью работ Александра Ильича и его сотрудников стало исследование влияния сердечных гликозидов различного происхождения (препаратов наперстянки, строфанта, ландыша) на уровень макроэргических фосфатов. Большая серия исследований была посвящена выяснению действия сердечных гликозидов на ферменты гликолиза, цикла Кребса и процессы окислительного фосфорилирования (Н.М. Дмитриева, К.И. Рубчинская). При сердечной недостаточности сердечные гликозиды способствовали нормализации сниженной активности ферментов. А.И. Черкесом установлено важное фармакодинамическое свойство кардиостероидов — нормализующее влияние на процессы энергообразования, в основе которого лежит прямое непосредственное воздействие на митохондриальный аппарат клетки. Это предположение было подтверждено экспериментами по изучению влияния гликозидов на дыхание и сопряженное с ним окислительное фосфорилирование в митохондриях, выделенных из сердечной мышцы. Так, если у здоровых животных сердечные гликозиды мягко разобщали дыхание и окислительное фосфорилирование, то в условиях сердечной недостаточности препараты нормализовали сниженные при данной патологии процессы дыхания и фосфорилирования, восстанавливая дыхание в большей степени.

Учитывая взаимосвязь углеводно-фосфорного обмена с обменом электролитов и функцией сократительных белков, следующий этап экспериментальных исследований А.И. Черкес посвятил изучению воздействия сердечных гликозидов на электролитный баланс здорового миокарда и миокарда в условиях недостаточности сердца (К.И. Рубчинская, Р.Д. Самилова). Исследования в этом направлении позволили выявить, что сердечные гликозиды в терапевтических дозах в условиях сердечной недостаточности и гипоксии устраняли дефицит калия и нормализовали баланс натрия. Таким образом, А.И. Черкесом был установлен факт влияния сердечных гликозидов на транспорт электролитов через мембрану.

Большое значение имело выяснение влияния сердечных гликозидов на белковый обмен миокарда (Н.М. Дмитриева, Н.А. Горчакова). Если в интактном миокарде сердечные гликозиды в условно-терапевтических дозах вызывали только сдвиги уровня саркоплазматических белков, то в условиях сердечной недостаточности и гипоксии данные препараты способствовали восстановлению содержания всех белковых фракций миокарда и в первую очередь сократительных белков, что играло существенную роль в реализации как кардиотонического, так и брадикардического действия сердечных гликозидов. В последующие годы было показано также, что сердечные гликозиды восстанавливают нарушенное содержание сульфгидрильных групп как в миокарде, так и в организме в целом при сердечной недостаточности и гипоксии (Л.Г. Голота).

На основании того факта, что незестерифицированные жирные кислоты являются значимой фракцией, участвующей в энергетическом обмене клетки, и способствуют формированию ее структурных элементов, важным этапом исследований, проводимых под руководством А.И. Черкеса, явилось изучение влияния сердечных гликозидов на показатели липидного обмена миокарда (И.Ф. Полякова). Были установлены количественные и качественные изменения состава липидов миокарда, определяемые дозой и условиями введения препаратов. Сердечные гликозиды снижают уровень общих липидов, липопротеидов низкой плотности, незестерифицированных жирных кислот в миокарде интактных животных, что связано с повышением липолитической активности миокарда и увеличением их утилизации. В условиях сердечной недостаточности гемодинамического типа сердечные гликозиды нормализуют измененную липолитическую активность, содержание липопротеидов низкой плотности, уровень холестерина, способствуя увеличению липопротеидов высокой плотности. Анализ действия сердечных гликозидов на липидный обмен миокарда при экспериментальной патологии (острой и подострой сердечной недостаточности) позволил сделать заключение о значительной роли изменений данного звена метаболического обеспечения функции сердца в механизме их кардиотонического эффекта.

Уже в 30-е годы Александр Ильич Черкес заинтересовался участием триггерных механизмов (вагусных и адренергических влияний) в действии сердечных гликозидов на метаболизм миокарда. Так, было установлено, что длительная инфузия ацетилхолина увеличивает уровень гликогена в миокарде. В последующем на сердечно-легочном препарате был подтвержден синергизм сердечных гликозидов с ацетилхолином в малых (субпороговых) дозах. При этом наблюдалось потенцирование эффектов данных веществ, что характеризовалось значительным замедлением сердечного ритма, увеличением минутного и ударного объема крови, повышением систолы и коронарного кровотока. Одновременно наблюдался рост поглощения молочной ки-

слоты из притекающей крови. Таким образом, ацетилхолин способствовал усилению влияния строфантина в субпороговых дозах на деятельность сердца и энергетический обмен.

С 1944 г. деятельность ученого неразрывно связана с кафедрой фармакологии Киевского медицинского института им. А.А. Богомольца, которой он руководил до 1971 г., а затем до последних дней жизни был научным консультантом. А.И. Черкес также руководил лабораторией фармакологии Киевского научно-исследовательского института фармакологии и токсикологии Минздрава Украины.

В 1960–1970-е годы внимание ученых различного профиля, прежде всего фармакологов, было привлечено к исследованию функции и обмена катехоламинов, а также к исследованию роли медиаторов нервной системы в механизме действия лекарств различных фармакологических групп. Был выполнен значительный объем исследований по выяснению роли адренергических механизмов в действии сердечных гликозидов и других кардиотропных средств (С.Б. Французова). Проведенные исследования позволили установить особенности воздействия сердечных гликозидов на содержание катехоламинов в органах с богатой адренергической иннервацией (сердце, надпочечники) как у интактных животных, так и у опытных в условиях экспериментальной сердечной недостаточности.

Наряду с этим было изучено влияние сердечных гликозидов на деятельность сердца и показатели гемодинамики при изменении функционального состояния адренореактивных структур, а также характер действия препаратов на метаболические процессы, связанные с медиаторными эффектами в целом. Результаты исследований показали, что кардиостероиды в широком диапазоне доз и через различные интервалы времени после введения снижают уровень катехоламинов в миокарде и надпочечниках крыс. Данные анализа этого эффекта сердечных гликозидов с точки зрения влияния на различные формы депонирования катехоламинов (функционально-активное лабильное депо, «нуклеотидзависимое» стабильное депо) с использованием фармакологических агентов, модифицирующих уровень депонированных моноаминов (резерпин, тирамин, унитиол, α - и β -адреноблокаторы), убедительно показали, что сердечные гликозиды высвобождают катехоламины из лабильной функционально значимой фракции депо.

В связи с тем что сердечная недостаточность характеризовалась снижением уровня катехоламинов в миокарде, важным этапом исследований явилось выяснение особенностей действия гликозидов на это звено при экспериментальной сердечной недостаточности. В условиях патологии гликозиды нормализовали содержание катехоламинов в сердечной мышце, что дало основание считать этот эффект одним из звеньев механизма, обеспечивающего кардиотонический эффект строфантина и близких к нему гликозидов при сердечной недостаточности.

Гипотеза о вовлечении катехоламинов в реализацию кардиотонического действия сердечных гликозидов была подтверждена исследованиями гемодинамических эффектов гликозидов при изменении функционального состояния адренореактивных структур (на фоне блокады α - и β -адренорецепторов). В этих условиях имело место снижение как стимулирующего влияния гликозидов на работу сердца, так и кардиотоксичности препаратов. Одновременно было установлено, что строфантин повышает артериальное давление у крыс и потенцирует прессорный эффект норадреналина, хотя прессорное действие гликозида может устраняться α -адреноблокаторами, что также свидетельствует о вовлечении адренореактивных структур в реализацию данного эффекта.

Таким образом, была сформулирована и экспериментально обоснована гипотеза о роли катехоламинов в реализации положительного инотропного действия сердечных гликозидов: сердечные гликозиды снижают уровень норадреналина в тканевых депо, тормозят «растворимую систему расслабления» миокарда и, способствуя высвобождению кальция из структур саркоплазматического ретикулума, реализуют свой положительный инотропный эффект (С.Б. Французова).

Проведенные под руководством Александра Ильича Черкеса исследования позволили установить факт нормализации сердечными гликозидами различных биохимических показателей обмена миокарда в условиях сердечной недостаточности и гипоксии и подобным образом влиять на различных уровнях функциональной и метаболической организации. В результате появилось классическое учение А.И. Черкеса о трофическом влиянии сердечных гликозидов, которое, по мнению автора, является весьма важным фактором в их специфическом многогранном эффекте и лежит в основе нормализации сократительной активности сердца, измененной при его недостаточности. Эти исследования нашли отражение в монографиях и сборниках: сборник «Экспериментальные исследования по фармакологии сердца» (1941); раздел «Сердечные гликозиды» в «Руководстве по фармакологии» (1961), статья «Зависимость фармакодинамики сердечных гликозидов от функционального состояния организма»; сборник «Современные проблемы фармакологии» (1962); сборник «Фармакология сердечно-сосудистых средств» (1965) под редакцией А.И. Черкеса; статья «Фармакодинамика сердечных гликозидов в биохимическом аспекте» в сборнике «Достижения современной фармакологии», посвященном 80-летию со дня

рождения академика АМН СССР С.В. Аничкова (Ленинград, 1976); материалы симпозиума «Фармакология сердечных гликозидов» (1969) и др.

А.И. Черкес был руководителем большого количества докторских и кандидатских диссертаций (Н.М. Дмитриева, М.П. Сластен, В.А. Крементуло, А.М. Домбровская, З. Джигулов, В.Г. Дужак, Н.А. Горчакова, Р.Д. Самилова, С.Б. Французова, Л.Г. Голота, И.Ф. Полякова, А.П. Викторов), посвященных установлению различных аспектов действия сердечных гликозидов. Данной цели и оптимизации фармакотерапии служили также исследования, посвященные сочетанному влиянию сердечных гликозидов с препаратами других групп (И.С. Чекман, Р.Д. Самилова, К.И. Рубчинская, Н.А. Горчакова, В.В. Ткачук, И.А. Борзенко, Е.В. Рошупкина, В.В. Бабак, В.Ю. Дьяченко, Т.В. Кава, И.В. Ниженковская, В.В. Бондур, Н.В. Савченко).

Впоследствии учениками А.И. Черкеса было развито новое физико-химическое направление исследований в фармакологии сердечных гликозидов, которое позволило выделить первичные и триггерные механизмы реализации терапевтического и токсического эффекта сердечных гликозидов (И.С. Чекман). Через 10 лет после смерти Александра Ильича появилось первое авторское свидетельство на негликозидный кардиотоник — суфан, и кафедра возглавила Всесоюзную целевую программу «Фармакология кардиотонических средств». Объектом исследования А.И. Черкеса и его школы на протяжении многих лет явились проблемы регуляции не только сердечной деятельности, но и сосудистого тонуса. Этой проблеме были посвящены 12 кандидатских (М.Л. Тараховский, Ю.С. Каган, О.И. Козловская, Н.С. Бывшук, В.В. Станкевич, В.М. Тихоненко, И.С. Чекман, С.Б. Французова, Л.И. Казак, С.Г. Черноморец, В.А. Туманов, Н.Н. Потемкина) и 5 докторских диссертаций (Ф.П. Тринус, И.С. Чекман, В.Я. Городинская, С.Б. Французова, О.И. Козловская).

В 1950–1960-е годы А.И. Черкес и его ученики ведут поиск гипотензивных (антигипертензивных) средств. Много внимания уделялось новой группе химических соединений — ганглиоблокаторам. В результате совместных исследований с Украинским институтом эндокринологии и химии гормонов (ныне Харьковский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний) была синтезирована и изучена большая группа соединений, содержащих в своей структуре четвертичный, третичный, вторичный азот (И.Б. Симон, В.П. Веденский). В клиническую практику были внедрены препараты этого ряда — бензогексоний, пирилен и др.

Наряду с исследованиями по изысканию и внедрению препаратов продолжались работы по установлению сущности биохимических процессов, лежащих в основе реакции сосудов на фармакологические агенты, что в определенной мере способствовало сравнительной оценке механизма действия этих соединений. Под руководством А.И. Черкеса С.Б. Французовой было изучено влияние гипотензивных средств (ганглиоблокаторов — пирилена и гексония; симпатолитиков — резерпина, орнида; ингибитора МАО — ипразида) на некоторые стороны обмена катехоламинов. В исследованиях И.С. Чекмана, посвященных эффектам новых ингибиторов МАО — третичных производных бензилпропиламина, был установлен механизм их гипотензивного действия, а в дальнейшем показана корреляционная взаимосвязь между ингибирующим эффектом и валентностью в молекуле препарата.

Под руководством А.И. Черкеса были начаты исследования, направленные на установление биохимических сдвигов в стенке сосудов при введении лекарственных средств (Ф.П. Тринус). Полученные результаты позволили раскрыть роль тиоловых групп белков в реализации эффекта сосудистых средств, в частности взаимодействие адреналина, норадреналина с рецепторами сосудистой стенки, а также роль ферментов сосудистой стенки в процессе мышечного сокращения в ответ на действие вазомоторных средств. Изучалось влияние антиадренергических средств на различные аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы — деятельность сердца, состояние гемодинамики, в том числе и на узловое звено биологического окисления (И.С. Чекман, В.А. Туманов, Н.Н. Потемкина, В.В. Ткачук).

Под руководством Александра Ильича И.С. Чекманом вместе с сотрудниками Института физхимии Украины с помощью метода протонного резонанса было установлено влияние резерпина на комплекс АТФ–катехоламины, которое лежит в основе катехоламинснижающего действия резерпина. Уровень кальция в клетке снижался благодаря образованию комплекса резерпина с фосфатидилхолином. Полученные результаты позволили открыть новую сторону механизма действия данного симпатолитика и способствовали рождению нового направления отечественной фармакологии — физико-химической фармакологии.

В большом комплексе работ И.С. Чекмана показаны особенности комплексобразования адrenomиметиков с катионами биометаллов, адениловыми нуклеотидами, аминокислотами, фосфолипидами.

В последующем были продолжены исследования, направленные на выяснение физиологических и биохимических механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы (В.М. Тихонен-

ко, В.А. Туманов, Л.Г. Голота, Л.И. Казак). Установлены новые закономерности и особенности действия симпатолитиков (резерпин, орнид, гуанетидин), центральных холиноблокаторов на основные показатели метаболизма в сосудистой стенке и миокарде интактных животных и при экспериментальной гипертензии.

Значительное место в работах Александра Ильича и сотрудников возглавляемой им кафедры занимает изыскание оптимальных путей фармакологической регуляции системного и коронарного кровотока, реализации антиангинального и кардиопротекторного действия. Этой цели служили исследования влияния сердечных гликозидов, метаболических препаратов, ганглиоблокаторов, антиадренергических, антиангинальных средств на различные показатели гемодинамики при моделировании патологических состояний (гемодинамическая сердечно-сосудистая недостаточность, гемическая гипоксия, вазопрессинный и питуитриновый коронарспазм, изадриновый некроз миокарда, теofilлиновый миокардит и др.). После смерти Александра Ильича были продолжены испытания антагонистов кальция, нитратов, селективных α -адреноблокаторов, ингибиторов АТФ с учетом выяснения их физиологических, биохимических, физико-химических механизмов действия (И.С. Чекман, С.Б. Французова, Л.И. Казак, И.В. Ниженковская).

Среди проблем фармакотерапии различных сердечно-сосудистых заболеваний А.И. Черкес придавал большое значение поиску новых эффективных лекарственных средств для лечения атеросклероза. Под его руководством был выполнен ряд экспериментальных исследований в этом направлении. О.И. Козловская изучила фармакологию гипополипидемического средства цетамифена, работа завершилась его внедрением. Б.М. Клебановым в качестве гипополипидемических средств были исследованы производные никотиновой кислоты. И.С. Чекманом и В.А. Тумановым был создан эффективный гипополипидемический препарат «Уфибрат» — производное оксимасляной кислоты.

Круг интересов А.И. Черкеса включал также вопросы возрастной фармакологии. Еще в 30-е годы одним из первых в отечественной фармакологии он провел экспериментальные исследования, посвященные изучению реакции растущего организма на наркотические анальгетики, им была изучена токсикология угарного газа при воздействии на детский организм. В 1938 г. несколько разделов монографии «О реакции организма на лекарства и яды» ученый посвятил действию лекарств на организм ребенка. Взгляды Александра Ильича на стратегию и фармакотерапию в педиатрии представлены в статье «О дозировании лекарственных средств в детском возрасте», опубликованной в 1949 г. в журнале «Педиатрия», а затем в нескольких изданиях «Руководства по фармакотерапии». В конце 60-х годов под руководством А.И. Черкеса были начаты экспериментальные исследования, посвященные влиянию сердечных гликозидов (строфантин) на организм животных в раннем постнатальном онтогенезе (А.П. Викторов).

А.И. Черкесом, Н.М. Дмитриевой и другими представителями его школы были изучены изменения реакции организма на лекарства при разных патологических состояниях: Е-, С-авитаминозе, экспериментальной гипоксии, длительном торможении ЦНС, гипотермии и др. Основные аспекты данного раздела исследований отражены в статье «Зависимость фармакодинамики сердечных гликозидов от функционального состояния организма» (1962). Это направление получило дальнейшее развитие в разработке научно-исследовательской проблемы на кафедре фармакологии Харьковского государственного медицинского университета «Поиск путей фармакологической коррекции неблагоприятных последствий стресса» (Л.Т. Киричек, Т.В. Звягинцева, Л.П. Черкас, А.С. Кратенко, Э.В. Карнаух и др.).

Выдающийся ученый заложил основы отечественной промышленной и военной токсикологии. Под его руководством и при непосредственном участии были проведены фундаментальные исследования по вопросам патологии и экспериментальной терапии отравлений свинцом, ипритом, мышьяком, окисью углерода, бензолом, ртутью, кобальтом и др. А.И. Черкесом разработана классификация гипоксии, которая стала классической. Им были экспериментально обоснованы рациональные лечебные мероприятия при поражении различными ядами и меры помощи при отравлении окисью углерода (кислород, карбоген, лобелин) и нитросоединениями ароматического ряда (кровопускания, переливание крови, метиленовая синь). Большой раздел исследований посвящен поиску антидотов среди моно- и дитиоловых соединений. Синтезированный по идее А.И. Черкеса и его сотрудников антидот для лечения отравлений солями тяжелых металлов, мышьяковистыми соединениями и сердечными гликозидами — унитиол — остается одним из основных средств в арсенале препаратов при указанных интоксикациях.

В 1935–1938 гг. под редакцией А.И. Черкеса и Г.Л. Шкаверы дважды переиздавался переработанный и дополненный учебник Н.П. Кравкова «Основы фармакологии» (на украинском языке). С 1944 по 1955 г. выпущено три издания «Справочника по фармакотерапии», «Пособие по лекарственным средствам для врачей». В 1961 и 1970 г. вышло в свет 2-е издание написанного

А.И. Черкесом совместно с В.Ф. Мельниковой «Пособия по фармакотерапии». В 30-е годы А.И. Черкесом написано «Руководство по токсикологии БОВ», выдержавшее семь изданий (1923–1943), а в 1964 г. под его редакцией вышло «Руководство по токсикологии отравляющих веществ». Блестящий педагог, создатель крупной научной школы фармакологов и токсикологов, Александр Ильич Черкес воспитал и подготовил 67 кандидатов и докторов наук, его ученики ныне возглавляют научно-исследовательские институты, лаборатории, кафедры медицинских институтов. Александр Ильич уделял много внимания педагогической работе, созданию и разработке учебных планов, программ, методических рекомендаций к лекциям и практическим занятиям, которые наравне с учебниками, пособиями и руководствами остаются настольными книгами новых поколений педагогов, врачей, научных работников. Его лекции остались в памяти учеников благодаря информативности, яркости изложения, стремлению к научному поиску.

А.И. Черкес умело сочетал научно-педагогическую деятельность с общественной и организационной работой. С 1928 г. он был членом правления Всесоюзного и Украинского научных обществ физиологов, биохимиков, фармакологов. С 1945 г. он был членом президиума ученого медицинского совета Минздрава Украины, с 1961 г. — председателем Украинского и заместителем председателя Всесоюзного научных обществ фармакологов.

В 1945 г. Александр Ильич был избран член-корреспондентом, а в 1960 г. — действительным членом Академии медицинских наук Советского Союза. В 1946 г. ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки Украины. За многолетний самоотверженный труд Александр Ильич был награжден орденами и медалями.

Выдающийся ученый заложил в фармакологию и токсикологию следующие направления:

- изучение биохимических основ механизма действия лекарств и ядов;
- особенности фармакологической реакции в зависимости от возраста и состояния организма;
- роль вегетативной нервной системы в формировании ответной реакции организма на лекарства и яды;
- выяснение фармакодинамики лекарств в условиях экспериментальной патологии;
- поиск антидотов и изучение механизма их действия при интоксикациях различного генеза.

Совокупность исследований по указанным направлениям определила научную идеологию школы, созданной А.И. Черкесом. Его идеи, плодотворно развиваемые учениками при жизни учителя, с успехом воплощаются в жизнь и на новой современной основе.

Александр Ильич Черкес ушел из жизни 25 сентября 1974 года на 81-м году жизни. Он до последнего дня сохранял творческую активность, энергию, бодрость, душевную щедрость и обаяние. Похоронен Александр Ильич на Байковом кладбище в Киеве.

Список использованной литературы

1. Черкес Александр Ильич. Фармакология и токсикология. Республ. межвед. сб. науч. тр.; Под ред. Ф.П. Тринус. К., 1974; 9: 3–9.
2. Чекман И.С., Французова С.Б., Горчакова Н.А. Академик А.И. Черкес — ученый, педагог, гражданин. Междунар. мед. журн. 2000; 6, 3: 114–118.

ФАРМАКОЛОГИЯ. К 200-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ

ПОИСК ПУТЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРЕССПРОТЕКЦИИ

*Л.Т. Киричек, Т.В. Звягинцева, Э.В. Карнаух,
Н.Р. Щербакова-Шлотгауэр, С.Я. Ананько, Т.В. Ганзий,
Л.П. Черкас, Н.А. Кистень, А.С. Кратенко*

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены данные экспериментального изучения стресспротекторного действия препаратов различных фармакологических групп в условиях острого модельного эмоционального стресса и показано, что наиболее выраженное стресспротекторное действие оказывают пентапептид, каптоприл, циннаризин, мелатонин и интерферон.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, тиролиберин, пентапептид, каптоприл, циннаризин, мелатонин, глутаминовая кислота, тималин, интерферон, стресспротекция.

В современных условиях научно-технического прогресса одним из самых неблагоприятных факторов являются стрессовые воздействия, влияние которых на организм человека не только инициирует развитие целого ряда нейрогенных заболеваний, но и значительно осложняет течение любой висцеральной патологии и в целом снижает качество жизни. В связи с этим изыскание эффективных средств фармакологической коррекции неблагоприятных последствий стрессовых реакций является важной не только медицинской, но и социальной проблемой клинико-теоретической медицины [1, 2].

В последнее десятилетие в структуре фармакологических средств возникла группа антистрессовых препаратов, или стресспротекторов, способных предупреждать и/или ослаблять типичные проявления стрессовой реакции организма в виде инволюции тимуса, гипертрофии надпочечников, эозинопении, язвенно-некротических изменений в слизистой желудка, артериальной гипертензии, тахикардии, нейромедиаторных, гуморальных и метаболических биоэнергетических нарушений в тканях и органах.

Кафедра фармакологии Харьковского государственного медицинского университета более 20 лет назад одной из первых начала заниматься весторонним изучением путей фармакологической стресспротекции [3]. По результатам проведенных исследований на различных моделях экспериментального стресса (эмоционального, иммобилизационного, аб-

стинентно-посталкогольного) показано, что наиболее эффективными и перспективными средствами антистрессового действия являются препараты, механизмы действия которых основываются на усилении физиологических стресслимитирующих реакций саморегуляции организма и ограничении — стрессреализующих [4]. В этом направлении изучены известные препараты с центральным психоседативным действием (амизил, феназепам и др.), сердечно-сосудистые (строфантин, дигоксин, нитроглицерин), ноотропы (пирацетам), метаболиты триптофана и нейропептиды (тиролиберин, пентапептид); проведены поисковые исследования с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприлом, блокатором Ca^{2+} -каналов циннаризином, препаратами центрального нейрогуморального действия мелатонином, глутаминовой кислотой.

В настоящей работе продолжено углубленное изучение антистрессовой активности указанных препаратов в условиях эмоционального стресса.

Материал и методы. Опыты выполнены на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола с массой тела 150–250 г, которых отбирали с учетом индивидуально-типологических особенностей нервной системы с помощью общеизвестной методики «открытого поля» [5]. В соответствии с условиями опытов крыс распределяли по группам из шести особей: контроль (интактные животные, содержащиеся в условиях вивария); крысы, подвергавшиеся воздействию эмоционального стресса (ЭС); груп-

пы крыс, получавших один из исследованных препаратов за 1 ч до начала ЭС.

Для моделирования острого ЭС использовали реалистическую модель нейрогенного стресса по методике Ф.П. Ведяева «Конфликт афферентных раздражений» [6], в основу которой положено последовательное несистематическое чередование ноцицептивного раздражения (электрический ток 20 Вт, 50 Гц, продолжительность импульсов — 5–15 мс) и экстероцептивных воздействий (раздражение светом — электрическая лампочка 150 Вт в течение 5–20 с и звуком — электрический звонок 60 дБ в течение 5–15 с). Продолжительность острого стрессирования составляла 2 ч.

Для исследования антистрессовой активности были выбраны препараты перспективных фармакологических групп: нейропептиды тиролиберин (40 мг/кг подкожно) и полусинтетический пентапептид (0,005 мкг/кг внутрибрюшинно), ингибитор АПФ I поколения каптоприл (5 мг/кг внутрибрюшинно), блокатор Ca^{2+} -каналов циннаризин (5 мг/кг внутрибрюшинно), гормон эпифиза мелатонин (10 мг/кг внутрибрюшинно), церебропротекторная аминокислота глутаминовая (30 мг/кг внутрибрюшинно), иммуностимуляторы тималин (100 мг/кг внутривенно) и интерферон (2 МЕ/кг интраназально).

Об антистрессовом действии изученных препаратов судили по совокупности показателей, характеризующих состояние различных уровней регуляции организма и определяющих выраженность стрессовой реакции:

- о ЦНС — по величине суммарного порогового показателя (СПП) [7] и выраженности эмоционально-поведенческих реакций (ЭПР) в «открытом поле» [5];

- о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы — по данным ЭКГ во II стандартном отведении [8] и уровню артериального давления (АД) [9];

- о состоянии надпочечников — по величине коэффициента их массы, пересчитанной в процентах относительно общей массы крысы, содержанию аскорбиновой кислоты (витамина С) в тканях надпочечников [10] и уровню 11-ОКС в надпочечниках и плазме крови [11];

- о состоянии электролитного обмена — по уровню ионов K^+ и Na^+ в сыворотке крови методом пламенной фотометрии на спектрофотометре «Carl Zeiss»;

- в качестве интегральных показателей состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) определяли коэффициенты массы тимуса (вилочковой железы) и селезенки, состояние слизистой оболочки желудка [12].

Фармакодинамические антистрессовые эффекты препаратов определяли в конце опы-

та сразу после окончания стрессирования и сравнивали с контролем (группа интактных крыс) и ЭС (группа стрессированных крыс).

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента для оценки достоверности *p* [13].

Результаты и их обсуждение. Острый ЭС приводит к развитию у животных целого ряда изменений, которые свидетельствуют о развитии реакции тревоги. У крыс нарушаются ориентировочно-исследовательские и поведенческие реакции: снижение двигательной активности проявляется в уменьшении количества пересеченных квадратов и вертикальных стоек в «открытом поле», достоверно снижается СПП (табл. 1).

При этом отмечается развитие выраженной функциональной патологии со стороны сердца и гемодинамики по гиперкинетическому типу. Нарушение биоэлектрической активности миокарда проявляется развитием тахикардий, ЧСС возрастает более чем на 30%. На ЭКГ регистрируются депрессия и инверсия зубца Т, ишемическое смещение сегмента S–T относительно изоэлектрической линии, деформации комплекса QRS, двухфазный зубец Р. Регистрируется повышение уровня АД на 10–25% (табл. 2).

На фоне предварительного введения пентапептида, каптоприла, циннаризина, мелатонина и интерферона ЭС не вызывает нарушений двигательной и поведенческой активности экспериментальных животных, тогда как тиролиберин, глутаминовая кислота и тималин не нормализуют этот показатель полностью. Все исследованные препараты предотвращают развитие стрессогенной тахикардии, что характеризует нормализацию биоэлектрической активности миокарда и предупреждает его гипоксию в условиях ЭС, оказывая тем самым кардиопротекторное антистрессовое действие (табл. 1). Антистрессовое влияние всех изученных препаратов также проявляется стабилизацией АД на уровне контроля на фоне ЭС (табл. 2).

Под действием ЭС значительным изменениям подвергаются надпочечники, что проявляется возрастанием коэффициентов их массы в среднем до 2 раз, а содержание в них концентрации аскорбиновой кислоты снижается на 25–46% (табл. 3). Со стороны кортико-стероидной функции надпочечников наблюдаются разнонаправленные изменения содержания 11-ОКС в их тканях и плазме крови, что связано с возрастными особенностями и сезонными биоритмами экспериментальных животных, взятых в опыт (табл. 3).

Разнонаправленные изменения наблюдаются и со стороны коэффициентов массы тимуса (табл. 4), которые в 50% случаев досто-

Таблица 1. Влияние исследованных препаратов на состояние ЦНС у крыс в условиях ЭС ($M \pm m$)

| Условие опыта | СПП, имп./с | Количество пересеченных квадратов | Количество вертикальных стоек |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Контроль | 5,3±0,3 | 45,4±5,4 | 4,2±1,2 |
| ЭС | 4,0±0,3* | 28,3±2,3* | 4,0±0,6 |
| Каптоприл + ЭС | 5,00±0,26 | 8,0±3,0*# | 1,6±0,6*# |
| Циннаризин + ЭС | 5,4±0,3 | 9,0±4,2*# | 0,6±0,1*# |
| Контроль | 4,0±0,3 | 29,0±4,3 | 5,8±1,3 |
| ЭС | 3,5±0,1 | 28,0±3,2 | 2,0±0,6* |
| Тиролиберин + ЭС | 6,2±0,4*# | 8,0±0,9*# | 3,0±0,6* |
| Пентапептид + ЭС | 4,1±0,3 | 34,4±3,5 | 2,6±0,6* |
| Контроль | 6,6±0,5 | 24,6±6,9 | 0,80±0,17 |
| ЭС | 4,3±0,5* | 35,0±5,1 | 0,60±0,85 |
| Мелатонин + ЭС | 5,50±0,61 | 36,0±1,7# | 2,3±0,5* |
| Глутаминовая кислота + ЭС | 4,60±0,34* | 25,5±5,9 | 0,60±0,17 |
| Контроль | 4,60±0,34 | 36,5±5,4 | 1,00±0,34 |
| ЭС | 4,50±0,17 | 15,6±3,4* | 0,80±0,17 |
| Тималин + ЭС | 6,00±0,26*# | 5,00±1,05*# | 0,25±0,05* |
| Интерферон + ЭС | 5,00±0,34 | 12,6±2,3* | 0,83±0,02 |

Примечания: Здесь и в табл. 2-4. 1. $p < 0,05$ по сравнению с показателем: * контроля; # группы крыс, подвергавшихся ЭС.
2. $n=6$.

Таблица 2. Влияние исследованных препаратов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у крыс в условиях ЭС ($M \pm m$)

| Условие опыта | ЧСС, уд./мин | Амплитуда зубца Т, мВ | Уровень АД, мм рт. ст. |
|---------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Контроль | 390,0±7,8 | 1,2±0,2 | 79,1±3,4 |
| ЭС | 480,0±10,2* | 0,90±0,08 | 96,6±6,8 |
| Каптоприл + ЭС | 443,0±23,4 | 1,30±0,13 | 113,0±2,6 |
| Циннаризин + ЭС | 420,0±9,1 | 1,5±0,3 | 108,3±3,1 |
| Контроль | 460,0±6,8 | 1,0±0,2 | 79,1±3,4 |
| ЭС | 480,0±10,2 | 0,90±0,08 | 96,6±6,8 |
| Тиролиберин + ЭС | 450,0±3,0 | 0,80±0,08 | 109,0±5,6 |
| Пентапептид + ЭС | 440,0±10,2 | 1,1±0,1 | 115,0±5,9 |
| Контроль | 390,0±7,8 | 1,3±0,1 | 102,0±6,7 |
| ЭС | 460,0±19,6*# | 2,0±0,5 | 112,2±3,0 |
| Мелатонин + ЭС | 400,0±20,4 | 1,25±0,15 | 116,3±3,4 |
| Глутаминовая кислота + ЭС | 390,0±30,6 | 1,60±0,42 | 95,7±3,5 |
| Контроль | 447,0±10,2 | 1,30±0,26 | 95,80±2,55 |
| ЭС | 486,0±27,2 | 1,16±0,17 | 105,8±5,1* |
| Тималин + ЭС | 360,0±20,4*# | 0,92±0,09 | 91,6±1,7# |
| Интерферон + ЭС | 393,0±20,4 | 0,480±0,017 | 99,1±3,4 |

верно повышаются, а в 50 % — статистически достоверно снижаются, и со стороны коэффи-

циентов массы селезенки (в большинстве случаев снижаются).

Таблица 3. Влияние исследованных препаратов на состояние надпочечников у крыс в условиях ЭС ($M \pm m$)

| Условие опыта | Коэффициент массы надпочечников, % | Витамин С в надпочечниках | 11-ОКС | |
|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|
| | | | в надпочечниках | в плазме |
| | | мкМ/г | нМ/г | нМ/мл |
| Контроль | 0,010±0,002 | 14,0±2,6 | 8,1±2,1 | 11,0±2,3 |
| ЭС | 0,020±0,003 | 7,5±1,3* | 5,9±1,5 | 5,00±0,54* |
| Каптоприл + ЭС | 0,030±0,002 | 20,0±1,9 [#] | 8,5±4,8 | 6,5±2,2 |
| Циннаризин + ЭС | 0,010±0,002 | 19,0±1,6 [#] | 7,2±0,6 | 8,7±2,4 |
| | | мг% | мг/г | мг% |
| Контроль | 0,01±0,02 | 307,0±26,0 | 41,0±2,0 | 14,5±3,2 |
| ЭС | 0,020±0,003 | 227,0±11,0* | 11,9±4,0* | 8,4±1,0 |
| Тиролиберин + ЭС | 0,003±0,010 | 174,0±12,0* | 5,1±1,4* [#] | 6,8±1,0* |
| Пентапептид + ЭС | 0,008±0,003 | 270,0±36,0 | 5,3±1,2* [#] | 3,7±0,7* [#] |
| Контроль | 0,0060±0,0003 | 337,0±15,0 | – | – |
| ЭС | 0,0090±0,0003* | 217,0±15,9* | – | – |
| Мелатонин + ЭС | 0,0080±0,0007 | 447,0±28,9* [#] | – | – |
| Глутаминовая кислота + ЭС | 0,0100±0,0003 | 249,0±22,8* [#] | – | – |
| Контроль | 0,0090±0,0005 | 172,0±8,0 | 17,4±1,7 | 12,3±1,3 |
| ЭС | 0,0100±0,0002* | 106,0±12,0* | 51,1±9,4* | 90,2±3,2* |
| Тималин + ЭС | 0,0090±0,0002 [#] | 179,0±7,0 [#] | 14,7±3,1 [#] | 46,3±2,8* [#] |
| Интерферон + ЭС | 0,0070±0,0003* | 194,0±29,0 [#] | 70,2±9,5* | 41,8±4,2* [#] |

Таблица 4. Влияние исследованных препаратов на показатели электролитного обмена в сыворотке крови и интегральные показатели у крыс в условиях ЭС ($M \pm m$)

| Условие опыта | K ⁺ , мг% | Na ⁺ , мг% | Коэффициент массы тимуса, % | Коэффициент массы селезенки, % |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Контроль | 15,6±0,7 | 239,0±6,0 | 0,14±0,01 | 0,32±0,02 |
| ЭС | 17,3±0,6 | 218,0±8,5 | 0,20±0,02* | 0,70±0,06* |
| Каптоприл + ЭС | 16,3±0,6 | 226,0±6,1 | 0,10±0,02 | 0,6±0,2 |
| Циннаризин + ЭС | 15,6±0,6 | 223,0±5,0 | 0,10±0,01 | 0,5±0,1 |
| Контроль | 17,0±0,7 | 196,0±12,0 | 0,09±0,01 | 0,87±0,10 |
| ЭС | 19,0±1,2 | 223,0±7,0 | 0,12±0,01 | 0,51±0,10* |
| Тиролиберин + ЭС | 17,0±0,4 | 210,0±8,0 | 0,10±0,01 | 0,60±0,07 |
| Пентапептид + ЭС | 16,0±0,7 | 218,0±7,0 | 0,08±0,02 | 0,30±0,07* |
| Контроль | 15,7±0,7 | 228,0±6,0 | 0,060±0,001 | 0,30±0,01 |
| ЭС | 17,1±0,6 | 237,0±6,5 | 0,040±0,003* | 0,20±0,01* |
| Мелатонин + ЭС | 15,3±0,3 | 225,0±6,7 | 0,070±0,007 | 0,28±0,06 |
| Глутаминовая кислота + ЭС | 16,1±0,8 | 222,0±7,1 | 0,070±0,009 | 0,40±0,02 |
| Контроль | 4,1±0,1 | 145,4±7,8 | 0,150±0,009 | 0,41±0,05 |
| ЭС | 4,0±0,1 | 144,4±6,7 | 0,07±0,01* | 0,36±0,02 |
| Тималин + ЭС | 4,0±0,1 | 143,0±11,0 | 0,080±0,005* | 0,31±0,02 |
| Интерферон + ЭС | 4,10±0,07 | 150,0±7,2 | 0,070±0,003* | 0,300±0,007 |

Под влиянием всех изученных препаратов коэффициенты массы надпочечников, тимуса и селезенки не изменяются в условиях ЭС, что характеризует наличие антистрессовой активности в виде стабилизации состояния надпочечников и ГГНС в целом.

Отмечается статистически достоверная нормализация уровня 11-ОКС в тканях надпочечников под влиянием каптоприла, циннаризина и тималина, в плазме крови — под влиянием каптоприла и циннаризина. В плазме крови под действием тималина и интерферона содержание 11-ОКС статистически достоверно снижается относительно уровня ЭС, тогда как в надпочечниках под влиянием интерферона содержание 11-ОКС остается на уровне ЭС, а тиролиберин и пентапептид, напротив, даже усугубляют проявления стрессовой реакции по критерию еще большего угнетения этой функции надпочечников (табл. 3).

Вместе с этим восстановление запасов аскорбиновой кислоты в тканях надпочечников до исходного уровня (за исключением тиролиберина и глутаминовой кислоты), а под влиянием мелатонина и значительное превышение его свидетельствуют о нормализующем влиянии препаратов и на функциональное состояние надпочечников при ЭС, в частности на процессы кортикостероидогенеза, нивелируя возрастные и сезонные особенности экспериментальных животных.

Как видно из табл. 4, воздействие острого ЭС в течение 2 ч не вызывает достоверных нарушений в электролитном обмене, стабильность изученных показателей которого сохраняется и на фоне предварительного введения всех препаратов, что также подтверждает их стресспротекторную активность.

Одним из характерных интегральных проявлений стрессовой реакции является состояние слизистой оболочки желудка. При ЭС у более чем 50 % животных отмечается выраженная гиперемия, кровоизлияния, отечность,

дегенеративно-деструктивные нарушения в виде эрозий и язв. Кроме тиролиберина предварительное введение пентапептида, циннаризина, мелатонина, глутаминовой кислоты, тималина и интерферона значительно ослабляет эти проявления, и при визуальном осмотре слизистой оболочки желудка обнаруживаются лишь легкая гиперемия, незначительная отечность и единичные мелкие кровоизлияния. Под влиянием каптоприла отмечается полная нормализация этого показателя, а тиролиберин даже несколько усиливает подобные проявления ЭС (гиперемия у 83 % животных, эрозии и язвы), что служит основанием для более детального подбора вводимых доз и схемы применения тиролиберина в качестве стресспротектора.

Выводы

1. Антистрессовая активность изученных на модели острого эмоционального стресса методом «конфликта афферентных раздражений» препаратов проявляется в виде ограничения стрессреализующих реакций организма и усиления — стресслимитирующих.

2. Стресспротекторное действие проявляется нормализацией основных интегральных критериев стрессовой реакции: ориентировочно-исследовательской и поведенческой реакции животных, биоэлектрической активности миокарда, функционального состояния сердечно-сосудистой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

3. Наибольший стресспротекторный эффект по количеству нормализуемых показателей выявлен у таких изученных препаратов, как «Пентапептид», «Каптоприл», «Циннаризин», «Мелатонин» и «Интерферон», что позволяет рекомендовать их для целенаправленного использования по новым показаниям — в качестве стресспротекторов с лечебно-профилактической целью в составе комплексной терапии заболеваний стрессового генеза.

Список литературы

1. Сытник С.Н., Нагорнев С.Н. Методологические аспекты фармакологической регуляции эмоционального стресса у лиц опасных профессий. Вестн. РАМН 1996; 7: 60–64.
2. Судаков К.В. Системная интеграция функций человека: новые подходы к динамике и коррекции стрессовых состояний. Вестн. РАМН 1996; 6: 15–25.
3. Фармакологічна корекція серцево-судинних порушень, що викликані дією нейрогенних факторів: Зб. наук. праць; За ред. Л.Т. Киричок та ін. Харків, 1991. 86 с.
4. Киричок Л.Т., Щербакова Н.Р., Ганзій Т.В. та ін. Шляхи фармакологічної корекції несприятливих наслідків емоційного стресу. Фармакологія: історія, розвиток, досягнення; За ред. Л.Т. Киричок та ін. Харків: ХДМУ, 1995: 21–33.
5. Кулагин Д.А., Федоров В.К. Исследование эмоциональности у крыс линий Вистар и Крушинского–Молодкиной методом «открытого поля». Генетика поведения. Л.: Наука, 1969: 35–41.
6. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 134 с.
7. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подкорковых импульсов. Фармакология и токсикология 1965; 1: 123–124.

8. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. М.: Медицина, 1991. 288 с.
9. Расин М.С., Жукова С.В., Киселев М.П., Федорченко О.Е. Пьезоэлектрическая регистрация пульса и давления в хвостовой артерии крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1971; 11: 121–122.
10. Birch R.W., Harris L.G., Roy S.N. Microchemical method for determining hexuronic acid vit. C content of food-stuffs. Biochem. J. 1933; 27, 2: 590–594.
11. Панков Ю.А., Усватова И.Я. Флюориметрический метод определения 11-ОКС в плазме периферической крови. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. М., 1965: 137–145.
12. Киричек Л.Т. Динамика реакции напряжения у крыс в условиях экспериментальной гипоксии разной продолжительности и возможности ее коррекции. Косм. биология и косм. медицина 1980; 1: 72–74.
13. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963. 152 с.

ПОШУК ШЛЯХІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ СТРЕСПРОТЕКЦІЇ

Л.Т. Киричок, Т.В. Звягінцева, Е.В. Карнаух, Н.Р. Щербаківа-Шлотгауер, С.Я. Ананько, Т.В. Ганзі́й, Л.П. Черкас, Н.А. Кістеня, Г.С. Крастенко

Наведені дані експериментального вивчення стреспротекторної дії препаратів різних фармакологічних груп в умовах гострого модельного емоційного стресу та показано, що найбільш виражену стреспротекторну дію спричинюють пентапептид, каптоприл, цинаризин, мелатонін та інтерферон.

Ключові слова: емоційний стрес, тироліберин, пентапептид, каптоприл, цинаризин, мелатонін, глутамінова кислота, тималін, інтерферон, стреспротекція.

RESEARCH OF THE WAYS OF PHARMACOLOGICAL STRESS PROTECTION

L.T. Kirichek, T.V. Zvyagintseva, E.V. Karnaukh, N.R. Stcherbakova-Shlotgauer, S.Ya. Ananko, T.V. Ganziy, L.P. Cherkas, N.A. Kisten, A.S. Kratenko

Data of experimental study of stress protection influence of preparation of different pharmacological groups during acute model emotional stress has been shown. It was determined, that most expressed stress protective effect exert one's influence pentapeptide, captopril, cinnarizine, melatonin and interferon.

Key words: emotional stress, thyroliberin, pentapeptide, captopril, cinnarizine, melatonin, glutamic acid, thymalinum, interferon, stress protection.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН. ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Т.В. Звягинцева

Харьковский государственный медицинский университет

Обобщены данные последних лет, представляющие раневой процесс как единство воспаления, регенерации и фиброза, синхронность которых обеспечивается межклеточными взаимодействиями. Представленные результаты стали фундаментом разработки новых подходов к консервативной терапии раневого процесса, основанных на местном применении цитокинов, биоэнергетических и пластических субстратов.

Ключевые слова: *раневого процесс, межклеточные взаимодействия, фармакологическая коррекция.*

В общей кинетике раневого процесса четко прослеживаются три основных периода. Первый период — расплавление некротических масс и очищение от них раневого дефекта через воспаление; второй — пролиферация соединительнотканых элементов с формированием грануляционной ткани; третий — фибрирование грануляционной ткани с образованием рубца и его эпителизация [1]. Такая классификация соответствует современным представлениям о роли различных клеточных элементов и межклеточных взаимодействий в раневом процессе. Заживление любой раны происходит с участием одних и тех же клеток и межклеточных структур, обуславливающих сходную общую динамику раневого процесса как сложнейшего и древнейшего эволюционно сформировавшегося типового процесса, в основе которого лежат также типовые процессы, например: воспаление, нарушение микроциркуляции и периферического кровообращения, тканевого роста. Идеальным вариантом заживления раны является заживление первичным натяжением. Остальные варианты представляют собой отклонение от этого хода, а попытки ускорить процесс заживления осложненной раны рассматриваются как приближение течения раневого процесса к варианту заживления раны первичным натяжением. Многочисленные попытки ускорить заживление раны первичным натяжением оказались безуспешными, по-видимому, в силу достаточно совершенной, эволюционно сложившейся данной формы регенерации.

Типы клеточных взаимодействий меняются в разные фазы воспаления и регенерации, но в каждой фазе существует «дирижер клеточных ансамблей». Межклеточные взаимодействия осуществляются посредством кле-

точных медиаторов и прямых межклеточных контактов. В одних случаях эти контакты реализуются при наличии антигена, в других — путем последовательного или сочетанного фагоцитоза, в третьих — передачей определенных секретлируемых факторов или специфических воздействий на рецепторы клеточных мембран [2–4].

В ранних фазах воспаления представителями клеточных коопераций являются тучные клетки, тромбоциты, нейтрофилы и макрофаги, при иммунном воспалении — лимфоциты. Однако основную регуляторную роль, по-видимому, играют тучные клетки, которые посредством гистамина, серотонина, гепарина, хондроитинсульфатов, протеаз, лейкотриена В₄ и др., а также прямых контактов взаимодействуют с нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, межклеточным матриксом, факторами свертывающей системы крови, иммунной системой и др. [5, 6]. Учитывая тот факт, что тучные клетки через гистамин и лейкотриен В₄ влияют на фибробласты [7], следует думать, что подготовка репаративной фазы процесса начинается на ранних стадиях воспаления [8, 9].

Важную роль на раннем этапе играют тромбоциты, генерирующие тромбоксаны и тромбоцитарный активирующий фактор (РАФ), который воздействует на нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, активируя их хемотаксис, агрегацию, продукцию супероксидных анионов, лейкотриенов, монокинов и др., на эндотелий и гладкие мышцы сосудов, а также на сами тромбоциты [10, 11]. Источником РАФ являются также тучные клетки и базофилы, моноциты и эндотелий, что свидетельствует о наличии обратной связи у всех этих клеток. Тромбоциты продуцируют и факторы,

усиливающие пролиферацию и хемотаксис фибробластов к очагу повреждения: тромбоцитарный фактор роста фибробластов (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF β), фактор роста эпидермиса и фибробластов (EGF), пептид, активирующий соединительную ткань (СТАР-3), и др. [12, 13].

Наименее изучена роль гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов) в репаративных процессах. В последнее время установлено, что гранулоциты чувствительны к активации различными гуморальными и клеточными факторами. В то же время продукты стимулированных нейтрофилов активируют систему комплемента, хемотаксис, взаимодействуют с IgG и IgA, калликреинкининовой системой, системами свертывания и фибринолиза, фактором Хагемана, производными арахидоновой кислоты [4].

Известны взаимодействия нейтрофилов с лимфоцитами: выработка последними факторов торможения миграции нейтрофилов, усиления их бактерицидности, стимуляции кислородного метаболизма, влияния ферментов нейтрофилов на трансформацию лимфоцитов и т. д. [14]. Нейтрофилы взаимодействуют с тучными клетками, вызывая их дегрануляцию, и с тромбоцитами. Путем высвобождения антимикробных полипептидов, катепсина, эластазы, дефенсинов, протегринов, профенина нейтрофилы модулируют агрегационную и секреторную активность тромбоцитов [15].

Взаимодействие нейтрофилов и макрофагов в разные фазы воспаления, по-видимому, значительно варьирует: преобладают то активирующие, то тормозящие влияния. Стимуляция нейтрофилами хемотаксиса моноцитов, вероятно, является одной из основных причин смен этих клеточных популяций в очаге. Лизоцим и фактор иммобилизации нейтрофилов, выделяемые мононуклеарами, тормозят хемотаксис нейтрофилов, хотя известны факторы, усиливающие миграцию нейтрофилов [16]. Очевидно, между этими клеточными популяциями существует обратная связь, регулирующая развитие воспаления, и нарушение ее является одним из факторов пролонгации и хронизации процесса.

Только в последние годы появились многочисленные сведения, касающиеся взаимодействия нейтрофилов и фибробластов. На ранних стадиях заживления обнаружены межклеточные контакты между этими клетками [17]. Нейтрофилы продуцируют пептид, активирующий рост фибробластов (СТАР-PMN), и лейкотриен В₄, усиливающий их миграцию; а кроме того, фактор ингибирования миграции [13].

Таким образом, нейтрофилы, реактивные и способные к быстрой мобилизации клетки,

являющиеся источником многообразных медиаторов, поддерживают каскад воспалительно-репаративного процесса.

Начиная с макрофагальной фазы воспаления, роль ключевой клетки — «дирижера клеточного ансамбля» — переходит к макрофагам. Взаимодействие его с другими клеточными популяциями и межклеточным матриксом реализуется благодаря большому количеству монокинов. Макрофаги играют важнейшую роль в сопряжении экссудативной и пролиферативной фаз воспаления, регенерации и фиброза. В кооперации с нейтрофилами они осуществляют бактерицидную функцию и функцию детоксикации, очищая ткань от продуктов распада клеток и межклеточного матрикса путем фагоцитоза и внеклеточного лизиса с помощью секреции ферментов: коллагеназы, эластазы, нейтральных протеаз, кислых гидролаз и др.

Макрофаги отграничивают очаг повреждения от окружающих тканей, последовательно формируя нейтрофильно-макрофагальный, макрофагальный и макрофагально-фибробластический барьеры, предшествующие грануляционной ткани. Через монокины макрофаги влияют на дифференцировку из стволовых клеток, миграцию, пролиферацию и функцию моноцитов (предшественников макрофагов), нейтрофилов и лимфоцитов. В кооперации с Т- и В-лимфоцитами макрофаги участвуют в иммунном ответе организма, тесно связанном с воспалением. Сопряжение воспаления, регенерации, фиброза реализуется благодаря макрофагально-фибробластическому взаимодействию, играющему ключевую роль в регуляции роста и инволюции соединительной ткани, основанной на обратной связи между распадом и синтезом коллагена. Обнаружен феномен непосредственных клеточных контактов между макрофагами и фибробластами. Этот феномен встречается в конце воспалительной фазы (3–5-й день) при нарастании пролиферативных явлений в области рыхлого расположения клеток и значительно реже — в последующие дни, несмотря на более тесное расположение клеточных элементов в ране [17, 18].

Продукты распада коллагена, образующиеся при повреждении тканей протеазами, стимулируют хемотаксис макрофагов [19]. Последние фагоцитируют продукты распада и, активируясь, секретируют факторы роста фибробластов и индукторы синтеза коллагена, передавая их фибробластам. Выявлены и охарактеризованы макрофагальный фактор роста (MDGF), фактор альвеолярных макрофагов (AMDGF), являющиеся индукторами пролиферации фибробластов; интерлейкин 1 (ИЛ-1) и кахектин, обладающие фибромито-

генной и фиброгенной активностью, стимулирующие хемотаксис фибробластов, индуцирующие продукцию коллагеназы; тромбоцитарные факторы роста (PDGF и TGF β), активирующие тромбоциты и являющиеся индукторами синтеза коллагена; фибронектин — индуктор хемотаксиса фибробластов; макрофагальный стимулятор синтеза (SEMF) — индуктор синтеза коллагена, а также ингибиторы биосинтеза коллагена [12, 13, 20].

Лимфоциты, ответственные за иммунный контроль морфогенеза при регенерации, появляются в ране вместе с моноцитами, а затем вторично — вместе с плазматическими клетками в третьей фазе при перестройке рубца. Иногда можно наблюдать их контакты с фибробластами. Считают, что роль этих контактов заключается в передаче фибробластами информации о прекращении пролиферации. Существуют данные об усилении синтеза коллагена фибробластами в культуре под влиянием лимфокинов [1]. Особенно активируются при иммунном взаимодействии Т-клетки. Среди лимфокинов обнаружены Т-клеточный фактор, активирующий пролиферацию клеток, а также продукцию коллагеназы (FAF), лимфоцитарный хемотаксический фактор для фибробластов (LDCF-F), коллагенпродуцирующий фактор (CPF), В-клеточный ингибитор продукции коллагена, фибробластингибирующий фактор, тормозящий хемотаксис (FIF), ингибиторный фактор роста (IgF).

Продукты лимфоцитов (α - и γ -интерфероны) тормозят хемотаксис, пролиферацию и синтез коллагена [13, 20]. Таким образом, лимфоциты в кооперации с макрофагами также выполняют регуляторную функцию в процессе роста соединительной ткани: монокины активируют лимфоциты, а лимфокины — макрофаги, стимулируя выработку соответствующих факторов для фибробластов.

Начиная с пролиферативных процессов, основную роль в росте и инволюции соединительной ткани в стромально-паренхиматозном взаимодействии играют фибробласты, которые и становятся «дирижером клеточного ансамбля», выполняя эффекторную и регуляторную функции.

В последние годы с помощью цитоморфологических, биохимических и молекулярных маркеров *in vitro* показана неоднородность фибробластической системы [21]. Найдены три митотически активных предшественника фибробластов — клеточные типы MF1, MFII, MFIII — и три постмитотических фиброцита: PMFIV, PMFV, PMFVI [22–25]. В экспериментах по клонированию фибробластов показано, что MF1 осуществляет 20–30 клеточных делений перед тем, как самопроизвольно дифференцироваться в MFII, MFII — 15–20 кле-

точных делений перед дифференциацией в MFIII, MFIII в большинстве случаев способен давать 5–8 клеточных делений перед тем, как дифференцироваться в PMFIV [23, 26, 27]. MF1 и MFII делятся приблизительно 27–30 ч, MFIII — 41 ч. PMFIV находится в культуре около 2 нед перед спонтанной дифференцировкой в PMFV, PMFV 2–3 нед дифференцируется в последний постмитотический фиброцит PMFVI. Последний характеризуется способностью синтезировать коллаген типа I, III и V, протеогликаны и другие компоненты межклеточного матрикса. После периода высокой метаболической активности PMFVI дегенерирует и подвергается апоптозу.

На основе экспериментов, проведенных *in vivo* и *in vitro* с использованием кожи человека от доноров различного возраста, установлено, что оптимальное соотношение между фибробластами и фиброцитами составляет 2:1. Этот сбалансированный уровень необходим для нормального функционирования ткани [21–27].

По мере накопления фибробластов рост их тормозится в результате остановки деления зрелых клеток, перешедших к биосинтезу коллагена. Новые же клетки перестают образовываться из предшественников из-за истощения ростковых факторов (уменьшения клеток инфильтрата), а также благодаря выработке самими фибробластами при их контакте в взаимодействии ингибиторов роста — кейлонов. Взаимодействие фибробластов с макрофагами и лимфоцитами не одностороннее. Посредством фиброкинов фибробласты оказывают стимулирующее или ингибирующее влияние на другие клетки, особенно на макрофаги. Фиброкины включают в себя: колониестимулирующий фактор, фактор роста макрофагов, фактор, индуцирующий дифференцировку моноцитов, фактор угнетения миграции макрофагов, факторы, влияющие на перенос микроокружения и дифференцировку иммунных клеток, факторы, индуцирующие дифференцировку эпителиальных клеток, ИЛ-6 [12, 13, 17].

Известно, что продукция межклеточного матрикса (коллагены I, III, V типов, глюкозаминогликаны, фибронектин и др.) — прерогатива клеточной системы фибробластов. В последние годы установлено, что фибронектин вырабатывается также макрофагами и лимфоцитами [4, 19].

Следующий этап ауторегуляции роста соединительной ткани состоит в реорганизации грануляционной ткани и перестройке рубца, являющихся сложным процессом, в основе которого лежит постоянно меняющийся баланс между синтезом коллагена и его разрушением коллагеназой. Отложение нового

коллагена в ранних фазах заживления связано не только с увеличением синтеза, но и со снижением распада коллагена. В фазе ремоделирования рубца распад коллагена возрастает, а синтез снижается. Коллагеназа продуцируется как эпителием, что играет определенную роль в перестройке подэпителиальных участков, так и мезенхимальными фибробластами и эозинофилами. В регуляции этого процесса участвуют сывороточные факторы, а также биологически активные вещества тучных клеток, лимфоцитов, среди которых имеются стимуляторы и ингибиторы коллагенолиза. Основную роль в регуляции этих процессов отводят взаимодействию клеток и коллагена. Наиболее вероятной причиной ускорения коллагеном роста соединительной ткани является стимулирующее влияние продуктов его распада по принципу обратной связи [1, 4, 17, 18].

После созревания коллагена в действие вступает второй этап ауторегуляции, биологическим смыслом которого является защита от избыточного роста ткани. Это достигается ингибцией синтеза коллагена путем изменения соотношения в клеточной системе фибробластов, разрушением большей части клеток, частичной резорбцией волокон фибробластами. Помимо фибробластической системы в коллагенолизе принимают участие макрофаги, эозинофилы, продуцирующие коллагеназу, лимфоциты и тучные клетки, вырабатывающие факторы, стимулирующие коллагенолиз [12, 21].

Множество наблюдений свидетельствует о тесном взаимодействии процессов эпителизации и роста соединительной ткани. Эпителий обладает способностью стимулировать рост соединительной ткани, а также вырабатывать коллагеназу, участвующую в перестройке рубца. Задержка эпителизации ведет к преждевременному склерозированию грануляционной ткани, что, в свою очередь, замедляет эпителизацию таких участков. Рост эпителия может происходить на любой поверхности, однако прочный эпидермальный пласт образуется только на грануляционной ткани определенной стадии зрелости. Регенерация эпителия и соединительной ткани в значительной мере регулируется гуморальным путем с помощью фибробластных и эпидермальных факторов роста разного происхождения, а также ингибиторов роста (кейлонов) этих клеток [1, 2, 18].

На последних этапах воспалительно-репаративного процесса важнейшую роль играет паренхиматозно-стромальное взаимодействие. Эпителий, как указывалось, продуцирует коллагеназу, а стромальные клетки секретируют факторы индукции и ингибиции регенерации эпителия и мышц. Существуют данные, касающиеся влияния на паренхима-

тозные элементы коллагенов (типов I, II, IV, VIII, XIII) протеогликанов и фибронектина, регулирующих рост, функцию и архитектуру эпителиальной и мышечной ткани в молочных железах, печени, коже, мышцах, нервной системе и др. [17, 28, 29].

Таким образом, заживление ран представляет собой единство процессов воспаления, регенерации и фиброза, которые, по существу, являются неразрывными компонентами целостной тканевой реакции на повреждение. Весь процесс представляет собой динамическую саморегулирующуюся систему. Каждая из фаз причинно-следственной цепи подготавливает и запускает следующую, определяя ее интенсивность и распространенность. Непрерывно осуществляемая на каждом этапе ауторегуляция с помощью межклеточных взаимодействий обеспечивает синхронность отдельных фаз раневого процесса.

Чем же принципиально отличается заживление осложненных ран различной этиологии? Отклонение репаративных процессов от обычного хода заживления во всех без исключения случаях связано с нарушением кинетики смены одних клеточных элементов другими. Вместе с тем, как показано выше, именно строго скорректированная смена клеточных популяций в ране и составляет основу ее заживления.

Наши собственные данные, полученные в эксперименте и клинике и касающиеся заживления самых «трудных», торпидных, устойчивых к проводимой терапии радиоиндуцированных повреждений кожи, подтверждают тот факт, что их развитие — результат нарушения сложного многоклеточного процесса с устойчивыми ассоциациями между различными типами клеток, интегрируемого цитокинами. Экспрессия факторов роста и других цитокинов возникает в результате нарушения межклеточных взаимодействий. Генная экспрессия имеет место сразу же и/или в течение первых часов, в латентном периоде. Предположительно, радиация оказывает воздействие на уровень и природу цитокинов и может нарушать способность клеток воспринимать сигналы [21]. Измененные под влиянием экспозиции цитокины, возможно, теряют сродство к рецепторам клеток-мишеней. Факторы роста могут в большей степени действовать как модуляторы посредством межклеточных отношений, или же эффект специфических факторов роста может быть модифицирован в случае изменения самих генов или их белковых продуктов под влиянием радиации. Клетки гематогенного происхождения могут оказывать модифицирующее действие на резидентные клетки. Однако и сами резидентные клетки, являясь эффекторами

воспаления, секретируют цитокины спонтанно, но в большей степени после стимуляции цитокинами моноцитов ИЛ-1 и фактора некроза опухолей. Таким образом, макрофаги могут быть триггером для клеток паренхимы. При этом клетки паренхимы начинают синтезировать цитокины TGF β , PDGF, факторы роста гранулоцитов, макрофагальный колониестимулирующий фактор [30].

При раневом процессе, вызванном механическим повреждением, на каждом этапе его развития срабатывает принцип ауторегуляции посредством последовательного включения механизмов заживления, благодаря чему достигается промежуточная цель — ограничение поврежденной ткани, ее элиминация, формирование грануляционной ткани и конечная цель — восстановление гомеостаза.

При местных лучевых повреждениях кожи, включая самые тяжелые, срабатывает общая стереотипная реакция на повреждение, что отчетливо проявляется на организменном уровне. В результате нарушения принципов последовательности и каскадности в достижении цели формируется ауторегуляторная самоподдерживающаяся система «порочный круг». В ответе организма на местное лучевое воздействие наиболее характерные отклонения в процессе заживления развиваются непосредственно в очаге. Инфильтративный и пролиферативный компоненты воспалительной реакции подавлены, альтеративный — усилен. С этой точки зрения становится понятно, почему назначение применяемых противовоспалительных средств не дает ожидаемых результатов или дает отрицательный эффект. На основании неэффективности противовоспалительной и противомикробной терапии при лечении экспериментальной радиационной язвы толстого кишечника у крыс [31] сделано заключение о том, что воспаление не влияет на развитие лучевого повреждения. Это заключение, по мнению некоторых исследователей, может быть распространено и на другие локализации изъязвления [32]. Такая позиция недооценивает сложность и многокомпонентность воспалительного процесса, одни из проявлений которого могут быть подавлены, другие — преобладать. Именно такой вариант, как показали наши исследования, и наблюдается при лучевых повреждениях кожи [33].

В идеале противовоспалительная терапия при данном виде повреждения должна уменьшать избыточный катаболический, альтеративный компонент воспаления и усиливать — угнетенный инфильтративный и пролиферативный. Объяснима и низкая эффективность АО-терапии. Последняя, как показано, эффективна сразу же после вспышки ПОЛ и сво-

дится на нет по мере удаления от первопричины вспышки и разрушения биомембран [34].

Исходя из полученных нами данных, положительный эффект могут дать мероприятия, которые уменьшили бы усиленный альтеративный компонент, связанный с деэнергизацией мембран, выходом гидролаз, нормализовали бы активность последних, привели бы в очаг фагоциты, стимулировали бы местное крово- и лимфообращение, восстановили бы межклеточные взаимодействия.

В связи с этим, ни сколь не умаляя значение широко распространенных методов лечения, воздействующих на общую реактивность, мы предприняли попытку патогенетического обоснования способов лечебного воздействия на очаг и разработки новых подходов к коррекции лучевых повреждений кожи на основе местных лечебных мероприятий, которые проводились на фоне традиционной общеукрепляющей, гемостимулирующей, десенсибилизирующей терапии.

В основу этих лечебных мероприятий было положено два принципа. Первый принцип — создание высоких концентраций лекарственных веществ в очаге, который был реализован путем введения лекарственных веществ по периметру очага на границе с неповрежденными тканями, где, согласно проведенным гистологическим исследованиям, сохраняются живые клетки в клоногенном неповрежденном эпителии базального слоя и волосяных фолликулов [36]. Второй принцип — подведение в очаг энергетически богатых субстратсодержащих веществ, включающих в себя комплексы аминокислот, биологически активных веществ (АТФ, лидаза, андекалин, цебребролизин и др.).

Разработанные местные лечебные мероприятия основаны на принципе физиологической регуляции взаимодействий между клетками и медиаторами, метаболизма в самих клетках. В основе метода лежат самые общие принципы регуляции функций клеток в физиологических условиях — неспецифическая регуляция активности ферментов субстратами и компартментализация веществ в клетке. Механизмы действия каждого из местных лечебных мероприятий могут быть различными, но биологические эффекты, реализуемые на уровне раны и организма, — сходны. Местная консервативная терапия оказывает иммуномодулирующее действие, причем эти эффекты, видимо, могут возникать и опосредованно — путем восстановления межклеточных отношений через усиление привлечения фагоцитов в рану, стимуляцию крово- и лимфообращения, регенераторных процессов. Активация местных механизмов защиты, уменьшение раздражения нервной системы способ-

ствуют восстановлению неспецифических звеньев резистентности, иммунологического состояния организма в целом.

Другой путь восстановления межклеточных взаимодействий — цитокиноterapia. Цитокины — низкомолекулярные белковые регуляторные вещества, продуцируемые клетками, способны модулировать их функциональную активность.

Экзогенно введенные цитокины, с одной стороны, инициируют миграцию клеток крови в рану, стимулируют кислородный метаболизм и фагоцитоз, ведут к очищению раневой поверхности от гнойно-некротических масс, способствуют ускорению наступления фазы регенерации, а с другой — запускают локальный цитокиновый каскад с участием клеток раны, стимулируя синтез коллагена, пролиферацию фибробластов, эндотелиальных клеток, нервных образований.

Следовательно, в результате применения комплекса естественных цитокинов в лечении гнойных, длительно незаживающих ран различной этиологии можно добиться более быстрой деконтаминации раны от микрофлоры, более раннего очищения раневой поверхности от некротических тканей, активации репаративных процессов, ранней эпителизации.

При физиологическом состоянии в норме спектр цитокинов узок, но при стрессе, воспалении, повреждении, опухолеобразовании и др. расширяется количественный и качественный состав цитокинов, обладающих как местной, так и дистантной активностью. Цитокины продуцируются различными клетками: эндотелио-, кератино-, лимфо- и тромбоцитами, фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, стромальными и другими клетками. Действие их реализуется по сетевому принципу, т. е. передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. При этом цитокины действуют либо в отношениях синергизма, либо в отношениях антагонизма, каскадно индуцируют выработку друг друга, трансмодулируют поверхностные рецепторы к другим медиаторам. Стимулирующее или ингибирующее действие цитокинов осуществляется посредством связывания их с большим количеством рецепторов на поверхности клеток. Количество рецепторов цитокинов на клетке-мишени значительно варьирует в зависимости от цитокина (от 100 до 100 000). Одни и те же цитокины могут выполнять различные функции. Этот феномен объясняется плейотропностью и полифункциональностью действия цитокинов, а также множеством клеток-мишеней, на которые они действуют. Также очевидно, что различные цитокины могут выполнять одну и ту же функцию.

Лекарственные препараты на основе цитокинов уже нашли применение в лечении больных со злокачественными образованиями, аплазией кроветворения, различными видами иммунопатологии. Известны случаи применения индивидуальных цитокинов в целях регуляции заживления ран в эксперименте при воздействии ИЛ-1 [36], полицитокинного препарата «Спленоид» для лечения гнойно-септических и воспалительных заболеваний в клинике [37]. Положительные результаты получены при лечении трофических язв и инфицированных ожоговых ран мазью, содержащей интерфероны [38]. Комбинацию тромбоцитарных факторов с успехом применяли у больных с ампутацией конечностей.

Следует отметить две особенности успешной цитокиноtherapy. Первая заключается в локальном применении цитокинов с достижением их высокой концентрации в очаге повреждения. Теоретическим обоснованием локальной иммунокоррекции послужили данные последних лет о цитокинах как о единой системе регуляции функции клеток организма полипептидными молекулами, контролирующими рост, дифференцировку и функциональную активность клеток различной тканевой принадлежности, включая фибробласты, остеокласты, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, клетки нервной ткани [6]. Вторая особенность — использование комплекса цитокинов заданной специфичности, а не отдельных пептидов. Только учет этих двух особенностей дает возможность корректировать спектр репаративных процессов.

Интересна судьба идеи антицитокиновой терапии больных сепсисом [39]. Данный подход основывается на стремлении убрать цитокины из циркуляции и тем самым предотвратить их действие как медиаторов развития септического шока. Для реализации такого принципа терапии испробованы различные приемы, включая нейтрализующие моноклональные антитела, растворимые рецепторы и специфические ингибиторы цитокинов. Однако клиническая значимость антицитокиновой терапии не оправдала возлагаемых на нее надежд. Блокирование фактора некроза опухоли оказалось малоэффективным, а результаты широких клинических испытаний рецепторного антагониста ИЛ-1 принесли авторам концепции антицитокиновой терапии полное разочарование: специфическое блокирование ИЛ-1 не привело к снижению смертности при сепсисе [39].

Неудачи с использованием антицитокиновой терапии, по-видимому, связаны с тем, что нейтрализация цитокинов ведет к блокаде естественных защитных сил организма против персистирующей инфекции. Вероятно, подоб-

ная терапия может быть адекватна исключительно в короткий промежуток времени, когда происходит острое развитие септического шока. В остальных случаях такая терапия противопоказана, так как сепсис, по своей сути, во многом связан с развитием иммунодефицитного состояния.

Общность принципов цитокиновой терапии осложненных, длительно незаживающих ран и разработанных нами принципов фармакологической коррекции местных лучевых повреждений кожи наводит на мысль о том, что фармакологическая коррекция последних, помимо всего прочего, видимо, и запускает цитокиновый каскад, восстанавливающий межклеточные взаимодействия. Это открывает принципиально новые возможности целенаправленной фармакологической коррекции раневого процесса посредством не только экзогенных цитокинов, но и различными фармакологическими средствами, содержащими набор аминокислот, биологически активных веществ.

Таким образом, можно утверждать, что исход раневого процесса определяется совокупностью межклеточных взаимодействий лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, эн-

дотелиоцитов, кератиноцитов и других клеток, осуществляемых через прямые рецепторные и медиаторные контакты по принципу саморегуляции.

В этих процессах экзогенно введенные цитокины выполняют двойственную функцию. С одной стороны, они инициируют миграцию клеток крови в рану, что подтверждается увеличением в 1,5–2,0 раза соотношения мононуклеаров и гранулоцитов на 4-й день после лечения, стимулируют кислородный метаболизм и фагоцитоз, ведут к очищению раневой поверхности от гнойно-некротических масс и ускорению наступления фазы регенерации (обеспечивается МИФ, ЛИФ, ИНФ, ФНО). С другой стороны, экзогенные цитокины запускают локальный цитокиновый каскад с участием клеток раны, стимулируя синтез коллагена, пролиферацию фибробластов, эндотелиальных клеток, нервных образований.

Предлагаемые способы и методы консервативной терапии раневого процесса не только увеличивают арсенал терапевтических воздействий, но и создают перспективы их расширения и в дальнейшем открывают клиницистам возможность разработки новых методов лечения ран.

Список литературы

1. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Музыкант Л.И. и др. Морфология раневого процесса. Рана и раневая инфекция: Руководство для врачей; Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990: 38–86.
2. Agelli M., Wahe S.M. Cytokines and fibrosis. Clin. Exp. Rheumatol. 1986; 6, 4: 379–388.
3. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1990. 322 с.
4. Воспаление: Руководство для врачей; Под ред. В.В. Серова и В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
5. Parwaresch M.R., Horny H.P., Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. Path. Res. Pract. 1985; 79: 439–461.
6. Проценко В.А., Шпак С.И., Доценко Г.М. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови. М.: Медицина, 1987. 126 с.
7. Choi K.L., Claman G.N. Mast cells, fibroblasts and fibrosis. Immun. Res. 1987; 6, 3: 145–152.
8. Липшиц Р.У., Цераудис Г.С., Звягинцева Т.В. Реакция тучных клеток в поврежденной коже при экспериментальной ране. Вестн. дерматологии и венерологии 1984; 1: 25–30.
9. Липшиц Р.У., Звягинцева Т.В. Міжклітинні взаємодії у процесі загоювання експериментальної шкірної рани. Фізіол. журн. 1997; 43, 1–2: 78–82.
10. Benveniste J., Pretolani M. PAF-acether (platelet-activating factor): its role in inflammation. Adv. Inflamm. Res. 1986; 10: 7–19.
11. Pinchard R.N., Ludvig J.C., McManus L.M. Platelet activating factors. Inflammation: basic principle and clinical correlates; Ed. by J. Gallin. N. Y.: Raven Press, 1988: 139–167.
12. Postlethwaite A.E., Kang A.H. Fibroblast. Inflammation: basic principle and clinical correlates; Ed. by J. Gallin. N. Y.: Raven Press, 1988: 577–597.
13. Castor C.W. Regulation of connective tissue metabolism. Arthritis and allied conditions; Ed. by D. Melarty et al. Philadelphia: Lea and Febinger, 1989: 256–272.
14. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1983. 255 с.
15. Ткаченко С.Б., Кубатиев А.А., Коряков В.Н., Амбаров И.П. Антимикробные полипептиды нейтрофилов — новый класс регуляторов функциональной активности тромбоцитов. Мат. I Рос. конгресса по патофизиологии. М., 1996: 98.
16. Snyderman R., Pike M.C. Structure and function of monocytes and macrophages. Arthritis and allied conditions; Ed. by D. McCarty. N. Y.: Lea and Febinger, 1989: 306–335.
17. Шехтер Б.А., Серов В.В. Воспаление и регенерация. Рана и раневая инфекция: Руководство для врачей; Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990: 200–218.

18. Серов В.В., Шехтер Б.А. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
19. Diegelman R.F., Linbland W., Cohen L.K. Fibrogenic processes during tissue repair. Collagen; Ed. by M. Nimni. Florida: CPC Press, 1988: 114–135.
20. Wahl S.M. Inflammatory cell regulation of connective tissue metabolism. Connect. tissue biol. and clin. aspects; Ed. by K. Kuhn. Basel: Karger, 1986: 404–429.
21. Rodemann H.P., Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiotherapy and Oncology 1995; 33, 2: 83–90.
22. Bayreuther K., Francz P.L., Rodemann H.P. Fibroblasts in normal and pathological terminal differentiation ageing apoptosis and transformation. Arch. Gerontol. Geriatr. 1992; 3: 47–74.
23. Bayreuther K., Rodemann H.P., Francz P.L. et al. Differentiation of fibroblast stem cells. J. Cell. Sci. 1988; 10: 115–130.
24. Rodemann H.P., Bayreuther K., Dittmann K. et al. Selective enrichment in biochemical characterization of 7 human skin fibroblast cell types in vitro. Exp. Cell. Res. 1989; 180: 84–93.
25. Rodemann H.P. Differential degradation of intracellular proteins in human skin fibroblasts of mitotic and mitomycin C — induced postmitotic differentiation states in vitro. Differentiation 1989; 42: 37–43.
26. Bumann J., Santo-Hoeltje L., Loffler H. et al. Radiation induced alterations of the proliferation dynamics of human skin fibroblasts after repeated irradiation in the subtherapeutic dose range. Strahlenther. Onkologie 1995; 1: 35–41.
27. Rodemann H.P. Differential gene expression, protein synthesis and degradation in ageing fibroblasts. Cell and Tissue Culture Models for Dermatol. Research; Ed. by A. Bernd. Springer-Verlag. — Berlin, Heidelberg, N.Y., 1993: 272–278.
28. Stricklin G.P., Hibbs M.S. Biochemistry and physiology of mammalian collagenase. Collagen; Ed. by M.E. Nimni. Florida: CRC Press, 1988; 1: 188–205.
29. Nimni M.E., Harkness R.D. Molecular structures and functions of collagen. Collagen; Ed. by M.E. Nimni. Florida: CRC Press, 1988; 1: 1–78.
30. Burger A., Guven N., Hammerle H., Bamberg M., Rodemann H.P. Co-culture systems of alveolar type-II pneumocytes and lung fibroblasts as a model for radiation-induced lung fibrosis. Eur. J. Cell. Biol. 1994; 63: 113.
31. Breiter N., Trott K.R. The pathogenesis of the chronic radiation ulcer of the large bowel in rats. Brit. V. Cancer. 1986; 53, VIII: 29–30.
32. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 320 с.
33. Звягинцева Т.В. Рентгеновское и γ -излучение при взаимодействии с биологическими объектами. Квантово-биологическая теория; Под ред. В.В. Бойко, М.А. Красноголовцева. Харьков: Факт, 2003: 408–499.
34. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии; Под ред. Ю.А. Зозули. К.: Чернобыль-интеринформ, 1997. 420 с.
35. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция. Иммунология 1995; 1: 4–7.
36. Губина-Вакулик Г.И., Звягинцева Т.В. Морфологические изменения кожи крыс после локального рентгеновского облучения. Эксперим. і клін. медицина 2000; 3: 26–28.
37. Макаров А.А., Сускова В.С. Повышение эффективности лечения инфекционных осложнений методом усиления провоспалительных цитокиновых реакций. Дезрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология). Мат. III Рос. конгресса по патофизиологии. М., 2004: 187–188.
38. Дудникова Г.Н. О некоторых механизмах стимуляции заживления ран. Воен. мед. журн. 1982; 2: 26–29.
39. Симбирцев А.С., Попович А.М. Сфера применения рекомбинантного интерлейкина-1 β при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и сепсисе. Анестезиология и реаниматология 1996; 4: 76–78.

МІЖКЛІТИННИ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ЗАГОЄННІ РАН. ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Т.В. Звягинцева

Узагальнено дані останніх років, що подають рановой процес як єдність запалення, регенерації й фіброзу, синхронність яких забезпечується міжклітинними взаємодіями. Надані результати стали обґрунтуванням для розробки нових підходів до консервативної терапії ранового процесу, який базується на місцевому застосуванні цитокінів, біоенергетичних та пластичних субстратів.

Ключові слова: рановий процес, міжклітинні взаємодії, фармакологічна корекція.

INTERCELLULAR INTERACTIONS DURING WOUND HEALING. PERSPECTIVES OF FARMACOLOGIC CORRECTION OF WOUND PROCESS

T.V. Zvyagintseva

The recent data about the wound process as an entity of inflammation, regeneration and fibrosis, the balance between which is provide by intercellular interactions, are reported. According to conclusions of this thesis were worked out on new approaches in conservative therapy of a wound process. These methods and ways are based in local using of cytokines, bioenergetic and plastic substracts.

Key words: wound process, intercellular interactions, pharmacologic correction.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ І КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ (ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ 110-Й РІЧНИЦІ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ О.І. ЧЕРКЕСА)

І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, С.Б. Французова, М.І. Загородний
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Серцеві глікозиди — овес для міокарда.
О.І. Черкес

Представлено дані літератури, а також результати досліджень з історії вивчення серцевих глікозидів, механізму їхньої дії на серцево-судинну систему. Показано вклад академіка А.І. Черкеса у встановленні біохімічної фармакології серцевих глікозидів.

Ключові слова: *серцеві глікозиди, історія вивчення, механізми дії.*

Унікальні властивості серцевих глікозидів не тільки зумовили виняткове їхнє положення в арсеналі серцево-судинних засобів, але й визначили пильну увагу до них з боку видатних представників різних світових медичних шкіл і наукових напрямків. У 1786 р. вийшла у світ класична монографія англійського вченого і лікаря В. Уайтеринга «Повідомлення про наперстянку і деякі лікувальні сторони її дії: замітки з практики при лікуванні набряків і деяких інших захворювань», яка у світовій науці вважається початком наукового застосування серцевих глікозидів у медичній практиці. Доцільно відновити в хронологічному порядку низку подій, що передують першим дослідям успішного застосування наперстянки при недостатності серця і розглянути основні історичні етапи вивчення кардіостероїдів.

Серцеві глікозиди — складні безазотні сполуки рослинного походження, які виявляють кардіотонічний ефект [1–4]. Лікувальні властивості рослин, що містять кардіоактивні глікозиди, наприклад морської цибулі, відомі вже за 16 віків до н. е. Застосування морської цибулі раніше наперстянки, конвалії або горицвіту весняного зумовлено більш вираженою подразнюючою дією препаратів цієї рослини. Саме легкодоступні спостереження прояви токсичних ефектів були причиною призначення рослин, що містять серцеві глікозиди, спочатку як блювотних, проносних, протизапальних чи сечогінних засобів. Наперстянка і морська цибуля були відомі лікарям скіфських племен, Стародавньої Вірменії та грузинських царств, ірландським і німецьким ченцям XIII–XV ст., а горицвіт і конвалія — «лечцям» давньоруських князівств.

В другій чверті XVIII ст. глікозидвмісні рослини знову привертають увагу лікарів. У 1732 р. наперстянка занесена до «Паризької

фармакопеї». Однак відношення лікарів до цих рослин було вкрай настороженим.

До середини XVIII ст. була дана ботанічна характеристика різних видів наперстянки та інших глікозидвмісних рослин, які описує в знаменитій роботі В. Уайтеринг. Однак показання до їхнього застосування ґрунтувалися, як правило, на яскраво виражених проявах токсичної дії (блювота, діарея). Емпіризм, що панував у медицині того часу, не дозволяв відразу і повною мірою оцінити значення сечогінного ефекту, відміченого, очевидно, тільки у хворих, що страждають на набряки серцевого походження.

Другий етап історії вивчення серцевих глікозидів — впровадження наперстянки як засобу лікування недостатності серця — бере початок з останньої чверті XVIII ст. і пов'язаний з ім'ям В. Уайтеринга (1741–1799). Десятилітній досвід власних спостережень В. Уайтеринга, а також дані інших лікарів стали основою для цієї класичної праці про застосування наперстянки. В книзі В. Уайтеринга наведено виписки з історій хвороб 163 пацієнтів з «водяною», у яких настій наперстянки давав як позитивний, так і негативний ефекти. В. Уайтеринг описує правила збору наперстяночної трави і приготування лікарських форм, наводить дози (0,12–0,36 г порошку листів наперстянки 2 рази в день), схеми застосування («призначати до появи ознак інтоксикації, а потім скасовувати на деякий час»), симптоми отруєння (блювота, порушення колірної зору, нетримання сечі, брадикардія, судоми), підкреслена залежність ефекту від часу збору рослин. Цінність цієї книги полягає також в тому, що в ній наведено способи приготування лікарських форм з трави наперстянки, поставлено питання про необхідність індивідуалізації лікування.

Особливу увагу в книзі приділено сечогінній дії наперстянки (в окремих випадках описано збільшення діурезу до 9 л). Необхідно підкреслити, що в ті часи «водянка» розглядалася як окрема хвороба, а не як ознака різних захворювань. Проте в книзі акцентується увага на тому, що наперстянка ефективна лише у тих випадках, коли хвороба за симптоматикою відповідає сучасним симптомам хронічної недостатності кровообігу.

У 1780 р. Ф. Гоумом з Единбурга встановлена властивість морської цибулі поліпшувати діяльність серця у хворих з набряками. Відомий також рукопис російського хірурга С.А. Рейха «Про користь дигіталіса при водянці», з якої випливає, що в Росії вивчення наперстянки як серцевого засобу розпочате в 1785 р.

Видатний дослідник вітчизняної народної медицини В.Ф. Демич у дисертації, виконаній під керівництвом Р. Коберта в Дерпському (нині Тартуському) університеті, вказує на те, що в російській народній медицині XVIII ст. для лікування «водянки» застосовували конвалію.

Незважаючи на гарні результати, отримані В. Уайтерингом, більшість його сучасників не вважали наперстянку серцевим засобом, рекомендували її для лікування скрофульозу, лихоманки, туберкульозу, психічних захворювань, в тому числі й епілепсії.

Для з'ясування особливостей впливу серцевих глікозидів на систему кровообігу був потрібний більш високий рівень розвитку теоретичних і клінічних дисциплін, що був досягнутий лише в середині XIX ст. У 1850 р. Л. Траубе вказав на властивість наперстянки підвищувати ефективність роботи серця. Це припущення підтверджено в 1852 р. Г. Станіусом класичними дослідженнями на серці жаби. Останній вперше описав і симптом зупинки серця в системі під впливом отруйних концентрацій дигіталіса. У 1859 р. Р. Бухгейм описав кумулятивний ефект наперстянки, а в 1878 р. його учень Р. Боегм — дикротичний пульс як ознаку інтоксикації серцевими глікозидами. У 1864 р. Л. Траубе відмітив роль блукаючого нерва в реалізації брадикардичного ефекту дигіталіса. Кардіостимулююча дія дигіталіса показана на ізольованому серці жаби Д. Фотергілом, Е. Вульпіаном і У. Штраубом в 70–80-х рр. XIX ст.

Завдяки розвитку аналітичної, органічної й біологічної хімії, бурхливому росту фармацевтичної промисловості у другій половині XIX ст. досягнуті значні успіхи у вивченні активних субстанцій рослин, які містять у собі серцеві глікозиди. Вже в 1845 р. А.Е. Гомолле одержав водяний екстракт листів наперстянки — дигіталін, що складався головним чином з дигітоксину і дигоксину. Через 7 ро-

ків С. Гергард встановив, що глікозиди наперстянки містять цукри. У 1869 р. С.-А. Натівеле екстрагував сумішшю спирту і хлороформу нерозчинну у воді фракцію з листів наперстянки пурпурної, назвавши її «дигіталін кристалічний», що, очевидно, був ідентичний дигітоксину, який у чистому вигляді виділений у 1875 р. О. Шмідебергом.

Освоєння нових географічних ареалів рослинного світу сприяло відкриттю нових глікозидовмісних рослин. У 1865 р. Д. Ливингстон і Д. Кірк описали брадикардичну дію стріляної отрути з рослини *Strophanthus*. У цьому ж році Є.В. Пелікан подав докази специфічної дії строфанту на серце, а через рік — отрути з олеандра. В лабораторії Є.В. Пелікана В.І. Дибковським (згодом завідувачем кафедри фармакології Київського університету) була виконана дисертація, в якій експериментально показано їхню пряму дію на серце.

У 1879 р. Е.А. Мерк одержав три індивідуальних глікозиди з морської цибулі, у 1885–1890 рр. Т.К. Празер — кристалічний строфантин з рослини строфантин.

Пріоритет впровадження в медичну практику препаратів горицвіту і конвалії належить російським вченим. Ефективність горицвіту весняного при «водянці» у 1859 р. відмітив С.Д. Ніс. Згодом цю рослину використовують І.В. Варвінський і М.Я. Дрозес. Однак ще в 40-х рр. IX ст. конвалію застосовував Ф.І. Іноземцев. Експериментальні та клінічні дані І.В. Троїцького про ефективність конвалії «при нервовому серцебитті й органічних пороках серця» були підтверджені М.П. Богоявленським і М.П. Симановським. Для поділу в блукаючому нерві «ослаблюючих» і «гальмуючих» волокон, які сповільнюють роботу серця, конвалію використовував І.П. Павлов.

У цей період найбільшим центром вивчення серцевих глікозидів в Росії стає клініка С.П. Боткіна. Тут М.А. Виноградов рекомендував настій листя наперстянки пацієнтам із захворюванням серця в стадії декомпенсації. Дію горицвіту на кровообіг досліджував російський лікар Н.А. Бубнов в експериментальній лабораторії клініки С.П. Боткіна, якою керував фізіолог І.П. Павлов. У тій самій лабораторії у 1881 р. М.П. Богоявленський досліджував фармакологічні властивості конвалії. У клініці С.П. Боткіна вивчені також морозник (М.Я. Чистов, 1886), кендир конопляний (Д.О. Соколов, 1888).

На рубежі XIX–XX ст. розпочато перші спроби науково обґрунтувати принципи раціонального застосування серцевих глікозидів, розробити фармакотерапевтичну тактику їхнього дозування і нові способи введення. А.З. Кушні в експерименті (1897), а Д. МакКензі в клініці (1905) відмітили ефективність

наперстянки при мерехтінні передсердь, однак показали також, що фібриляція є одною з ознак передозування цього препарату.

У 1898 р. Е. Гаунтон ввів методику біологічної стандартизації глікозидів наперстянки на жабах, а в 1910 р. Р.А. Гатчер і Д.Д. Броді — на котах. Для підвищення безпеки застосування препаратів дигіталіса велике значення мали роботи А. Кусмаул (1900) і А. Френкел (1904), які запропонували знижувати дозу дигіталіса в процесі лікування хворих з недостатністю серця. В 1915 р. С. Еглестоном розроблена методика «швидкої дигіталізації».

В 1905 р. К. Котман і Ф. Медел застосували дигален хворим внутрішньовенно, а в 1906 р. А. Френкел повідомив про внутрішньовенне введення строфантину. У Росії строфантин вперше внутрішньовенно ввів М.П. Кончаловський. Однак широке впровадження цей метод одержав завдяки роботам відомого українського терапевта академіка М.Д. Стражеска. У дослідженнях, проведених на початку ХХ ст. під керівництвом завідувача кафедри фармакології Університету Святого Володимира професора Ю.П. Лауденбаха, переконливо доведено, що строфантин при внутрішньовенному введенні підвищує артеріальний тиск у меншому ступені, ніж дигітоксин, крім того, незначно звужує коронарні судини і ці ефекти залежать «тільки від посилення діяльності серця і скорочення самих судин». У 1907 р. М.Д. Стражеско описав також властивість строфантину сповільнювати атріовентрикулярну провідність.

Новий імпульс одержало вивчення серцевих глікозидів після встановлення їхньої хімічної структури і впровадження в медичну практику препаратів індивідуальних глікозидів, які можна було дозувати у вагових одиницях.

У 20–30-ті рр. ХХ ст. накопичений величезний феноменологічний матеріал за експериментальною фармакологією найважливіших препаратів серцевих глікозидів. Зокрема, П. Тренделенбург і С.В. Анічков на серцево-легеневому препараті за Старлінгом вивчили вплив кардіоактивних глікозидів на роботу серця і споживання ним кисню. Дослідженнями цих відомих фармакологів були отримані прямі докази позитивного інотропного ефекту, встановлений синергізм систолічного ефекту з іонами Ca^{2+} . Однак описані досягнення мало прояснили біохімічну сутність лікувальної дії та механізм кардіотонічного ефекту серцевих глікозидів.

Прогрес біохімії м'язового скорочення дозволив направити дослідження з лінії вивчення впливу глікозидів на процеси, що характеризують стан обміну речовин у міокарді.

Зародження і становлення біохімічної фармакології серцевих глікозидів знаменували

класичні роботи в 30-х рр. ХХ ст. в Харківському медичному інституті, виконані під керівництвом академіка О.І. Черкеса. Отримані О.І. Черкесом і його учнями (М.А. Ангарська, Н.М. Дмитрієва, В.Ф. Мельникова, Є.С. Розовська, М.І. Сластьон), а потім доповнені у 40–70-х рр. у Київському медичному інституті (К.І. Рубчинська, Р.Д. Самілова, І.С. Чекман, С.Б. Французова, Н.О. Горчакова, І.Ф. Полякова та ін.) дані лягли в основу оригінальної теорії трофічної дії серцевих глікозидів [4–6].

В передвоєнні роки публікується серія статей російських вчених (С.В. Анічков, М.Л. Біленький, В.В. Закусов та ін.) про вплив серцевих глікозидів на функцію й обмін речовин у міокарді, залежність їхньої дії від вихідного стану організму, а також про пошук і вивчення нових препаратів кардіостероїдів. Особливий інтерес викликає робота М.Л. Біленького, в якій вперше у вітчизняній літературі висвітлено іонні механізми дії глікозидів. Висунуте в ній припущення про найважливіше значення співвідношення іонів Na^+ , K^+ і Ca^{2+} у реалізації ефектів дигітоксину цілком підтверджено сучасними даними.

Методика катетеризації порожнин серця дала можливість одержати повну характеристику гемодинамічної дії серцевих глікозидів у людини. Завдяки синтезу мічених C^{14} (1948) і H^3 (1957) радіоактивних препаратів кардіостероїдів було розпочато систематичні дослідження фармакокінетики препаратів цієї групи.

У 1951 р. А. Аусбергер ввів у клінічну практику поняття «повна терапевтична доза», «підтримуюча доза», «коефіцієнт елімінації». Це дозволило зосередити увагу лікарів на вивченні індивідуальних реакцій на глікозиди.

З освоєнням тонких і точних методів аналітичної, біологічної, фізичної хімії, імунології та радіології, впровадженням досягнень клітинної та молекулярної кардіології на рубежі 50–60-х рр. ХХ ст. бере початок сучасний етап експериментального і клінічного вивчення серцевих глікозидів, що характеризує такі найважливіші напрямки: поглиблене вивчення клітинних і молекулярних механізмів позитивного інотропного ефекту; дослідження взаємодії серцевих глікозидів зі специфічними рецепторами і компонентами клітинних мембран; розвиток клінічної фармакології препаратів серцевих глікозидів; пошук нових кардіостероїдів.

Провідна роль позитивної інотропної дії у фармакодинаміці серцевих глікозидів доведена в дослідках на смужках міокарда, препаратах ізольованого серця й у цілісному організмі. Наприкінці 50-х рр. ХХ ст. встановлено, що кардіостероїди підвищують скорочувальну активність серця без ознак недостатності. В рамках концепції «сила — швидкість» показа-

но, що ці препарати збільшують як максимальну швидкість скорочення, так і ізометричну напругу, яка розвивається максимально. Таким чином, їхня інотропна дія реалізується завдяки збільшенню максимальної інтенсивності активного стану серцевого м'яза. У цей самий час досліджена залежність інотропізму серцевих глікозидів від частоти стимуляції, іонного складу середовища й інших факторів.

Принципове значення для інтерпретації молекулярних механізмів позитивної інотропної дії кардіостероїдів мали відкриття функції K^+-Na^+-ATF ази і розшифровка основних механізмів регуляції кальцію в міокарді.

Той факт, що строфантин пригнічує активність ферменту K^+-Na^+-ATF ази при збереженій пасивній дифузії катіонів уперше встановлено на мембранах еритроцитів в 1953 р. Г.Д. Штарманом. У 1955 р. К. Репке і Д. Портіусом встановлена властивість кардіоактивних стероїдів пригнічувати активність K^+-Na^+-ATF ази відмічена в нервовій тканині, а потім у міокарді. Механізм взаємозв'язку між блокадою ферменту і позитивною інотропною дією встановлений багатьма дослідниками. Т. Акера і Т.М. Броді в 1978 р. довели, що збільшення внутрішньоклітинного Na^+ підвищує надходження в клітину Ca^{2+} . Існує також думка про те, що, взаємодіючи з ферментом, серцеві глікозиди зменшують спорідненість фосфоліпідів плазмолемі до Ca^{2+} , активують K^+ , Ca^{2+} обмін.

За сучасними уявленнями, взаємодія кардіостероїдів з ферментом носить алостеричний характер (вимагає утворення його особливої рецепторної конформації). В даний час виявлено не менш ніж два типи рецепторів дигіталіса, розрахована кількість специфічних глікозидзв'язуючих ділянок на одиницю поверхні плазмолемі міокарда людини і тварин. На користь припущення про рецепторну функцію ферменту свідчить відкриття його ендогенних лігандів.

Наприкінці 70-х рр. сформульовані альтернативні, не пов'язані з дією на K^+-Na^+-ATF ази механізми позитивного інотропного ефекту серцевих глікозидів, описана властивість даних препаратів формувати координаційні з'єднання з іонами Ca^{2+} .

Успіхи в галузі клінічної фармакології кардіостероїдів стали особливо помітні після впровадження радіонуклідного методу визначення концентрації серцевих глікозидів у біосередовищах організму. Це дозволило забезпечити велику ефективність, індивідуальність, безпеку застосування дигоксину, дигітоксину, механізми взаємодії кардіостероїдів з іншими лікарськими засобами.

Серцеві глікозиди містять різні рослини, але в медичній практиці всіх країн світу вважають еталонним «Дигоксин» — препарат на-

перстянки шершистої. В деяких клініках, особливо педіатричного профілю, призначають целанід (ізоланід, лантозид С), що також отриманий з наперстянки шершистої.

В клінічній практиці застосовують також «Дигітоксин» — препарат наперстянки шершистої. При гострій серцевій недостатності лікарі внутрішньовенно вводять строфантин К і строфантин G, обмеженість застосування диктує мала терапевтична широта цих препаратів. Настоянку конвалії призначають головним чином у складі комплексних препаратів (краплі Зеленіна, Грицока).

Діючі речовини жовтушника знайшли своє застосування в комплексному препараті «Кардіовален», препарати олеандра — у «Неріоліні», морозника — у «Корельборині».

На кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології Національного медичного університету проведені дослідження фізико-хімічних механізмів дії серцевих глікозидів [7, 8]. Комплексоутворення з кальцієм сприяє взаємодії серцевих глікозидів з скоротливими білками міокарда, стабілізуючи молекули кардіостероїду в цис-положенні. Такий комплекс стає більш доступним для взаємодії з ліпідним бішаром, що забезпечує зміни молекулярної архітекτονіки мембрани з активацією електронейтрального транспорту кальцію в кардіоміоцити. В комплексоутворенні серцевих глікозидів з кальцієм бере участь 14β -ОН-група. В реалізації ізотропного ефекту глікозидів має велике значення стабілізація лізосомальних мембран, що підтверджує блокуючий вплив кардіостероїдів на K^+-Na^+-ATF азу та ряд інших ферментів.

Визначені механізми брадикардичного ефекту серцевих глікозидів, що також пов'язаний з впливом нейронів холінергічних нервів на K^+-Na^+-ATF азу, можливим вивільненням ацетилхоліну, підвищенням чутливості М-холінорецепторів до цих медикаментів, гальмуванням провідності й рефлекторним збудженням центру блукаючого нерва. В інотропному механізмі дії серцевих глікозидів велике значення має посилення вивільнення катехоламінів з лабільних депо, стимуляція цАМФ-залежних механізмів, зміни конформації скоротливих білків, що посилює здатність останніх до взаємодії з кальцієм, вивільнення дигіталісоподібного фактора [1, 3, 4, 9, 10]. В клінічній практиці встановлено, що серцеві глікозиди у хворих з хронічною серцевою недостатністю зменшують симпатичний тонус, рівень реніну та ангіотензину.

Відповідно до рекомендацій Української, Європейської та Американської асоціації кардіологів одним із основних показань до призначення серцевих глікозидів є застійна хронічна недостатність, а еталонним препара-

том — «Дигоксин» [11, 12]. Крім того, в разі порушення азотовидільної функції нирок замість дигоксину можна призначати дигітоксин. Дигоксин призначають хворим на хронічну серцеву недостатність з тахісistolічною формою фібриляції передсердь для нормалізації й постійного контролю частоти скорочень шлуночків. У хворих з синусовим ритмом, як встановлено в 1997 р., дигоксин також можна призначати у таких випадках:

- у період подолання декомпенсації кровообігу одночасно з діуретиками та інгібіторами АПФ;

- коли, незважаючи на комбіноване лікування інгібіторами АПФ, діуретиками, бета-адреноблокаторами, симптоми серцевої недостатності зберігаються.

В рамках доказової медицини проведено два дослідження (RADIANCE, DIG) особливостей застосування дигоксину при хронічній недостатності серця, внаслідок яких були сформульовані показання до застосування дигоксину в сучасній схемі лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю:

Список літератури

1. Галенко-Ярошенко П.Л., Лемкіна С.М., Гацура В.В. Сердечные гликозиды. Фармакология. Клиническое применение. М.: Медицина, 1998. 250 с.
2. Гацура В.В., Кудрин А.Н. Сердечные гликозиды в комплексной фармакотерапии недостаточности сердца. М.: Медицина, 1983. 224 с.
3. Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковченко К.В., Горб Ю.Г. Сердечные гликозиды. Харьков: Основа, 1996. 462 с.
4. Черкес А.И., Ангарская М.А. Действие строфантина на углеводный обмен в сердечной мышце. Экспериментальные исследования по фармакологии сердца. Харьков: Укр. ин-т эксперим. медицины, 1941: 6–20.
5. Черкес А.И. Фармакодинамика сердечных гликозидов в биохимическом аспекте. Достижения современной фармакологии 1976; 10, 2: 73–96.
6. Черкес А.И., Мельникова В.Ф., Розовская Е.Г. Сердечные гликозиды: Руководство по фармакотерапии. Л.: Медицина, 1961: 502–527.
7. Бударин Л.И., Сахарчук И.И., Чекман И.С. Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов. К.: Наукова думка, 1985. 200 с.
8. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Бударін Л.І. та ін. Взаємодія серцевих глікозидів з біометалами та біолігандами. Доп. Академії наук України 1992; 4: 133–137.
9. Галенко-Ярошенко П.Л., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. М.: Медицина, 2001. 240 с.
10. Дядик О.І., Багрій А.Е., Галяєва Я.Ю., Дядик І.О. Сучасні уявлення про механізми дії серцевих глікозидів. Ліки 2003; 3–4: 32–37.
11. Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности: Пособие для врачей. К.: Четверта хвиля, 2003. 68 с.
12. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакотерапии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.–СПб.: БИНОМ–Невский диалект, 2002. 926 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Франсузова, М.И. Загородный

Представлены данные литературы, а также результаты исследований по истории изучения сердечных гликозидов, механизму их действия на сердечно-сосудистую систему. Показан вклад академика А.И. Черкеса в установление биохимической фармакологии сердечных гликозидов.

Ключевые слова: *сердечные гликозиды, история изучения, механизм действия.*

EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF CARDIAC GLYCOSIDES

I.S. Chekman, N.A. Gorchakova, S.B. Frantsuzova, M.I. Zagorodniy

Literature data and results of research about the history of studies of cardiac glycosides, mechanisms of their action on the cardio-vascular system have been presented. The contribution of academician A.I. Cherkes in the establishment of the biochemical pharmacology of cardiac glycosides has been shown.

Key words: *cardiac glycosides, history of investigations, mechanism of action.*

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

И.В. Комиссаров

Донецкий государственный медицинский университет

В кратком обзоре обсуждается вероятное участие нейронов, регулирующих функцию систем «награды» и «наказания», в интеграции моноамин- и глутаматергических влияний. Эта интеграция рассматривается как нейрохимическая основа аффективных расстройств и тимолептического эффекта антидепрессантов.

Ключевые слова: антидепрессанты, глутаматергические нейроны, катехол- и индоламины, модуляция синаптической передачи.

Антидепрессанты (АД), или тимолептики, — не единственная, но обширная группа лекарственных средств, практическое применение которых значительно опережает понимание механизмов их действия. Между тем знание клеточных и нейрохимических механизмов действия этих веществ важно для оптимизации лечения и стратегии поиска новых антидепрессантов.

Одним из первых возникло представление о связи тимолептического эффекта с влиянием АД на функции норадрен- [1] и серотонинергических [2] синапсов мозга. Будучи ингибиторами моноаминоксидаз (МАО), осуществляющих окислительное дезаминирование норадреналина (НА), серотонина (5-гидроксириптамина, НТ), дофамина (ДА), либо ингибиторами их нейронального захвата, все «классические» АД повышают концентрацию НА, НТ, ДА в моноаминергических синапсах мозга. Однако роль этого свойства АД в тимолептическом эффекте АД не достаточно ясна, поскольку нет однозначного ответа на вопрос о том, что является патохимической основой депрессий: дефицит или избыток моноаминов в соответствующих синапсах [3, 4].

Характерным свойством АД является медленное развитие их терапевтического эффекта. Первые признаки улучшения наблюдаются через 6–7 дней, а устойчивый эффект — через 2–4 нед их систематического применения. В связи с этим предполагается, что основой лечебного действия АД являются адаптивные перестройки синаптического аппарата нейронов [5]. Начиная с работы F. Sulser et al. [6], авторы исследований [3, 4], в том числе и посвященных фармакологии новых АД [7, 8], подчеркивают, что несмотря на значительные различия начальных биохимических эффектов, например уровней моноаминов и их метаболитов в крови, спинномозговой жидкости или мозге, АД вызывают постоянные и хорошо воспроизводимые при хроническом введении (1–3 нед) изменения рецептирующих

моноамины систем. Наиболее общим свойством АД является способность уменьшать количество β_2 -адренорецепторов (β -АР), определяемых радиолигандным методом, и снижать чувствительность сопряженной с ними аденилатциклазы (АЦаза) к активирующему воздействию НА, а также уменьшать количество и сродство к серотонину НТ₂-рецепторов (НТ_{2А} [7, 8] и НТ_{2С} [9]) нервных клеток.

Очевидно, что снижение функциональной активности НА- и НТ-ергических синапсов, которое обусловлено длительным воздействием избыточных концентраций медиаторов на β -АР и/или НТ₂-Rs, существенно для тимолептического эффекта АД. Этот факт косвенно свидетельствует об избыточной функции НА и/или НТ-ергических синапсов при депрессиях. Прямыми исследованиями показано, что стресс, часто являющийся пусковым механизмом развития депрессии у людей, у экспериментальных животных сопровождается активацией транскрипционного фактора CREB (цАМФ-реагирующий элемент связывания) и усилением транскрипции мРНК, кодирующей синтез тирозин-гидроксилазы и дофамин- β -оксидазы в нейронах голубого пятна [10].

Однако метаботропные рецепторы (mRs), к которым принадлежат и упомянутые рецепторы НА и НТ, участвуют в процессах межнейронной передачи нервного импульса не столько прямо, сколько посредством модуляции сродства (аффинитета) и/или количества ионотропных рецепторов (iRs) в синапсах с быстрой передачей сигнала [11]. Модулирующее влияние моноаминов опосредуется протеинкиназами: цАМФ- (РКА), Ca^{2+} /диацилглицерин- (РКС) и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой (СаМК). Фосфорилируя внутриклеточные домены, протеинкиназы изменяют сродство iRs к активирующим их медиаторам. Наиболее вероятной мишенью модулирующего влияния НА и НТ являются чувствительные к глутамату ионотропные рецепторы (iGlu-Rs). Селективная активация β -АР или НТ₂-Rs потен-

цирует регистрируемые электрофизиологические методами ответы нейронов на аппликацию D-аспартата [12], а опосредованное РКА или совместным воздействием РКА и СаМК фосфорилирование GluR4 и GluR1 субъединиц AMPA-Rs необходимо для инкорпорирования этих рецепторов в постсинаптические мембраны и долговременного усиления функциональной активности глутаматергических синапсов [13].

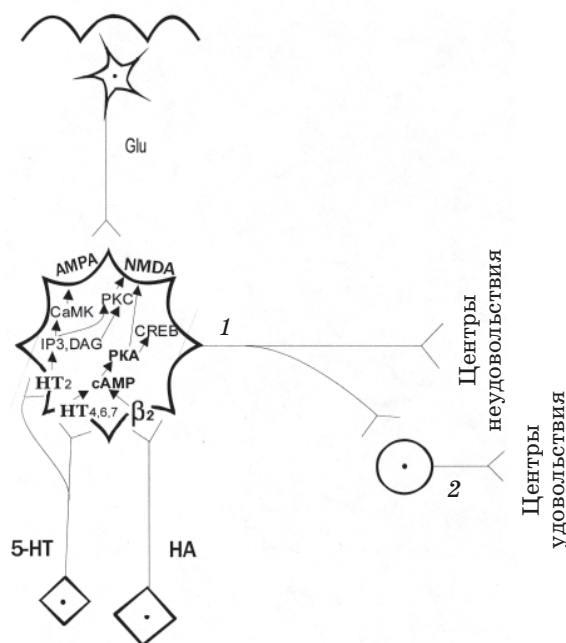
В последнее десятилетие накопились факты, свидетельствующие об участии глутаминергических нейронов в генезе аффективных расстройств и действии АД. Показано, что конкурентные блокаторы NMDA-Rs (AP7, CGP 37849 и др.), неконкурентные антагонисты N-метил-D-аспартата (NMDA), блокирующие открытые каналы NMDA-Rs (дизоципин, мемантин и др.), а также полные и частичные блокаторы глицинсвязывающих аллостерических сайтов NMDA-Rs (АСРС, циклосерин) вызывают антидепрессантоподобные эффекты в разных экспериментальных моделях депрессий [14]. Эмоциональный стресс, воспроизводимый у крыс в модели неизбежного плавания, повышает сродство глицина к аллостерическим местам его связывания в NMDA-рецепторах [15]. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку глицин — естественный позитивный модулятор и коагонист NMDA-Rs — способен долговременно усиливать возбуждающую передачу в глутаматергических синапсах [16].

Настроение отражает суммарную чувственно-эмоциональную субъективную оценку удовлетворения или неудовлетворения биологических и социальных потребностей особи. Оно может повышаться или снижаться, выходя за пределы нормы, в зависимости от состояния здоровья и воздействия внешних раздражителей, их характера (+ или -) и значимости для личности. В конечном итоге настроение определяется соотношением активности физиологических систем «награды» и «наказания», иначе называемых «центрами удовольствия и неудовольствия», между которыми существуют реципрокные отношения.

Находки последнего десятилетия позволяют предполагать, что в нейронных ансамблях, имеющих прямое или опосредованное отношение к формированию настроения, существуют нейроны, способные интегрировать кортикофугальные глутаматергические и восходящие моноаминергические влияния (рисунок). Эти чувствительные к глутамату и моноаминам «интегрирующие» нейроны, вероятно, имеют холинергическую природу. Прямых доказательств этому нет, но известно, что холин и проникающий в мозг ингибитор ацетилхолинэстеразы физостигмин усиливают

депрессию у больных аффективными расстройствами, но уменьшают проявления магии [17].

При депрессиях преобладает, по-видимому, активность центров неудовольствия. Она поддерживается долговременной тонической активностью чувствительных к глутамату и моноаминам (НА, НТ) интегрирующих нейронов, которые возбуждаются глутаматергическими кортикофугальными (кортиколимбическими и кортикостриатными) нейронами. Степень активности интегрирующих нейронов модулируется (усиливается!) НА- и НТ-ергическими нейронами голубого ядра и ядер шва среднего мозга. Их модулирующее влияние опосредуется β_2 -адрено- и серотониновыми НТ_{4,6,7} и НТ₂-рецепторами, активация которых ведет к повышению внутриклеточной концентрации вторичных посредников (цАМФ, ДАГ, IP₃) и активности протеинкиназ (РКА, РКС, СаМК). Последние повышают аффинитет NMDA- и AMPA/КА-глутаматных рецепторов. При высоких концентрациях цАМФ и участии СаМК повышается фосфорилирование CREB [18] и усиливается транскрипция мРНК, кодирующих синтез нейротрофинов



Роль интегрирующих нейронов, чувствительных к глутамату и моноаминам, в генезе аффективных расстройств и тимолептическом эффекте АД: нейроны — интегрирующий, предположительно, холинергический (1) и тормозной (2), кортикофугальный глутаминергический (Glu), серотонинергический (5-НТ) ядер шва среднего мозга, норадренергический (НА) голубого пятна; рецепторы интегрирующего нейрона — глутаматные AMPA и NMDA, серотониновые НТ₂ и НТ_{4,6,7}, адренорецепторы (β_2)

(Brain derived neurotrophic factor, BDNF), способных повышать эффективность трансмиссии, опосредуемой iGlu-Rs [19]. Таким образом, существенное повышение чувствительности «интегрирующих» нейронов к кортикофугальным глутаматергическим влияниям обеспечивает характерную для депрессии стабильно высокую активность системы отрицательного подкрепления и торможение системы «награды» (рисунок).

Исследуя временную последовательность событий, которые наблюдаются при длительном (21 день) введении дезимипрамина крысам, Дж. Раканьи с соавт. отмечают, что первым является повышение концентрации НА в мозгу. Оно выявляется через 1 ч после введения АД. Через 4 сут его ежедневного введения развивается десенситизация β -АР, достигающая максимальной выраженности на 6–8-е сутки; через 7–9 дней снижается их плотность [20]. Если сходная последовательность событий имеет место у больных депрессией, то повышение внутрисинаптической концентрации НА и/или НТ, возникающее на фоне уже повышенной функции моноаминергических синапсов, должно проявляться усилением симптомов депрессии. Этот факт был отмечен еще на заре применения трициклических АД, которые в 5 раз увеличивали частоту суицидов в период 1959–1969 гг. по сравнению с периодом 1950–1954 гг., когда для лечения депрессий применяли только аминазин и электросудорожную терапию [21]. Вероятность суицидов возрастает и при использовании новых АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В Великобритании производители обязаны информировать об этом потребителей специальной наклейкой на упаковке [22, 23].

По мере развития десенситизации и интернализации β -АР и НТ₂-Rs, ведущих к уменьшению их сродства и плотности в постсинаптических мембранах интегрирующих нейронов, уменьшается и устраняется позитивное модулирующее влияние моноаминов на iGlu-Rs, что сопровождается снижением их сродства к медиатору и функциональной активности глутаматергических синапсов. Снижение релейной функции глутаматергических синапсов может

достигаться также и вследствие уменьшения плотности iGlu-Rs. Первоначальные исследования в этом направлении не выявили существенных изменений уровня мРНК, кодирующих транскрипцию важнейших субъединиц NMDA-Rs: NR1, NR2A-C, а также GluR1-4 субъединиц AMPA-Rs [24]. Позже показано, что имипрамин, вводимый мышам 16 дней в суточной дозе 15 мг/кг, достоверно снижает уровень мРНК, кодирующей NR2B субъединицы во фронтальной, париетальной, окципитальной коре и миндале, а циталограм — только в миндале. Однако циталограм (20 мг/кг) снижает уровень мРНК NR2A субъединицы во фронтальной коре, стриатуме, таламусе и миндале [25]. Вызываемая длительным введением классических АД down-regulation субъединиц NMDA-Rs может быть основой долговременного снижения функциональной активности глутаматергических синапсов и растормаживания «центров удовольствия». Феномен down-regulation субъединиц NMDA-Rs соответствует данным об антидепрессивном действии конкурентных и неконкурентных антагонистов NMDA и блокаторов глицинсвязывающих сайтов NMDA-Rs, которые выявляются в экспериментальных моделях депрессии и, судя по предварительным данным, в клинике [14].

Представленная на рисунке схема не отражает других возможных факторов и механизмов действия АД (роли транслоказ моноаминов, пресинаптических α -адрено- и НТ-рецепторов, метаболитов Glu-Rs, стероидных гормонов и их рецепторов), которые более важны для понимания особенностей действия атипичных АД. Схема призвана подчеркнуть тот факт, что антидепрессивный эффект классических и иных АД является результатом интеграции конвергирующих к определенным нейронам воздействий: моноамин- и глутаматергических. Схема предполагает отсутствие у лигандов NMDA-Rs, обладающих антидепрессивными свойствами, фазы усиления депрессии и повышения вероятности суицидов у лиц, страдающих этой патологией. Это важно, поскольку до 30 % лиц, страдающих депрессией, резистентны к существующим АД [26], и поиски новых будут продолжаться.

Список литературы

1. Schildkraut J.J., Winokur A., Applegate C.W. Norepinephrine turnover and metabolism in rat brain after long-term administration of imipramine. *Science* 1970; 168: 867–869.
2. Lapin I.P., Oxenkrug G.F. Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1 (7587): 132–136.
3. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов. М.: Медицина, 1983. 240 с.
4. Вальдман А.В. Актуальные проблемы фармакологического изучения антидепрессантов. *Нейрофармакология антидепрессантов*; Под ред. А.В. Вальдмана. М.: НИИ фармакологии, 1984: 9–49.
5. Segal D.S., Kuczenski R., Mandell A.J. Theoretical implications of drug induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorders. *Biol. Psychiatr.* 1974; 9 (2): 147–159.

6. Sulser F., Vetulani J., Mobley P.L. Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 27 (3): 257–261.
7. Андреева Н.И. Особенности фармакологических свойств и механизм действия новых антидепрессантов. *Хим.-фарм. журн.* 1993; 27 (7): 4–11.
8. Hollister L.E., Claghorn J.L. New antidepressants. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1993; 26: 165–182.
9. Cryan J.F., Lucki I. Antidepressant-like behavioral effects mediated by hydroxy-tryptamine-2C receptors. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 2000; 295 (3): 1120–1126.
10. Sabban E.L., Kvetnansky R. Stress-triggered activation gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. *Trends in Neuroscience* 2001; 24 (2): 91–98.
11. Комиссаров И.И., Абрамец И.И. Модуляция эффективности межнейронных связей биорегуляторами и фармакологическими средствами. К.: Наукова думка, 1994. 189 с.
12. Абрамец И.И., Самойлович И.М., Комиссаров И.И. Постсинаптическая метаболическая модуляция моноаминами эффектов, опосредуемых NMDA глутаматными рецепторами. *Нейрофизиология* 1991; 23 (6): 683–690.
13. Esteban J.A., Song-Hai Shi, Wilson C. et al. PKA phosphorylation of AMPA receptor subunits controls synaptic trafficking underlying plasticity. *Nature neurosci.* 2003; 6 (2): 136–143.
14. Skolnick P. Antidepressants for the new millennium. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 375 (1): 31–40.
15. Nowak G., Redmond A., McNamara M., Paul I.A. Swim stress increased the potency of glycine at the N-methyl-D-aspartate receptor complex. *J. Neurochem.* 1995; 64: 925–927.
16. Oliver M.W., Kessler M., Larsen J. Glycine site associated with the NMDA receptor modulates long-term potentiation. *Synapse* 1990; 5 (2): 265–270.
17. Janowsky D.S., El-Youcef, Davis J.M., Sekerke H.J. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 11: 632.
18. Bito H., Deisseroth K., Tsien R.W. Ca²⁺/CaM-dependent phosphorylation cascade and control of the phosphorylation state of CREB. *Cell* 1996; 87: 1203–1214.
19. Figurnov A., Pozzo-Milltr L.D., Olafsson P. et al. Regulation of synaptic responses to high frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* 1996; 381: 706–709.
20. Раканьи Дж., Мочетти И., Брунелло Н. Последовательность изменений в центральной норадренергической системе крыс после длительного применения антидепрессантов: рецепторная десенситизация и взаимодействие нейротрансмиттера. *Нейрофармакология антидепрессантов*; Под ред. А.В. Вальдмана. М., 1984: 80–89.
21. Jaaskelainen J., Vinkari N.M. Do tricyclic antidepressant work? *Lancet* 1976; 7956: 424–425.
22. British drug control agency orders SSRI suicide warnings. *Psychiat. News* 2000; 35 (23): 46.
23. Drug suicide risks prompt call for FDA action. *Nature* 2004; 427: 474.
24. Oretti R.G., Spurlock G., Buckland P.R., McGuffin P. Lack of effect of antidepressant and antipsychotic drugs on glutamate receptor mRNA levels in rat brains. *Neurosci. Lett.* 1994; 117: 39–43.
25. Boyer P.A., Skolnick P., Fossom L.H. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. *J. Mol. Neurosci.* 1998; 10: 219–233.
26. Раевский К.С. Нейролептики и антидепрессанты: состояние проблемы на рубеже столетий. *Международ. мед. журн.* 2002; 8 (1–2): 192–198.

МЕХАНІЗМ ДІЇ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

I.V. Комиссаров

У стислому огляді обговорюється ймовірна участь нейронів, що регулюють функцію систем «нагороди» і «покарання», в інтеграції моноамін- і глутаматергічних впливів. Ця інтеграція розглядається як нейрохімічна основа афективних розладів і тимолептичного ефекту антидепрессантів.

Ключові слова: антидепрессанти, глутаматергічні нейрони, катехол- і індоламіни, модуляція синаптичної передачі.

MECHANISM OF ANTIDEPRESSANT DRUGS ACTION

I.V. Komissarov

Probable involvement of neurones regulating function of systems of «award» and «punishment» in integration monoamin- and glutamatergic effects has been discussed. This integration is surveyed as neurochemical basis of affective disorders and thymoleptic effect of antidepressants.

Key words: antidepressants, glutamatergic neurones, catechol- and indolamines, modulation of synaptic transmission.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ

В.И. Кресюн, Е.Ф. Шемонаева, А.Г. Видавская

Одесский государственный медицинский университет

Проведено сравнение фармакокинетики новых координационных соединений оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и магнием (МИГУ-6) в почках. Для сравниваемых комплексов характерно быстрое поступление в почки экспериментальных животных. Однако скорость поступления различная: если пик содержания для МИГУ-4 и МИГУ-6 определялся через 15 мин исследования, то для МИГУ-5 в почках — через 3 ч эксперимента. Динамика содержания германия в плазме крови для МИГУ-4 и МИГУ-6, а также в почках для МИГУ-4 была описана в рамках одночастевой модели без всасывания. Для МИГУ-5 в плазме и почках кинетические процессы были описаны в рамках одночастевой модели со всасыванием. Для МИГУ-6 кинетические процессы в почках были описаны в рамках двухчастевой модели без всасывания.

Ключевые слова: фармакокинетика, координационные соединения, оксиэтилидендифосфоновая кислота, германий.

Одной из самых важных задач современной фармакотерапии является повышение эффективности и безопасности лекарственных средств. В связи с этим остается актуальной проблема поиска новых эффективных препаратов, не оказывающих нежелательного действия [1]. В качестве таких веществ в последние годы рассматриваются и изучаются координационные соединения металлов, созданные на основе естественных метаболитов. Комплексные соединения — сравнительно новый класс высокоэффективных биологически активных веществ (БАВ). Известно, что при введении лекарственных средств в организм образуются эндогенные биоконплексы, которые оказывают терапевтическое действие. Однако этот процесс сопровождается большими энергозатратами организма. Таким образом, перспективным является поиск и создание экзогенных комплексных соединений на основе естественных метаболитов — биолигандов и биометаллов. Подбирая металлы и лиганды, можно синтезировать новые БАВ с заданными фармакологическими свойствами. При этом происходит не только уменьшение токсичности металла, но и усиление биоэффекта всех составляющих — и биолиганда, и металла. Причем эффекты соединений могут по силе превосходить эффекты исходных компонентов [2].

Целенаправленно с заданными биологическими свойствами были синтезированы новые БАВ — трехкомпонентные комплексные соединения оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и магнием (МИГУ-6).

Выбор этих исходных не случаен. Известно, что германий и его некоторые соединения оказывают иммуномодулирующее, антибактериальное, фунгицидное, противовирусное, противоопухолевое, гипотензивное, кардио-, гепато-, мембранопротекторное и нейротропное действие. Описаны противосудорожные, седативные, миорелаксантные, ноотропные, адаптогенные свойства соединений германия, выраженный антигипоксический эффект. Известны их детоксикационные свойства при отравлении солями тяжелых металлов и некоторыми промышленными ядами, установлены антиоксидантные, радиозащитные, противовоспалительные эффекты. Соединения германия используют как стимуляторы эпителизации, а также как положительно влияющие на течение катаракты, остеопороза [3].

За последние годы появилось значительное количество работ, посвященных использованию оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ), которая обладает уникальными комплексобразующими свойствами. ОЭДФ оказывает иммуномодулирующее, антимуtagenное, радиопротекторное, бактерицидные, антивирусные и противоопухолевые действия, предотвращает кальцификацию клапанов сердца. Соли ОЭДФ используются для предотвращения остеопороза, профилактики и лечения мочекаменной болезни, прогрессирующего оссифицирующего миозита, болезни Педжета, кариеса, снятия зубных камней. Дифосфонаты используют для коррекции кальций-фосфатного обмена при некоторых профессиональных заболеваниях [4, 5]. Дифосфонаты обла-

дают иммуномодулирующим, антимуtagenным, радиопротекторным, бактерицидными и антивирусными свойствами [6–8].

Известны фармакологические свойства никотиновой кислоты, никотинамида и магния. Скрининговыми исследованиями установлена высокая биологическая активность новых БАВ наряду с низкой токсичностью. Нами изучена фармакокинетика МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6. Эти исследования позволяют осуществлять фармакологическое прогнозирование и оптимизировать клиническое применение данных комплексов.

Целью настоящего исследования явился анализ фармакокинетических свойств МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 в почках в сравнении с их свойствами в плазме крови.

Материал и методы. Изучение фармакокинетики МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 проводилось по германию. Микроколичество германия в исследуемых тканях и органах определяли экстракционно-фотометрическим методом, модифицированным нами [9]. Эксперимент проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 140–160 г. Комплексы вводили внутривентриально в эквивалентных дозах из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы тела. После декапитации под нембуталовым наркозом, проводимой через определенные интервалы времени: 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 и 24 ч, — брали навески массой 500 мг из следующих органов: печени, почек, селезенки, сердца, мышечной ткани, головного мозга, жировой ткани, легких, а также 1 мл цельной крови и 1 мл плазмы крови. Германий экстрагировали четыреххлористым углеродом. Реэкстракцию германия проводили дистиллированной водой и определяли его количество фотометрическим методом по поглощению фенилфлуороната германия [4].

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием математического анализа по общепринятым методикам [9]. Экспериментальные данные анализировали с

использованием полулогарифмической зависимости концентрации германия во времени. Кинетику процессов распределения описывали в рамках камерных моделей [10, 11].

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных экспериментов выявлены следующие изменения содержания германия в почках и плазме экспериментальных животных через исследуемые интервалы времени (табл. 1).

Через 15 мин после введения МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 были обнаружены и в плазме, и в почках (табл. 1), причем для МИГУ-4 и МИГУ-6 через 15 мин исследования в почках и плазме были обнаружены максимальные концентрации германия. Для МИГУ-5 максимальная концентрация в плазме была отмечена через 1 ч после введения комплекса, а в почках — через 2 ч. Выявлены достоверные различия содержания германия в почках и плазме при введении МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 ($p > 0,05$ по критерию Стьюдента). Так, через 15 мин после введения МИГУ-4 и МИГУ-6 в плазме обнаружено ($17,94 \pm 1,92$) и ($15,27 \pm 0,45$) мкг/мл германия соответственно, а через 15 мин после введения МИГУ-5 — ($1,28 \pm 0,10$) мкг/мл. Затем уровень германия в составе молекул МИГУ-4 и МИГУ-6 постепенно уменьшался, а в составе молекулы МИГУ-5 увеличивался в течение 1 ч, после чего уменьшался. Через 30 мин исследования концентрация германия в плазме при введении МИГУ-4 уменьшилась на 17 %, при введении МИГУ-6 — на 19 %, а при введении МИГУ-5 увеличилась в 6 раз. Через 1 ч эксперимента уровень германия в плазме уменьшился при введении МИГУ-4 на 25 %, при введении МИГУ-6 — в 2 раза [$(8,04 \pm 0,30)$ мкг/мл], а при введении МИГУ-5 продолжал увеличиваться и составил ($8,36 \pm 0,64$) мкг/мл. Через 2 ч исследования концентрация германия в плазме в составе молекулы МИГУ-4 и МИГУ-5 достоверно не изменилась, а в составе молекулы МИГУ-5 уменьшилась в 3 раза. Через 4 ч исследования концен-

Таблица 1. Динамика содержания германия в почках и плазме крыс после внутривентриального введения МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 из расчета 37,5 мг/кг, ($M \pm m$) мкг/мл

| Время, ч | Плазма | | | Почки | | |
|----------|------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | МИГУ-4 | МИГУ-5 | МИГУ-6 | МИГУ-4 | МИГУ-5 | МИГУ-6 |
| 0,25 | $17,94 \pm 1,92$ | $1,28 \pm 0,10$ | $15,27 \pm 0,45$ | $126,2 \pm 10,2$ | $30,85 \pm 3,46$ | $156,2 \pm 15,7$ |
| 0,5 | $14,88 \pm 0,72$ | $7,43 \pm 0,55$ | $12,37 \pm 0,23$ | $115,06 \pm 8,90$ | $92,71 \pm 3,26$ | $73,44 \pm 3,10$ |
| 1 | $13,38 \pm 0,62$ | $8,36 \pm 0,64$ | $8,04 \pm 0,30$ | $78,50 \pm 8,27$ | $99,61 \pm 4,39$ | $55,24 \pm 2,98$ |
| 2 | $12,02 \pm 1,29$ | $7,76 \pm 0,78$ | $5,10 \pm 0,30$ | $76,74 \pm 14,30$ | $100,86 \pm 2,80$ | $31,94 \pm 2,34$ |
| 4 | $6,42 \pm 0,74$ | $3,64 \pm 0,65$ | $2,31 \pm 0,16$ | $76,71 \pm 5,90$ | $92,08 \pm 1,90$ | $17,88 \pm 1,78$ |
| 8 | $4,05 \pm 0,71$ | $0,82 \pm 0,25$ | $1,15 \pm 0,10$ | $52,72 \pm 7,23$ | $40,84 \pm 5,97$ | $3,94 \pm 0,39$ |
| 24 | $1,91 \pm 0,33$ | 0,00 | $0,39 \pm 0,59$ | $5,25 \pm 1,00$ | $4,86 \pm 0,57$ | $1,91 \pm 0,37$ |

Примечание. $n=9$.

трация германия уменьшилась для МИГУ-4 и МИГУ-5 в 3 раза, для МИГУ-6 — в 6,5 раза. Через 8 ч уровень содержания германия в плазме снизился для МИГУ-4 в 4 раза, для МИГУ-5 — в 10 раз, а для МИГУ-6 — в 13 раз. Через 24 ч эксперимента в плазме крови германий в составе молекулы МИГУ-5 не определялся, в составе молекулы МИГУ-6 определялись лишь следы, а в составе молекулы МИГУ-4 определялось 10 % германия от максимума. По максимальному уровню содержания германия в плазме крови в порядке убывания исследуемые комплексы располагались следующим образом: МИГУ-4 > МИГУ-6 > МИГУ-5.

В почках отмечалась следующая закономерность динамики содержания германия. Пик концентрации германия при введении МИГУ-4 и МИГУ-6 определялся через 15 мин эксперимента, а при введении МИГУ-5 — через 2 ч: (126,22±10,20); (156,20±15,70) и (100,86±2,80) мкг/мг соответственно. Через 15 мин исследования наибольший уровень германия в почках отмечался при введении МИГУ-6, наименьший — при введении МИГУ-5, а при введении МИГУ-4 занимал промежуточное положение: (156,2±15,7); (30,85±3,46) и (126,22±10,20) мкг/мг соответственно. Через 30 мин исследования в почках концентрация германия в составе молекулы МИГУ-4 достоверно не изменилась, в составе молекулы МИГУ-5 увеличилась в 3 раза, а в составе МИГУ-6 уменьшилась в 2 раза, по уровню содержания германия комплексы располагались в такой последовательности: МИГУ-4 > МИГУ-5 > МИГУ-6. Через 1 ч эксперимента содержание германия в составе МИГУ-4 и МИГУ-6 уменьшалось, а в составе МИГУ-5 — увеличивалось. Таким образом, соотношение концентрации германия в них было следующим: МИГУ-5 > МИГУ-4 > МИГУ-6. Через 2 и 4 ч уровень германия в почках для МИГУ-4 достоверно не изменился в сравнении с предыдущим интервалом времени, для МИГУ-5 изменился незначительно, а для МИГУ-6 уменьшился в 3 раза. Через 8 ч исследования отмечалось резкое уменьшение содержания германия в составе молекул всех комплексов по сравнению с предыдущим интервалом времени, однако с разной интенсивностью. Так, концентрация германия в составе МИГУ-4 уменьшилась в 1,3 раза, МИГУ-5 — в 2,3 раза, МИГУ-6 — в 5 раз. Через 24 ч исследования уровень германия в составе молекулы МИГУ-4 уменьшился по сравнению с максимумом в 25 раз, в составе молекулы МИГУ-5 — в 20 раз, в составе молекулы МИГУ-6 — в 82 раза и составил (5,25±1,00); (4,86±0,57) и (1,91±0,37) мкг/мг соответственно (табл. 1). Для всех исследуемых комплексов уровень германия в почках был выше, чем в плазме крови.

Уровень германия в составе молекулы МИГУ-4 был в 7 раз выше в почках, чем в плазме, в составе молекулы МИГУ-5 — в 12 раз, а в составе молекулы МИГУ-6 — в 10 раз.

После линеаризации полученных данных методом последовательного логарифмирования были построены графики в полулогарифмических координатах (рис. 1).

Кинетика процессов распределения в плазме крови при введении МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 определялась моноэкспоненциальной зависимостью (рис. 1, а), в почках при введении МИГУ-4 и МИГУ-5 — моноэкспоненциальной, а при введении МИГУ-6 — биэкспоненциальной зависимостью (рис. 1, б).

Динамика содержания германия в плазме крови для МИГУ-4 и МИГУ-6, а также в почках для МИГУ-4 была описана в рамках одночастевой модели без всасывания. В плазме и печени для МИГУ-5 кинетические процессы были описаны в рамках одночастевой модели со всасыванием, в почках для МИГУ-6 — в рамках двухчастевой модели без всасывания.

Анализируя фармакокинетические параметры в плазме крови и почках (табл. 2), следует отметить достоверные различия фармакокинетических процессов исследуемых комплексов. Для МИГУ-4 и МИГУ-6 параметры абсорбции не определялись, так как процессы абсорбции завершались в них в течение 15 мин. Для МИГУ-5 константа скорости абсорбции в почках была в 3,2 раза ниже, чем в плазме крови, следовательно, период полуабсорбции в почках был в 3,2 раза больше, чем в плазме, и составил (0,42±0,03) и (0,13±0,01) ч соответственно (табл. 2).

Для исследуемых комплексов определялась высокая относительная тканевая доступность. Наибольшая тканевая доступность характерна для МИГУ-5 (25,18±1,72), она в 6 раз превышала относительную биодоступность для МИГУ-4 (4,95±0,02) и МИГУ-6 (4,04±0,05). Показатели объема распределения и площади под фармакокинетической кривой также характеризуют хорошую тканевую доступность комплексов (табл. 2). Наибольшая площадь под фармакокинетической кривой в почках определялась при введении МИГУ-5 [(1007,59±0,95) мкг·ч·мл⁻¹], а наименьшая — при введении МИГУ-6 [(434,81±24,00) мкг·ч·мл⁻¹]; МИГУ-4 занимал промежуточное положение [(942,91±93,30) мкг·ч·мл⁻¹]. В плазме крови отмечалось иное соотношение интегрального показателя содержания германия, наибольшая площадь под фармакокинетической кривой была при введении МИГУ-4 [(190,4±25,1) мкг·ч·мл⁻¹], наименьшая — при введении МИГУ-5 [(40,09±2,29) мкг·ч·мл⁻¹], МИГУ-6 занимал промежуточное положение [(107,55±5,20) мкг·ч·мл⁻¹] (табл. 2).

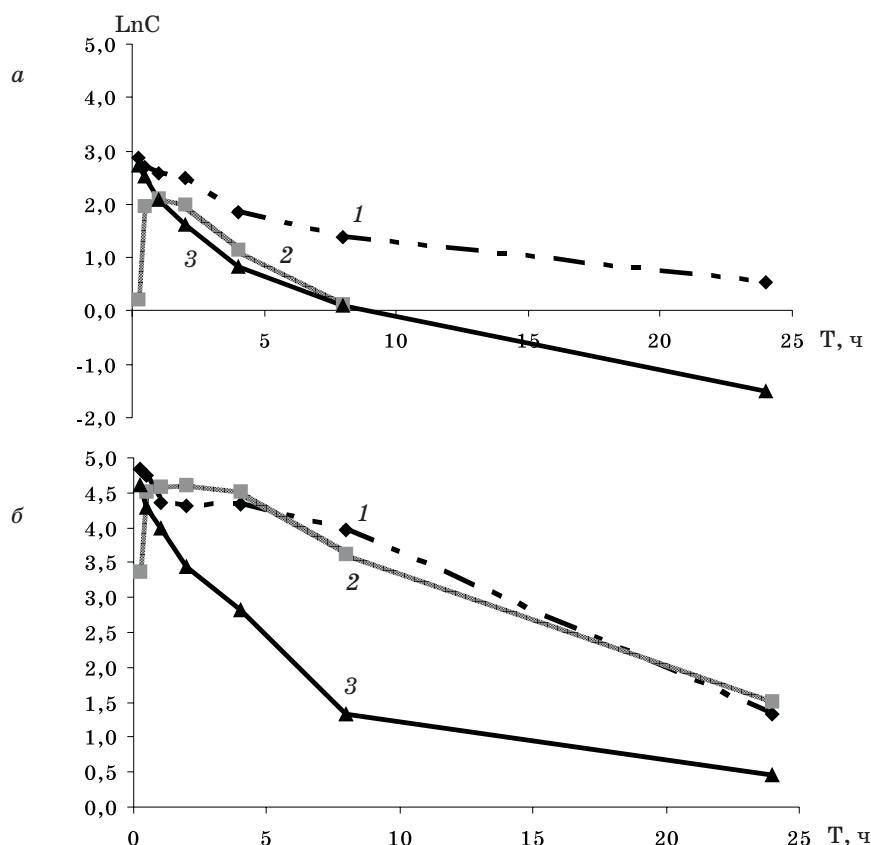


Рис. 1. Динамика содержания германия в плазме крови (а) и почках (б) крыс в рамках МИГУ-4 (1), МИГУ-5 (2) и МИГУ-6 (3) в полулогарифмических координатах после однократного внутрибрюшинного введения комплексов из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы

Таблица 2. Фармакокинетические параметры кинетических процессов в рамках однокамерных моделей МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 в плазме крови и МИГУ-4 и МИГУ-5 в почках

| Параметр | Плазма | | | Почки | |
|---|--------------|------------|------------|-------------|-------------|
| | МИГУ-4 | МИГУ-5 | МИГУ-6 | МИГУ-4 | МИГУ-5 |
| Макс. концентрация, мкг/мл | 17,94±1,97 | 8,36±0,64 | 15,27±0,45 | 126,2±10,2 | 100,86±2,88 |
| Время достижения макс. концентрации, ч | 0,25 | 1,00 | 0,25 | 0,25 | 2,00 |
| Константа скорости элиминации, ч ⁻¹ | 0,09±0,00 | 0,29±0,16 | 0,14±0,00 | 0,13±0,00 | 0,38±0,20 |
| Период полуэлиминации, ч | 7,36±0,41 | 2,38±1,28 | 4,88±0,21 | 5,18±0,21 | 1,81±0,93 |
| Объем распределения, мл | 2,12±0,32 | 3,35±0,07 | 2,46±0,10 | 0,30±0,03 | 0,17±0,01 |
| Общий клиренс, мл/ч | 0,2±0,00 | 1,03±0,09 | 0,35±0,00 | 0,04±0,00 | 0,09±0,01 |
| Площадь под кинетической кривой, мкг·ч·мл ⁻¹ | 190,41±25,00 | 40,09±2,29 | 107,55±5,2 | 942,91±93,0 | 1007,59±0,9 |
| Среднее время пребывания в организме, ч | 10,61±0,60 | 3,43±1,48 | 7,04±0,30 | 7,47±0,30 | 2,60±1,34 |
| Кажущаяся начальная концентрация, мкг/мл | 17,14±0,22 | 11,19±0,75 | 15,06±0,43 | 122,58±0,20 | 217,42±3,51 |
| Константа скорости абсорбции, ч ⁻¹ | — | 5,28±0,46 | — | — | 1,65±0,13 |
| Период полуабсорбции, ч | — | 0,13±0,01 | — | — | 0,42±0,03 |
| Тканевая доступность | — | — | — | 4,95±0,02 | 25,18±1,72 |

Процессы элиминации германия из органов и тканей крыс также имели выраженные различия. В почках константа элиминации при введении МИГУ-5 ($0,38 \pm 0,20$) ч⁻¹ была в 3 раза выше, чем при введении МИГУ-4 ($0,13 \pm 0,00$) ч⁻¹, а период полувыведения в почках для МИГУ-5 был меньше в 3 раза, чем для МИГУ-4, и составлял ($1,81 \pm 0,93$) и ($5,18 \pm 0,21$) ч соответственно. Для плазмы крови в порядке убывания периода полуэлиминации комплексы располагались в такой последовательности: МИГУ-4 ($7,36 \pm 0,41$ ч) > МИГУ-6 ($4,88 \pm 0,21$ ч) > МИГУ-5 ($2,38 \pm 1,28$ ч). Таким образом, скорость процессов элиминации для МИГУ-5 была в 3 раза выше, чем для МИГУ-4, и в 2 раза больше, чем для МИГУ-6. Общий клиренс колебался в широком диапазоне значений: наибольший был для МИГУ-5 в плазме и составлял ($1,03 \pm 0,09$) мл/ч, а наименьший — в почках для МИГУ-4 [$(0,04 \pm 0,00)$ мл/ч] (табл. 2).

Графически было определено соотношение концентрации германия в плазме крови к его концентрации в почках в следующих интервалах времени: 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 и 24 ч. На рис. 2 представлены графики, отображающие данное соотношение в почках при введении исследуемых БАВ.

Почки при введении всех комплексов относятся концентрационно к центральному отсеку кинетической схемы распределения комплекса в организме крыс. Так, на графике нет гистерезиса (рис. 2), следовательно, взаимосвязь концентрации германия в почках пропорциональна его содержанию в плазме. Этот факт необходимо учитывать в клинической практике при определении дозового режима.

Выводы

1. Для сравниваемых соединений характерно быстрое поступление в органы и ткани экспериментальных животных: через 15 мин комплексы обнаружены в почках и плазме. Однако скорость поступления различная: если пик содержания для МИГУ-4 и МИГУ-6 определялся через 15 мин исследования, то для МИГУ-5 в почках — через 3 ч эксперимента.

2. Кинетические процессы в почках и плазме имеют разную зависимость. Динамика содержания германия в плазме крови для МИГУ-4 и МИГУ-6, а в почках для МИГУ-4 была описана в рамках одночастевой модели без всасывания. Для МИГУ-5 в плазме и печени кинетические процессы были описаны в рамках одночастевой модели со всасыванием. Для МИГУ-6 кинетические процессы в почках были описаны в рамках двухчастевой модели без всасывания.

3. Исследуемые комплексы характеризуются высокой относительной тканевой доступностью.

4. Изучаемые соединения относятся к биологически активным веществам, которые бы-

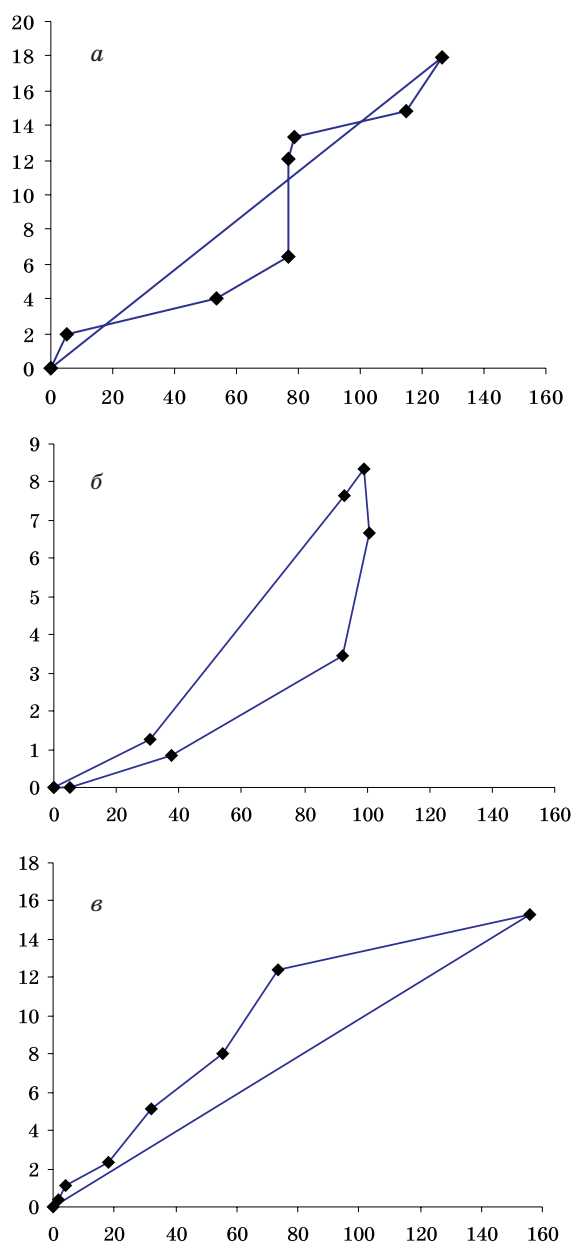


Рис. 2. Соотношение содержания германия в плазме крови (по оси ординат) и почках (по оси абсцисс) при введении МИГУ-4 (а), при введении МИГУ-5 (б) и МИГУ-6 (в)

стро выводятся из почек, фазность элиминации комплексов различная.

5. Почки при введении всех комплексов относятся концентрационно к центральному отсеку кинетической схемы распределения биологически активных веществ в организме крыс.

6. Хорошие транспортные свойства исследуемых комплексов в организме крыс предполагают дальнейшее их изучение в целях применения в клинической практике.

Список литературы

1. Баренбойн Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. М.: Наука, 1986. 366 с.
2. Кресюн В.И., Сейфуллина И.И., Годован В.В., Волошенков Б.А. Новые биологически активные вещества на основе германия. Клин. фармація 2000; 4, 4: 66–67.
3. Лукевиц Т.Э., Гар Т.К., Игнатович М.М., Миронов В.Ф. Биологическая активность германия. Рига: Зинатне, 1990. 191 с.
4. Назаренко В.А. Аналитическая химия германия. М.: Наука, 1973. 260 с.
5. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика: Руководство. М.: Медицина, 1985. 464 с.
6. Hiraga T., Takada M., Nakajima T., Ozawa H. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model. J. Oral. Maxillofac. Surg. 1996; 54, 11: 1327–1333.
7. Fujisaki J., Tokunaga Y., Takahashi T. et al. Osteotropic drug delivery system (ODDS) based on bisphosphonic prodrug. V. Biological disposition and targeting characteristics of osteotropic estradiol. Biol. Pharm. Bull. 1997; 20, 11: 1183–1187.
8. Diel I.J., Solomayer E.F. Bisphosphonates in anti-osteolytic therapy of metastasizing breast carcinoma. Zentralbl. Gynekol. 1996; 118, 10: 582–586.
9. Відавська А.Г., Шемонаєва К.Ф., Сейфуліна І.Й., Щербаків С.В., Кресюн В.Й. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин. Одес. мед. журн. 2000; 6.
10. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов н/Д: Феникс, 2001. 381 с.
11. Головенко Н.Я., Жук О.В., Зиньковский В.Г. и др. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели). К.: Авицена, 2002. 20 с.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ОКСИЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ

В.Й. Кресюн, К.Ф. Шемонаєва, Г.Г. Відавська

Проведено порівняння фармакокінетики нових координаційних сполук оксиетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-4), нікотинамідом (МІГУ-5) і магнієм (МІГУ-6) у нирках і плазмі крові. Для порівнюваних комплексів характерно швидке надходження в нирки експериментальних тварин. Однак швидкість надходження різна: якщо пік вмісту для МІГУ-4 і МІГУ-6 визначався через 15 хв дослідження, то для МІГУ-5 у нирках — через 3 год експерименту. Динаміка змін вмісту германію в плазмі крові для МІГУ-4 і МІГУ-6, а також у нирках для МІГУ-4 була описана в рамках одночастинної моделі без всмоктування. Для МІГУ-5 в плазмі й нирках кінетичні процеси були описані в рамках одночастинної моделі зі всмоктуванням. Для МІГУ-6 кінетичні процеси в нирках були описані в рамках двочастинної моделі без всмоктування.

Ключові слова: фармакокінетика, координаційні сполуки, оксиетилідендифосфонова кислота, германій.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF NEW COORDINATION COMPOUNDS OF GERMANIUM OXYETILIDENDIPHOSPHONAT

V.I. Kresun, E.F. Shemonaeva, A.G. Widawska

Comparison of pharmacokinetics of new coordination compounds of germanium oxyetilidendiphosphonat with niacin (MIGU-4), nicotinamidum (MIGU-5) and magnesium (MIGU-6) in kidneys is carried out. For compared complexes typically fast entering in kidneys of experimental animals. However, rate of entering is various, if the peak of the concentration for a MIGU-4 and MIGU-6 was determined through 15 minutes, the maximum for MIGU-5 in kidneys was determined in 3 hours after starting of experiment. Dynamics of changes of the concentration of germanium has been described within the one-compartment model without an adsorption for MIGU-4 and MIGU-6 in blood plasma, for MIGU-4 — in kidneys. Kinetic processes have been described for MIGU-5 in plasma and in kidneys within the one-compartment model with an adsorption. Kinetic processes in kidneys have been described for MIGU-6 within the two-compartment model without an adsorption.

Key words: pharmacokinetics, coordination connections, oxyetilidendiphosphonate acid, germanium.

ГЕНЕРАЛІЗОВАНА ІНФЕКЦІЯ. АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО ПОХІДНОГО АМІНОАДАМАНТАНУ

Н.О. Вринчану, Ю.М. Максимов

Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ

Досліджена антимікробна активність 4-(1-адамантил)-1-(1-амінобутил)бензолу на моделі генералізованої інфекції грибкового та бактеріального генезу у білих мишей. Встановлено, що дана сполука підвищує виживаємість або запобігає загибелі тварин при 100 % загибелі в контролі.

Ключові слова: антимікробна активність, похідні адамантану, *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli*.

Незважаючи на значну кількість антимікробних засобів, сепсис продовжує займати провідне місце в структурі загальної захворюваності й летальності.

Основними захворюваннями, здатними зумовити септичні стани, є інфекції шкіри та м'яких тканин (34,6 %), дихальних шляхів (28,3 %), інтраабдомінальні інфекції (25,2 %). Частка гінекологічних вогнищ, патологій сечовивідних шляхів, інфекцій кісток і суглобів становить 4,8; 3,9 та 3,2 % відповідно [1–3].

Значне місце серед джерел генералізованої інфекції займають інфіковані опікові рани, післяопераційні ускладнення, різноманітні пошкодження травматичного характеру. Так, з 2,5 млн. оперативних втручань, які щорічно проводяться в Україні, 50 % ускладнюються гнійно-запальними процесами, що зумовлює 42 % летальних випадків [4].

За даними Інституту клінічної та експериментальної хірургії [5], причиною 70 % септичних станів є грампозитивні мікроорганізми, частка грамнегативних при цьому становить 18 %. Серед грампозитивних мікроорганізмів провідне місце належить стафілококам (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* та ін.). Окрім стафілококів септичні стани здатні викликати також *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* та ін. [6, 7]. В останні роки зростає кількість септицемій, зумовлених грибами. За період з 1992 по 1998 р. їх кількість збільшилась з 45 до 60 %. Загальна летальність при цьому сягає 60 % [8]. Гнійно-запальні процеси спричинюють такі гриби, як *C. glabrata* — 18 %, *C. parapsilosis* — 15 %, *C. tropicalis* — 11 %, *C. krusei* — 5 % [8]. Ці мікроорганізми характеризуються більш високою стійкістю до азолів, ніж *C. albicans* [9]. Септичні стани здатні зумовити, окрім грибів роду *Candida* *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., представники роду *Fusarium*, *Rhizopus*, *Mucor* та ін. [10, 11].

Зростанню частки грибів у виникненні сепсису сприяє застосування антибіотиків широкого спектра дії, гормональних препаратів, цитостатиків. Захворювання часто зустрічається у хворих на цукровий діабет, ВІЛ-інфекцію, у онкохворих [12].

Для лікування захворювань, зумовлених мікроорганізмами, застосовуються близько 200 антимікробних засобів. Незважаючи на такий значний арсенал кількість гнійно-запальних захворювань, в тому числі й сепсису, не зменшується. Однією з головних причин недостатньої ефективності препаратів є зростання резистентних штамів мікроорганізмів. Так, згідно з даними дослідження NPRS-3 [13] 61,3 % штамів *Ps. aeruginosa* були стійкими до дії гентаміцину; 28,9 % — до дії ципрофлоксацину; 44,7 % — до дії піперациліну; 40,9 % штамів *E. coli* не чутливі до піперациліну; 35,8 % — до амоксициліну/клавуланату; 49,7 % — до ампіциліну. Останній в 71,5 % випадків був неефективним при захворюваннях, зумовлених *Proteus* spp., в 80,3 % — при захворюваннях, зумовлених *Enterobacter* spp.

Поява резистентних штамів спостерігається і при застосуванні антигрибкових засобів. Так, 4,7 % штамів *Candida albicans* резистентні до дії амфотерицину, 29,8 % — до ністатину, 4,7 % — до флуконазолу, 4,3 % — до кетоконазолу [14].

Отже, незважаючи на наявність в клінічній практиці значної кількості антимікробних препаратів, проблема профілактики та лікування хвороб, зумовлених мікроорганізмами, до кінця не вирішена. У зв'язку з цим пошук та розробка нових більш ефективних лікарських засобів залишаються актуальними. В цьому плані заслуговують на увагу похідні адамантану, оскільки їм притаманний широкий спектр біологічної активності. Зараз в клінічній практиці широко застосовують

адамтанвмісні препарати: глудантан, мепромін, ремантадин (протівірусні засоби), адафеноксат (ноотроп) та ін. Дані літератури свідчать про те, що похідні адамтану, окрім вказаних властивостей, виявляють також антимікробну активність [15]. Нашими попередніми дослідженнями [16] було виявлено антимікробну активність нового похідного адамтану — 4-(1-адамантил)-1-(1-амінобутил)бензолу.

Метою даного дослідження було вивчення антимікробної активності 4-(1-адамантил)-1-(1-амінобутил)бензолу на моделі генералізованої інфекції бактеріального та грибового генезу у білих мишей.

Матеріал і методи. Для моделювання генералізованого кандидозного інфекційного процесу використовували *S. albicans* ВКПГУ 401/NCTC 885-653, який пройшов в лабораторії 10 пасажів через організм мишей. Інфікуюча доза становила $5 \cdot 10^8$ грибних елементів. *S. albicans* вводили внутрішньоочеревинно в об'ємі 0,2 мл з додаванням 0,6 мл голодного пептонного агару. Сполуку АМ-166 вводили внутрішньоочеревинно по 0,5 мл в дозах, які відповідали 0,1 та 0,01 ЛД₅₀ (17,0; 1,7 мг/кг), одноразово за 24 год до інфікування. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в кількості 0,5 мл на одну мишу.

Ефективність сполуки при септичній інфекції, зумовленій бактеріями, досліджували в профілактично-лікувальному режимі. Для моделювання патологічного процесу використовували *E. coli* АТСС 25922 та *S. aureus* АТСС 25923, які пройшли 5 пасажів через організм білих мишей. Інфікуюча доза становила $8 \cdot 10^8$ мікробних тіл на тварину. Бактерії вводили внутрішньоочеревинно в 0,2 мл з додаванням голодного агару. Одночасно вводили сполуку в лікувальній дозі, яку прогнозували.

В процесі дослідження враховували клінічну картину патології, строки загибелі тварин.

Результати та їх обговорення. Дані проведених експериментів (таблиця) свідчать про те, що летальність тварин контрольної групи, заражених грибом *S. albicans*, становила

*Профілактична ефективність сполуки АМ-166 при генералізованому кандидозі, викликаному *S. albicans**

| Характер досліджу | Кількість мишей | Загинуло тварин | | Вижило тварин | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----|---------------|-----|
| | | абс. | % | абс. | % |
| Контроль | 10 | 10 | 100 | – | – |
| АМ-166 | | | | | |
| 0,1 ЛД ₅₀ | 10 | 4 | 40 | 6 | 60 |
| 0,01 ЛД ₅₀ | 10 | – | – | 10 | 100 |

Примітка. $p < 0,01$ у порівнянні з контролем.

100 %. У мишей на 3-тій–4-ту добу спостерігались симптоми кандидозу — синюшність хвоста та вух, зниження рухової активності, відмова від їжі. Загибель мала місце протягом перших шести-семи діб.

При введенні сполуки АМ-166 в дозі 0,1 ЛД₅₀ за 24 год до зараження *S. albicans* на 12-ту добу вижило 60 % мишей. При введенні сполуки в дозі 0,01 ЛД₅₀ спостерігалась 100 % виживаємість тварин. Симптоми кандидозу (синюшність хвоста та вух, зниження рухової активності, відмова від їжі) були виражені в значно меншій мірі, ніж в контролі. Таким чином, сполука АМ-166 має виразні профілактичні властивості за умов зараження мишей летальними дозами *S. albicans*, зменшуючи або запобігаючи загибелі всіх тварин (в залежності від дози).

При одноразовому введенні (внутрішньоочеревинно) сполука АМ-166 спричинює виразну антимікробну дію в дозі 0,1 ЛД₅₀ по відношенню до таких мікробних культур, як *S. aureus* та *E. coli*. В досліді на білих мишах з генералізованою інфекцією, викликану *E. coli* та *S. aureus*, загинуло 40 % тварин, а вижило 60 % на відміну від контролю, де загинули всі миші.

Таким чином, сполука АМ-166 має виразну ефективність за умови зараження мишей летальними дозами *S. albicans*, *E. coli* та *S. aureus*. Механізм такої дії ще не вивчений. Ці дані дають підставу для подальших досліджень спектра антимікробної дії сполуки та встановлення раціональної схеми її використання.

Список літератури

1. Брискин Б.С., Хачатрян Н.И. Внутрибольничные инфекции и их профилактика: взгляд хирурга. Инфекц. контроль 2003; 2: 9–12.
2. Чуев П.Н., Каташинский О.Ю., Коломийченко В.А. и др. Особенности нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Инфекц. контроль 1999; 1: 6–9.
3. Хацько В.В., Мамчич В.И., Черный В.И. и др. Особенности антибактериальной терапии при абдоминальном сепсисе. Архив клин. и эксперим. медицины 2002; 11, 2: 234–237.
4. Милонов О.Б., Госкин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. М.: Медицина, 1990. 550 с.
5. Горшевинова Э.В. Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. Клин. антибиотикотерапия 1999; 1: 41–43.

6. Сидоренко С.В. Факторы вирулентности микроорганизмов и перспективы противомикробной терапии. *Клин. антибиотикотерапия* 2001; 5–6: 11–15.
7. Даценко Б.М., Белов С.Г., Тамм Т.И. Гнойная рана. К.: Здоров'я, 1985. 129 с.
8. Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J. et al. Trends in distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of *Candida* spp. in the United States. *Diagnostic Microbiology and infectious disease* 1999; 33, 4: 217–222.
9. Инфекционный контроль в стационаре; Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. Смоленск: МАКМАХ, 2003. 272 с.
10. Кулагин В.И., Бурова С.А., Пшеничникова С.Ф. и др. Висцеральная грибковая патология у больных онихомикозами стоп. *Рос. журн. кож. и венерич. болезней* 2000; 1: 45–47.
11. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H. Declaring War on *Aspergillus*. /<http://www.medscape.com/viewarticle>.
12. Кушта Ю.Ф. Хірургічний грибковий сепсис. Тези доповідей наук.-практ. конф. КМКЛШМО, м. Львів, 24 грудня 1999 р. Львів, 1999: 66.
13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии; Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002. 375 с.
14. Каплин Н.Н., Романюк О.К., Гапонова О.Г., Гегешко В.В. Распространение грибов рода *Candida* в условиях детского стационара. *Пробл. мед. микологии* 2001; 3, 3: 28–30.
15. Багрий Е.И. Адамантаны. Получение, свойства, применение. М.: Наука, 1989. 264 с.
16. Даниленко Г.І., Шаніто А.В., Максимов Ю.М. та ін. Вивчення антимікробної дії сполуки 4-адамантил-(1-амінобутил)бензол. *Ліки* 2002; 1–2: 41–43.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ. АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АМИНОАДАМАНТАНА

Н.А. Врынчану, Ю.Н. Максимов

Изучена антимикробная активность 4-(1-адамантил)-1-(1-аминобутил)бензола на модели генерализованной инфекции грибкового и бактериального генеза у белых мышей. Установлено, что указанное соединение повышает выживаемость или предохраняет от гибели животных при 100 % гибели в контроле.

Ключевые слова: антимикробная активность, производные адамантана, *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli*.

GENERALIZED INFECTION. ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVE OF AMINOADAMANTANE

N.A. Vrinchanu, Yu.N. Maximov

Antimicrobial activity of 4-(1-adamantyl)-1-(1-aminobutyl)benzene have been studied on the model of generalized infection of white mice of fungal and bacterial genesis. It was determined, that indicated substance increases the viability and decreases mortality of experimental animals at 100 % mortality in controls.

Key words: antimicrobial activity, derivatives of adamantane, *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli*.

ОЛИГОЭФИРЫ — МОДУЛЯТОРЫ РАДИОМИМЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

*Л.Д. Попова, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов,
И.В. Завгородний, Н.А. Ващук, Н.Г. Щербань*

Харьковский государственный медицинский университет

Исследовано влияние олигоэфиров на состояние микросомальной окислительной системы, перекисное окисление липидов, антиоксидантную систему организма, фосфолипидный состав гепато- и эритроцитов, активность мембранных ферментов. Обнаружено, что олигоэфиры (диолы и триолы) вызывают активацию микросомального окисления, усиление перекисного окисления липидов, приводят к истощению антиоксидантной системы организма, изменению фосфолипидного состава мембран, активности мембраносвязанных ферментов. Среди продуктов деструкции простых полиэфиров обнаружены метаболиты, которые обладают прооксидантными эффектами, являются потенциальным источником мута- и канцерогенов. Установлено, что исследуемая группа поверхностно-активных веществ модулирует радиобиологические эффекты.

Ключевые слова: *поверхностно-активные вещества, простые олигоэфиры, микросомальное окисление, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, фосфолипиды, ферменты.*

Такой класс ксенобиотиков, как олигоэфиры, нашел широкое применение в разных отраслях промышленности в качестве целевых продуктов и основных компонентов для получения эластичных, жестких и полужестких пенополиуретанов, синтетической кожи, пластмасс и т. д. Изучение тонких биохимических механизмов способствует объективной оценке степени их опасности для организма и разработке системы адекватных профилактических мер.

Олигоэфиры являются липофильными веществами и превращаются в организме с помощью монооксигеназной системы (МОГС). В процессе биотрансформации возможно образование соединений, обладающих мембранотропными свойствами, и усиление генерации активных форм кислорода (АФК). Это дает основание предположить существование радиомиметических эффектов у данной группы ксенобиотиков.

Для подтверждения этого был изучен состав продуктов гидролитической деструкции и биотрансформации олигоэфиров, а также исследована активность основных компонентов МОГС. Можно предположить, что активация микросомального окисления приведет к повышенному образованию АФК и усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ). Состояние ПОЛ у животных было изучено биохемилюминесцентными методами, путем определения содержания диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Усиление генерации АФК и ПОЛ вызывает изменения в системе антиоксидантной защиты. Состояние этой систе-

мы оценивалось по содержанию церулоплазмина, гемоглобина (Hb), восстановленного глутатиона (GSH), SH-групп, аскорбиновой кислоты, а также активности каталазы, пероксидазы и глутатионпероксидазы (ГП). Следствием активации свободнорадикальных процессов и ПОЛ является нарушение физико-химических свойств, структуры и функции биологических мембран.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение фосфолипидного состава гепато- и эритроцитов, а также активности мембранных ферментов — сукцинатдегидрогеназы (СДГ), моноаминоксидазы (МАО), цитохромоксидазы и АТФазы.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах популяции Вистар массой 180–210 г. В опытных и контрольных группах насчитывалось по 15–20 животных. Олигоэфиры: диолы (Л-202, Л-402, Л-1502, Л-2502) и триолы (Л-503, Л-3003, Л-3603) — вводили ежедневно перорально с помощью зонда в 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀. Длительность подострого опыта составляла до 60 сут.

Продукты гидролитической деструкции, термодеструкции и биотрансформации в моче определяли хроматоспределительным методом [1]. Мембраны эндоплазматического ретикулума выделяли по методу S.A. Komoth, K.A. Narayan [2]. Содержание белка определяли модифицированным методом Лоури [3]. Потребление кислорода суспензией микросом регистрировали с помощью закрытого платинового кислородного электрода Кларка на полярографе «ПА-3» (ВНР). НАД(Ф)Н-цитох-

хром с-редуктазную активность регистрировали на двулучевом спектрофотометре «Specord» по методу L. Ernster et al. [4]. Содержание цитохромов P₄₅₀ и b₅ исследовали методом дифференциальной спектрофотометрии [5].

ДК исследовали методом экстракции гептано-изопропаноловой смесью [6]. Содержание МДА изучали тиобарбитуровым методом [7]. Интенсивность биофлуоресценции измеряли на хемилюминометре ХЛМЦ1-01 [8]. Каталазную активность оценивали по расщеплению перекиси водорода [10], пероксидазную — по реакции окисления индигокармина перекисью водорода [11]. ГП исследовали унифицированным методом на полуавтоматическом анализаторе ФП-901 фирмы «Labsystem» (Финляндия). Содержание GSH изучали по реакции с аллоксаном [12], церулоплазмину — унифицированным методом [13]. Гемоглобин и метгемоглобин анализировали общепринятым методом [14]. Содержание сульфгидрильных групп изучали методом амперометрического титрования [11], витамин С — по окислительно-восстановительной реакции между аскорбиновой кислотой и 2,6-дихлорфенолиндофенолом [15]. Фосфолипиды гепато- и эритроцитов определяли по Кейтсу [16]. Для разделения их на фракции использовали двухмерную тонкослойную хроматографию [17]. Идентификацию проводили по стандартным растворам фосфолипидов [12]. Количественное содержание общих фосфолипидов и их фракций оценивали по количеству неорганического фосфора [18]. Активность цитохромоксидазы, СДГ, MAO и АТФазы исследовали унифицированными методами [13, 19].

Результаты и их обсуждение. Возможность трансформации каждого конкретного вещества в некоторой степени зависит от уровня стабильности, который определяется как свойствами самого вещества, так и особенностями среды. С одной стороны, процесс трансформации приводит к снижению концентрации ксенобиотика в водной среде, и это имеет положительное значение, с другой — появление биологически активных соединений вследствие деструкции ксенобиотика создает опасность для здоровья населения.

В ходе экспериментов обнаружено, что постоянными спутниками деструкции исследованных соединений являются углеводороды, альдегиды, кетоны, спирты.

Проведя качественный анализ продуктов деструкции олигоэфиров, мы установили, что спектр продуктов трансформации является значительным. Среди них могут быть третичный бутанол, аллиловый, изоаллиловый, изопропиловый спирты, диоксан, этилацетат и др.

Олигоэфиры в процессе их получения и использования могут подвергаться термическо-

му воздействию. В связи с этим отрицательное влияние на человека могут оказывать не сами вещества, а продукты их термодеструкции. Экспозиция ксенобиотиков на протяжении 1 ч при температуре 90 °С усилила процесс их окисления.

Пути превращения олигоэфиров как в водной среде, так и под влиянием высокой температуры имеют сходный характер. Углеводороды, образующиеся в процессе деструкции олигоэфиров, способны в определенных условиях превращаться в галогенопроизводные углеводородов и являются потенциальным источником мута- и канцерогенов.

Следует отметить, что продукты распада олигоэфиров являются более токсичными и относятся в основном ко 2-му и 3-му классу опасности. Так, метанол, этанол поражают центральную нервную систему, оказывают токсическое влияние на кроветворение, смещают кислотно-основное равновесие, нарушают окислительно-восстановительные процессы, биоэнергетику и др. [20, 21]. По уровню токсичности изопропиловый и изоаллиловый спирты в несколько раз превышают токсичность метанола и этанола. Они способны поражать печень, почки, нарушать тканевое дыхание и окислительно-восстановительные процессы [22]. Авторы [23, 24] подтверждают наличие у альдегидов, кетонов, спиртов радиомиметических эффектов, через которые реализуются их токсические эффекты.

Исследовав мочу опытных животных, мы установили, что превращение ксенобиотиков в организме приводит к образованию подобных продуктов деструкции. Так, из них в моче обнаруживались углеводороды, метанол, уксусный, пропионовый, метиловый и бутиловый альдегиды и др.

Известно, что главную роль в процессах метаболизма чужеродных соединений играет МОС гепатоцитов, которая осуществляет детоксикацию в основном неполярных ксенобиотиков [25].

Результаты исследования свидетельствовали об активации МОС под воздействием олигоэфиров, что подтверждалось повышением активности О-деметилазы, НАД(Ф)Н-цитохром с-редуктазы (табл. 1), содержания цитохрома P₄₅₀ (табл. 2). Без изменений оставалось только содержание цитохрома b₅.

Усиление активности НАДН-цитохром с-редуктазы при отсутствии соответствующих изменений в содержании цитохрома b₅, возможно, связано с нарушением взаимодействия флавопротеина и цитохрома P₄₅₀ [25].

Следует отметить, что активацию МОС вызывают не только исходные вещества, но и продукты их деструкции, в частности этанол, метанол и др. Из трех основных ферментных

Таблица 1. Влияние олигоэфиров (1/100 ДЛ₅₀) на О-деметилазную и НАД(Ф)Н-цитохром с-редуктазную активности микросом печени крыс

| Показатель | Контроль | Л-202 | Л-402 | Л-503 | Л-3003 |
|--|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| О-деметилаза, нмоль р-нитрофенола/мин на 1 мг белка | 6,70±0,32 | 21,4±1,3* | 19,6±1,6* | 23,8±1,8* | 14,32±1,17* |
| НАДФН-цитохром с-редуктаза, нмоль цит. с/мин на 1 мг белка | 195,6±15,6 | 270,2±6,5* | 265,4±2,9* | 280,3±3,7* | 280,4±24,0* |
| НАДН-цитохром с-редуктаза, нмоль цит. с/мин на 1 мг белка | 910,4±27,5 | 1480,7±20,3* | 1495,6±37,2* | 1523,8±56,4* | 1390,2±77,0* |

Примечание. Здесь и в табл. 2–9 * p<0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 2. Влияние простых олигоэфиров (1/100 ДЛ₅₀) на содержание микросомальных цитохромов, нмоль/мг белка

| Показатель | Контроль | Л-202 | Л-402 | Л-503 | Л-3003 |
|---------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Цитохром b ₅ | 0,58±0,08 | 0,56±0,09 | 0,58±0,04 | 0,57±0,06 | 0,63±0,10 |
| Цитохром P ₄₅₀ | 0,90±0,12 | 1,48±0,15* | 1,38±0,16* | 1,52±0,17* | 1,54±0,11* |

систем, окисляющих этанол в печени, — алкогольдегидрогеназы, каталазы и микросомальной этанолюкисляющей системы — последняя является наиболее важным источником образования свободных радикалов. Индуцированный этанолом цитохром P₄₅₀ 2E1 (P2E1) является основным в окислении этанола в микросомах печени. К тому же по сравнению с другими формами цитохрома P₄₅₀ он генерирует наибольшее количество АФК, таких, как супероксидный анион, перекись водорода, а также 1-гидроксиэтильный радикал [26].

Об усилении свободнорадикальных процессов и ПОЛ свидетельствуют результаты ряда проведенных нами исследований. Так, было показано, что в процессе гидролитической и термической деструкции олигоэфиров образуются углеводороды (гептан, гексан и др.). Эти же углеводороды выделяются с мочой опытных животных. Известно, что короткоцепочечные алканы образуются вследствие гидролитического разложения гидроперекисей липидов, катализируемого ионами метал-

лов с переменной валентностью [9]. Повышенные выделения углеводов подтверждает усиление ПОЛ и сопровождается усилением биохимиллюминесценции сыворотки крови, гомогенатов внутренних органов (табл. 3), накоплением ДК и МДА в печени опытных животных (рис. 1).

ПОЛ в физиологических пределах имеет очень важное значение для организма. Оно определяет скорость клеточного деления, состояние окислительного фосфорилирования, синтез простагландинов и стероидов, влияет на проницаемость биологических мембран, активный транспорт ионов, фагоцитоз [9, 27]. Накопление ДК — первичных продуктов свободнорадикального окисления липидов, токсически влияющих на мембраны, — может инициировать реакции вторичного окисления липидов, что приведет к образованию кетон-ов, альдегидов, в первую очередь МДА [6, 7].

Активация свободнорадикальных процессов, ПОЛ приводит к истощению системы антиоксидантной защиты, важная роль в кото-

Таблица 3. Интенсивность биохимиллюминесценции органов и сыворотки крови крыс под влиянием олигоэфиров (1/100 ДЛ₅₀), имп./с

| Органы и ткани | Контроль | Л-503 | Л-402 | Л-1502 | Л-2502 |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Печень | 820±30 | 1223±55* | 1112±28* | 1123±19* | 1100±24* |
| Почки | 650±25 | 1106±42* | 990±31* | 1056±34* | 1022±16* |
| Сердце | 720±35 | 896±41* | 872±16* | 903±42* | 915±53* |
| Надпочечники | 400±20 | 805±11* | 1060±19* | 780±15* | 829±45* |
| Головной мозг | 370±23 | 620±51* | 530±26* | 615±33* | 605±37* |
| Сыворотка крови | 280±20 | 582±23* | 560±21* | 608±43* | 590±56* |

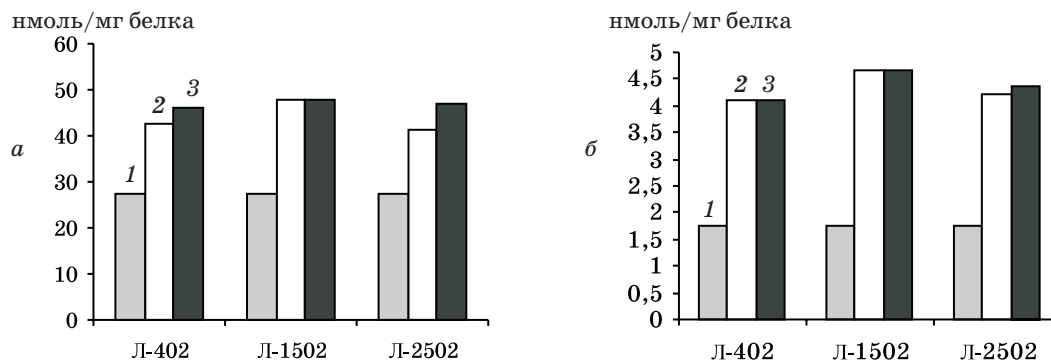


Рис. 1 Влияние диолов в контроле (1), 1/100 (2) и 1/10 ДЛ₅₀ (3) на содержание ДК (а) и МДА (б) в печени крыс

рой принадлежит каталазе, разлагающей перекись водорода и проявляющей как каталазную, так и пероксидазную активность. Повышенное образование перекиси водорода в условиях активации свободнорадикальных процессов происходит в реакциях ферментативной (с помощью СОД) и спонтанной дисмутации супероксидного аниона, а также в процессе неэнзиматического окисления липидов мембран [9, 27].

Олигоэфиры приводили к существенным изменениям активности каталазы крови: на 20-е сутки эксперимента активность фермента резко возрастала, а затем (на 40-е и 60-е сутки) снижалась ниже исходных контрольных величин (табл. 4).

Повышение активности каталазы крови в первые двадцать суток эксперимента, очевидно, является защитной реакцией организма на усиление свободнорадикальных процессов и ПОЛ. Последующее снижение активности фермента (к 40–60-м суткам эксперимента) свидетельствует об истощении каталазной системы.

Важная роль в функционировании антиоксидантной системы организма принадлежит глутатиону и ферментам. В частности, ГП катализирует реакции распада перекиси водорода и органических перекисей [28]. Содержание GSH и активность ГП у опытных крыс зависели от дозы и длительности перорального поступления

ксенобиотиков. Уровень GSH оставался без изменений до 20-х суток, а потом достоверно снижался в динамике наблюдения (табл. 5).

Активность ГП также снижалась [(42,33 ± 1,56) ммоль GSH/мин/л э. м. — Л-3003; (57,62 ± 2,47) ммоль GSH/мин/л э. м. — контроль]. В первые двадцать суток эксперимента наблюдалось повышение активности ферментов антиоксидантной защиты, в частности каталазы, пероксидазы, а содержание природных антиоксидантов (GSH, SH-групп) оставалось без изменений. В дальнейшем активность ферментов снижалась и уменьшалось содержание GSH и SH-групп (табл. 6).

Важная роль в антиоксидантной защите принадлежит церулоплазмину. Это обусловлено двумя основными причинами. Во-первых, церулоплазмин благодаря оксидазной активности регулирует уровень биогенных аминов (некоторые из них являются оксидантами, другие — антиоксидантами) и аскорбиновой кислоты [28]. Во-вторых, с помощью ионов меди церулоплазмин обезвреживает супероксидный анион, восстанавливая его до кислорода и воды [29]. Активность церулоплазмина зависела от длительности введения ксенобиотиков. В начальные сроки 1/100 ДЛ₅₀ повышала активность церулоплазмина, тогда как по окончании введения ксенобиотиков его активность снижалась до 31 %.

Таблица 4. Влияние простых олигоэфиров на каталазное число крови крыс

| Вещество | Доза ДЛ ₅₀ | Сроки наблюдения, сутки | | |
|----------|-----------------------|-------------------------|--------------|--------------|
| | | 20 | 40 | 60 |
| Контроль | | 12,58 ± 0,68 | 12,75 ± 0,51 | 12,41 ± 1,02 |
| Л-402 | 1/10 | 20,91 ± 0,85* | 8,16 ± 0,22* | 7,14 ± 0,17* |
| | 1/100 | 21,08 ± 0,85* | 6,97 ± 0,34* | 7,14 ± 0,20* |
| Л-1502 | 1/10 | 19,89 ± 0,34* | 8,57 ± 0,17* | 6,97 ± 0,34* |
| | 1/100 | 17,85 ± 0,34* | 11,39 ± 0,68 | 7,48 ± 0,17* |
| Л-2502 | 1/10 | 21,08 ± 0,51* | 6,97 ± 0,34* | 6,46 ± 0,51* |
| | 1/100 | 18,36 ± 0,17* | 9,35 ± 0,68* | 9,35 ± 0,51* |

Таблица 5. Влияние олигоэфиров на содержание восстановленного глутатиона в крови крыс, мг%

| Вещество | Доза ДЛ ₅₀ | Сроки наблюдения, сутки | | |
|----------|-----------------------|-------------------------|-----------|----------|
| | | 20 | 40 | 60 |
| Контроль | | 12,7±1,1 | 14,3±1,2 | 13,4±1,4 |
| Л-402 | 1/10 | 10,5±0,5 | 9,5±0,9* | 8,4±0,6* |
| | 1/100 | 11,3±0,7 | 10,2±0,8* | 9,3±0,7* |
| Л-1502 | 1/10 | 7,6±1,1* | 7,8±0,6* | 8,4±0,8* |
| | 1/100 | 9,7±0,7* | 9,4±0,3* | 10,5±1,1 |
| Л-2502 | 1/10 | 11,3±1,3 | 9,6±0,7* | 6,9±0,4* |
| | 1/100 | 10,8±1,7 | 8,6±0,5* | 7,8±0,5* |

Таблица 6. Влияние олигоэфиров (1/100 ДЛ₅₀) на содержание SH-групп в крови крыс, мг%

| Вещество | Сроки наблюдения, сутки | | |
|----------|-------------------------|-----------|-----------|
| | 20 | 40 | 60 |
| Контроль | 82,7±3,9 | 85,7±1,9 | 83,2±4,3 |
| Л-402 | 85,4±7,1 | 60,3±1,8* | 54,8±2,3* |
| Л-1502 | 76,4±2,8 | 68,3±1,4* | 64,7±2,5* |
| Л-503 | 82,6±2,8 | 73,2±1,5* | 55,0±2,1* |

Для гемоглобина характерна высокая антиоксидантная активность. Он тормозит реакции, протекающие под влиянием гидроксильных радикалов. Оксигемоглобин окисляется гидроксильными радикалами до метгемоглобина без повреждения белковой глобулы. Органические свободные радикалы эффективно восстанавливают метгемоглобин до ферроформы — дезоксигемоглобина [30]. Так, олигоэфиры с меньшей молекулярной массой (Л-402 и Л-503) снижали содержание Нв как в 1/10, так и в 1/100 ДЛ₅₀ на протяжении всего эксперимента. Снижение концентрации Нв под влиянием диолов с большей молекулярной массой наблюдалось до 40-х суток эксперимента, в дальнейшем содержание Нв возвращалось к исходному уровню. Эти изменения коррелировали с изменением количества эритроцитов в крови опытных животных. Возвращение исследуемого показателя к контрольному уровню на 60-е сутки эксперимента можно рассматривать как компенсаторно-защитную реакцию организма. Пониженный уровень Нв под влия-

нием Л-503 и Л-402 на фоне нормального количества эритроцитов можно объяснить возрастанием процентного содержания метгемоглобина у этих животных.

Увеличение уровня витамина С в надпочечниках опытных животных, возможно, связано с компенсаторным усилением его синтеза, обеспечивающего антирадикальную защиту организма.

Полученные результаты свидетельствуют о напряжении и истощении системы антиоксидантной защиты организма при длительном введении олигоэфиров в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀.

Усиление ПОЛ, а также мембранотропные эффекты диолов и триолов вызывают существенные изменения в фосфолипидном составе мембран. Результаты экспериментов (табл. 7, 8) свидетельствуют о том, что ксенобиотики изменяют соотношение фосфолипидных фракций гепато- и эритроцитов белых крыс. В частности, в гепатоцитах они повышали процентное содержание фосфатидилхолинов (ФХ) и кардиолипинов (КЛ), снижая при этом процент

Таблица 7. Влияние диолов и триолов (1/100 ДЛ₅₀) на фосфолипидный состав эритроцитов, %

| Вещество | ФЭ | ФХ | СМ | ФС | ЛФХ |
|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
| Контроль | 21,6±1,7 | 43,9±1,2 | 11,9±0,7 | 12,4±0,8 | 3,5±0,6 |
| Л-202 | 22,1±1,6 | 48,6±0,7* | 17,8±0,9* | 8,1±0,4* | 7,4±0,5* |
| Л-492 | 22,6±1,3 | 48,2±0,9* | 15,4±1,0* | 8,8±0,5* | 7,6±0,4* |
| Л-1502 | 21,6±1,7 | 46,9±0,6* | 16,9±0,7* | 9,1±0,3* | 6,5±0,3* |
| Л-3003 | 24,3±1,3 | 47,1±3,5* | 16,3±0,7* | 15,1±3,7 | 6,3±0,9* |
| Л-3603 | 20,6±1,5 | 47,3±1,2* | 16,3±1,4* | 7,4±0,4* | 6,8±0,3* |

Таблица 8. Влияние диолов и триолов (1/100 ДЛ₅₀) на фосфолипидный состав гепатоцитов, %

| Вещество | ФЭ | ФХ | СМ | ФС | ЛФЭ | ЛФХ | ФИ | КЛ |
|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| Контроль | 23,6±1,6 | 38,4±2,1 | 15,8±1,1 | 9,8±0,7 | 1,5±0,4 | 1,6±0,5 | 7,6±0,1 | 0,60±0,09 |
| Л-202 | 21,2±1,6 | 43,6±1,3* | 11,1±0,7* | 10,4±0,9 | 4,2±0,7* | 5,0±0,7* | 3,8±0,3* | 0,81±0,03* |
| Л-402 | 20,0±1,5 | 42,6±0,9* | 11,0±0,7* | 10,4±1,3 | 6,5±1,2* | 4,6±0,8* | 4,5±0,4* | 0,78±0,02* |
| Л-1502 | 21,7±1,9 | 43,1±0,8* | 10,2±1,1* | 10,1±0,7 | 5,8±0,6* | 5,0±0,7* | 4,1±0,5* | 0,85±0,02* |
| Л-3003 | 22,4±1,3 | 38,7±1,6 | 11,8±1,1* | 10,3±0,4 | 5,9±0,7* | 6,1±0,9* | 4,1±0,5* | 0,72±0,02 |
| Л-3603 | 21,1±1,4 | 43,2±1,1* | 10,3±0,8* | 10,1±1,2 | 5,4±0,8* | 5,2±0,8* | 3,9±0,3* | 0,91±0,03* |

фосфатидилинозитолов (ФИ) и сфингомиэлинов (СМ). Процентное соотношение фосфатидилэтаноламинов (ФЭ) и фосфатидилсеринов (ФС) оставалось без изменений.

Следует отметить увеличение лизоформ фосфатидилэтаноламинов (ЛФЭ) и фосфатидилхолинов (ЛФХ) в гепато- и эритроцитах опытных животных во всех случаях.

Повышение процента лизоформ фосфолипидов под влиянием исследуемых ксенобиотиков можно объяснить увеличением ПОЛ и свободнорадикальных процессов, а накопление ФХ, вероятно, связано с повышением скорости обмена фракций фосфолипидов в мембранах гепато- и эритроцитов опытных крыс.

Различия во влиянии олигоэфиров на содержание ФС и СМ в гепато- и эритроцитах, возможно, связаны с особенной ролью печени как в обмене липидов вообще, так и в обмене фосфолипидов в частности. Биосинтез фосфолипидов в печени необходим не только для обеспечения обновления и приспособления структурных фосфолипидов в мембранных образованиях самой печени, но и для образования фосфолипидов, транспортируемых липопротеинами плазмы к другим тканям [31].

Кардиолипиды как структурные фосфолипиды являются основными липидными компонентами мембран митохондрий. Изменение их концентрации, а вследствие этого и липидного окружения ферментов митохондриальных мембран является одной из причин нарушения процессов биоэнергетики, о чем свидетельствуют полученные нами результаты о снижении активности СДГ, цитохромоксидазы и АТФазы печени.

Влияние полиэфиров на активность ферментов зависело от дозы ксенобиотиков и локализации фермента в мембране. Так, активность MAO, маркерного фермента наружной мембраны митохондрий, уменьшалась на 7–31 % в печени и на 8–35 % — в почках. Следует отметить, что MAO мозгового вещества почек более чувствительна к действию ксенобиотиков по сравнению с MAO коркового вещества (рис. 2).

Активность СДГ, фермента внутренней мембраны митохондрий, снижалась на 12–35 % в печени и корковом веществе почек и

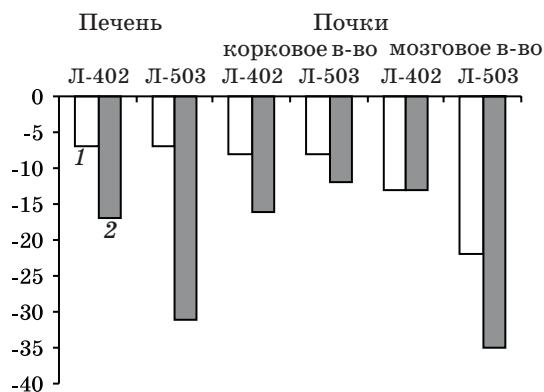


Рис. 2. Влияние простых олигоэфиров в 1/100 (1) и 1/10 ДЛ₅₀ (2) на активность MAO в печени и почках крыс. Данные в процентах по отношению к интактной группе. (Все изменения достоверны)

на 12–50 % в мозговом веществе почек. Наиболее выраженным было ингибирование цитохромоксидазы головного мозга (рис. 3) и АТФазы печени — интегральных белков внутренней мембраны митохондрий (табл. 9).

Полученные изменения активности ферментов мембран митохондрий можно объяснить как непосредственным (первичный мембранотропный эффект), так и опосредованным активацией ПОЛ (вторичный мембранотропный эффект) влиянием изучаемых ксенобиотиков на структуру мембран.

Как известно, конформация большинства мембранных белков, в том числе и векторных

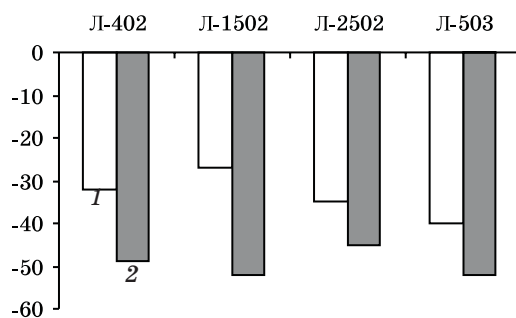


Рис. 3. Влияние простых олигоэфиров в 1/100 (1) и 1/10 ДЛ₅₀ (2) на активность цитохромоксидазы головного мозга. Данные в процентах по отношению к интактной группе. (Все изменения достоверны)

Таблица 9. Влияние олигоэфиров на активность АТФазы митохондрий печени, мкмоль/мг белка/ч

| Вещество | Доза ДЛ ₅₀ | Mg ²⁺ -активируемая АТФаза | Ca ²⁺ -активируемая АТФаза |
|----------|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Контроль | | 131,1±6,9 | 68,4±11,0 |
| Л-402 | 1/10 | 64,7±3,9* | 28,4±2,5* |
| | 1/100 | 64,8±1,4* | 30,6±4,2* |
| Л-1502 | 1/10 | 56,3±4,5* | 24,7±1,8* |
| | 1/100 | 48,9±7,4* | 46,8±2,6 |
| Л-2502 | 1/10 | 67,7±3,8* | 31,3±2,6* |
| | 1/100 | 60,2±4,4* | 51,2±4,2 |
| Л-503 | 1/10 | 64,3±2,4* | 32,4±2,7* |
| | 1/100 | 68,5±3,8* | 40,4±3,2* |

ферментов, во многом зависит от их взаимодействия с липидным матриксом [32].

Благодаря модуляторному влиянию липидов на мембраносвязанные ферменты обеспечивается стабилизация их функционально-активной конформации, необходимый уровень структурной организации, эффективное взаимодействие с неполярными субстратами [33].

Одним из проявлений регуляторного воздействия мембранных липидов на активность векторных ферментов является «вязкотропный эффект»: зависимость активности этих ферментов от степени «разжиженности» ацильных цепей фосфолипидов [34]. Структурные перестройки биологических мембран, происходящие при перекислении эндогенных мембранных липидов, изменение вязкости мембран способствуют изменению активности мембраносвязанных ферментов [35]. Особенно чувствительны к ПОЛ митохондриальные мембраны [36]. Уменьшение активности ферментов мембран митохондрий приводит к нарушению процессов биоэнергетики. Нарушение структурно-функциональных отношений в мембранах вызывает изменение проницаемости мембран, процессов рецепции. Вследствие этого нарушаются нейроморальная регуляция [37], процессы репликации, синтеза белка [38] и т. д.

На основе широкого экспериментального материала сформировалось представление о том, что реакция организма на воздействие ионизирующего излучения определяется процессами, протекающими на уровне клеточных мембран [24]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что при воздействии радиации изменяются такие характеристики мембран, как поверхностный заряд, вязкость липидного матрикса, конформация белков и липидов, ионная проницаемость, активность мембраносвязанных ферментов и т. д. [39]. Общеизвестно, что специфика действия ионизирующего излучения в значительной степени определяется особенно-

стями строения мембран — их белковым и липидным составом, характером белок-липидных взаимодействий, структурной динамикой белков и липидов [40].

Данные исследований свидетельствуют о том, что олигоэфиры могут влиять на структуру и функциональные особенности мембран как непосредственно, так и опосредованно путем активации свободнорадикальных процессов, ПОЛ и образования мембранотропных продуктов биотрансформации. Так, в процессе гидролитической деструкции олигоэфиров образуются спирты, кетоны, альдегиды, которые, поступая в организм, способны стимулировать свободнорадикальные процессы и влиять на биомембраны. Углеводороды, образующиеся в результате деструкции, способны превращаться в галогенопроизводные углеводородов, являющиеся потенциальным источником мута- и канцерогенов. Образование углеводородов во время гидролитической, термической деструкции и биотрансформации подтверждает свободнорадикальный характер этих превращений.

Биотрансформация ксенобиотиков в организме с помощью микросомальной системы окисления приводит к повышению образования активных форм кислорода. Усиление генерации активных форм кислорода монооксигеназной системой микросом и образование продуктов биотрансформации детергентов (альдегидов, кетонов, спиртов), которым свойственны прооксидантные эффекты, являются причинами усиления ПОЛ. Об активации ПОЛ свидетельствуют полученные нами данные о накоплении ДК и МДА в печени и сыворотке крови, усилении биохемилюминесценции крови и гомогенатов внутренних органов, снижении содержания GSH и изменении активности ферментов антиоксидантной защиты у опытных животных.

Активация свободнорадикальных процессов приводит к изменению структуры и функ-

циональной активности биомембран. Следует отметить, что под влиянием радиации и в условиях индукции перекисного окисления в модельных мембранах наблюдаются аналогичные изменения структуры липидного бислоя [40]. Изменения в структуре биомембран приводят к нарушению их проницаемости, изменению активности мембранных ферментов и, как следствие, к существенным изменениям в протекании основных биохимических процессов.

Кроме того, олигоэфиры оказывают ингибирующее влияние на процессы биоэнергетики, приводят к разобщению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, формируют патогенетические механизмы структурно-метаболических и дистрофических нарушений, в основе которых лежит сво-

боднорадикальная патология, энергетический голод и тканевая гипоксия клеток, органов и тканей организма в условиях субхронической интоксикации.

Таким образом, олигоэфиры в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ в условиях подострого воздействия стимулируют свободнорадикальные процессы, ПОЛ, истощают антиоксидантную систему, ингибируют окислительное фосфорилирование и тканевое дыхание, модулируя при этом развитие манифестных признаков, свойственных свободнорадикальной патологии. Они являются источником образования в организме радиотоксинов, обладающих мембранотропными эффектами, способных оказывать повреждающее действие на генеративную функцию и генетический аппарат.

Список литературы

1. Мокеева Р.Н., Царфин Я.А., Карнишин А.А. Определение низкомолекулярных примесей в сточных водах производства полиоксипропиленполиолов хроматораспределительным методом. Журн. аналит. химии 1979; 34, 9: 1821–1824.
2. Komoth S.A., Narayan K.A. Interaction of Ca²⁺ with endoplasmic reticulum of rat liver and standardized procedure for the isolation of rat liver microsomes. *Analyt. Biochem.* 1972; 48, 1: 53–61.
3. Марцишаускас Р.П., Тарасевичекс Н.Э., Конопкайте С.И. Определение белка по методу Лоури в разных модификациях. *Методы биохимии* 1981; 2: 134–136.
4. Ernster L., Siekevitz Ph., Palode G.E. Enzyme-structure relationship in endoplasmic reticulum of rat liver. A morphological and biochemical study. *J. Molec. Biol.* 1962; 15, 3: 541–562.
5. Omura T., Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. *Biol. Chem.* 1964; 239, 7: 2379–2385.
6. Косухин Л.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгат. Лаб. дело 1987; 5: 33–36.
7. Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г. Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения МДА крови методом флуориметрии. Лаб. дело 1983; 3: 25–28.
8. Туровец Г.Л. Иницированная Fe²⁺ хемилюминесценция плазмы крови и мочи в остром периоде ревматизма у детей. Сверхслабое свечение плазмы крови в клинической диагностике. М.: ММИ, 1974: 72–79.
9. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Гинуае Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986. 276 с.
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–19.
11. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969. 560 с.
12. Методы биохимических исследований. Липидный и энергетический обмен; Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: ЛГУ, 1982. 272 с.
13. Мешкова М.П., Северин С.Е. Практикум по биохимии. М.: МГУ, 1979. 428 с.
14. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина: этиология, патогенез, спектрофотометрические методы исследования, диагностика, лечение. Л.: Медицина, 1968. 38 с.
15. Филипович Ю.Б., Егорова Т.А., Севастьянова Г.А. Практикум по общей биохимии. М.: Просвещение, 1975. 318 с.
16. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.
17. Vaskovsky V.E., Terekhiv T.A. URTIC of phospholipids mixtures containing phosphatidyl glycerols. *J. High Res. Chromatogr.* 1979; 3, 11: 671–672.
18. Brockhuse R.M. Phospholipid structure of erythrocytes and hepatocytes. *Clin. Biochem.* 1974; 14, 3: 157–158.
19. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. К.: Здоров'я, 1967. 286 с.
20. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. 218 с.
21. Алятина Н.И., Волкова С.И., Кушнев В.С. Изменение кислотно-щелочного равновесия при интоксикации метиловым спиртом и бензометиловой смесью. *Гигиена и санитария* 1984; 7: 77–78.
22. Крамаренко В.А. Токсикологическая химия. К.: Вища школа, 1989. 242 с.
23. Кузин А.М., Копылов В.А. Радиотоксикология. М.: Наука, 1983. 72 с.
24. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 265 с.
25. Падалко В.И. Влияние длительного введения тироксина на микросомальное окисление в печени крыс разного возраста. *Биол. вестн.* 1997; 1, 1: 40–44.

26. Пронько П.С., Кузьмич А.Б., Абакумов Г.З. Влияние алкогольной интоксикации и ингибиторов альдегиддегидрогеназы на пероксидное окисление липидов в печени крыс. Укр. біохімі. журн. 1999; 71, 4: 79–83.
27. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. Harper's biochemistry. New Jersey: Prentice Hall, 1996. 868 p.
28. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. Л.: Наука, 1985. 230 с.
29. Golstein J.M., Kaplan H.B., Edelson H.S. Ceruloplasmin as scavenger of superoxide anion radicals. J. Biol. Chem. 1979; 254, 10: 4040–4045.
30. Стенура И.И., Опарин Д.А., Кузнецова А.С., Силиневич И.И. Неэнзиматическое восстановление метгемоглобина свободнорадикальными формами НАДН и рибофлавина. Биохимия 1992; 57, 3: 406–409.
31. Мак-Муррей У. Обмен веществ у человека. М.: Мир, 1980. 366 с.
32. Freedman R.V. Membrane-bound enzymes. Membrane structures; Ed. by J. Finiun, P. Michell. North-Holland Biomed. Press, 1981: 161–214.
33. Urano S., Matsuo M. Membrane stabilization of vitamin E. J. Pharm. Sci. 1987; 76, 11: 59.
34. Kimelberg H.K., Parahadjopoulos D. Effects of phospholipid acyl chain fluidity, phase transitions, and cholesterol on (Na⁺ + K⁺)-stimulated adenosine triphosphatase. J. Biol. Chem. 1974; 249, 4: 1071–1080.
35. Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды. К.: Вища школа, 1985. 247 с.
36. Кожевников Ю.В. О перекисном окислении липидов в норме и патологии. Вопр. мед. химии 1985; 5: 2–7.
37. Попова Л.Д., Стеценко С.А. Нейрогуморальные механизмы токсического действия ионогенных и неионогенных поверхностно-активных веществ. Науч.-техн. конф. «Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов». Харьков, 2000; 1: 161–163.
38. Попова Л.Д. Отдаленные последствия влияния полиэтиленгликолей на организм. Науч.-техн. конф. «Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов». Харьков, 2000; 1: 210–211.
39. Поливода Б.И., Конев А.В., Попов Г.А. Биофизические аспекты радиационного поражения биомембран. М.: Энергоатомиздат, 1990. 268 с.
40. Товстяк В.В. Исследование влияния радиации на структуру мембран тимоцитов методом флуоресцентных зондов. Биол. вестн. 1998; 2, 1: 54–56.

ОЛІГОЕФІРИ — МОДУЛЯТОРИ РАДІОМІМЕТИЧНИХ ЕФЕКТІВ

Л.Д. Попова, В.І. Жуков, В.В. М'ясоєдов, І.В. Завгородній, М.А. Ващук, М.Г. Щербань

Досліджено вплив олігоєфірів на стан мікросомальної окисної системи, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантну систему організму, фосфоліпідний склад гепато- і еритроцитів, активність мембранних ферментів. Виявлено, що олігоєфіри (діоли і тріоли) викликають активацію мікросомального окиснення, посилення перекисного окиснення ліпідів, призводять до виснаження антиоксидантної системи організму, зміни фосфоліпідного складу мембран, активності мембраноз'язаних ферментів. Серед продуктів деструкції простих полієфірів виявлені метаболіти, що володіють прооксидантними ефектами, є потенційним джерелом мута- і канцерогенів. Встановлено, що досліджувана група поверхнево-активних речовин модулює радіобіологічні ефекти.

Ключові слова: поверхнево-активні речовини, прості олігоєфіри, мікросомальне окиснення, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, фосфоліпіди, ферменти.

OLIGOESTERS AS MODULATORS OF RADIOMIMETIC EFFECTS

L.D. Popova, V.I. Zukov, V.V. Myasoedov, I.V. Zavgorodniy, N.A. Vaschuk, N.G. Scherbang

The influence of oligoesters on the microsomal oxidative system, lipid peroxidation, antioxidant system of organism, phospholipid composition of hepatocytes and erythrocytes, activities of membrane bound enzymes has been studied. It was found that simple oligoesters (diols and triols) caused an activation of microsomal oxidation, a stimulation of lipid peroxidation, led to an exhaustion of antioxidant system, to a change of phospholipid composition of membranes, to changing activity of membrane bound enzymes. Some metabolites of destruction of oligoesters have prooxidant effects and are potential source of mutagens and cancerogenes. It was determined results indicate that investigated group of detergents modulates radiobiological effects.

Key words: detergents, simple oligoesters, microsomal oxidation, lipid peroxidation, antioxidant system, phospholipids, enzymes.

ДИНАМИКА ПАРАМАГНЕТИЗМА ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ЭПИХЛОРГИДРИНОМ, И НА ФОНЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ КВЕРЦЕТИНА

*И.Ю. Высоцкий, Л.В. Савченкова**

Сумской государственный университет

**Луганский медицинский университет*

В опытах на крысах-самцах линии Вистар установлено, что токсическая гепатопатия, развивающаяся в результате острой 30-минутной ингаляционной статической интоксикации эпихлоргидрином ($1/3 LC_{50}$), характеризуется выраженными изменениями энергетической системы организма. В ткани печени происходит снижение уровня железосерных белков, свободных радикалов, Mn^{2+} -содержащих парамагнитных комплексов и резкое усиление образования нитрозильных комплексов железа, что, вероятно, ведет к разобщению дыхания и фосфорилирования в митохондриях. Нарушения в детоксицирующей системе печени сопровождаются увеличением содержания в гепатоцитах цитохрома P_{450} и снижением активности Mo^{5+} -содержащих ферментов. Лечебно-профилактическое применение кверцетина (350 мг/кг) полностью сдерживает как уменьшение уровня свободных семихиноновых радикалов, так и увеличение содержания цитохрома P_{450} в печени отравленных животных. Полученный фармакологический эффект объясняют структурным сходством кверцетина с семихинонами и его антиоксидантными и антилипоксигеназными свойствами.

Ключевые слова: эпихлоргидрин, кверцетин, цитохром P_{450} , семихиноновые радикалы, парамагнитные комплексы.

В патогенезе острого токсического поражения печени, вызванного ведущим и наиболее опасным летучим компонентом эпокси-ных смол — эпихлоргидрином (ЭХГ), важное место принадлежит цитолизу гепатоцитов [1]. Повреждение мембран гепатоцитов обусловлено активацией на фоне свободнорадикальной агрессии процессов липопероксидации, усиления образования таких метаболитов арахидоновой кислоты, как лейкотриены, простагландины, тромбоксан, снижением в печени уровня SH-групп низкомолекулярных соединений и белков [2, 3]. Это ведет к нарушению функции многих мембраносвязанных белков, ферментов, в том числе компонентов митохондриальной и микросомальной электронтранспортных цепей, и указывает на необходимость фармакологической коррекции этого патологического состояния лекарственными средствами, оказывающими многогранные фармакологические действия и способными одновременно воздействовать на основные звенья патогенеза при токсическом поражении печени ЭХГ.

Кверцетин обладает рядом свойств, которые могут благоприятно отразиться на течении токсического поражения печени, в том числе вызванного ЭХГ. К этим свойствам относятся: гепатопротекторное, антиоксидантное, антилипоксигеназное, мембраностабилизирующее

и др. [1, 2, 4]. Кроме того, этот биофлавоноид оказывает положительное влияние на токсикокинетику ЭХГ и его метаболизм [5].

Целью настоящего исследования было изучение изменений уровня парамагнитных компонентов митохондриальной и микросомальной цепей переноса электронов в печени крыс в условиях острой интоксикации ЭХГ и на фоне лечебно-профилактического воздействия биофлавоноида кверцетина.

Материал и методы. Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 150–200 г. Экспериментальной моделью токсического поражения печени служил патологический процесс, развивающийся у животных при однократном ингаляционном воздействии ЭХГ в концентрации $1/3 LC_{50}$ (6,21 мг/л) [6, 7]. Ингаляционное отравление животных проводили в тщательно герметизированной затравочной камере емкостью 170 л статическим методом при 30-минутной экспозиции [6]. Концентрацию ЭХГ определяли расчетным методом, исходя из вносимого в камеру объема галоидуглеводорода. Доказано, что уровень ЭХГ, определенный расчетным методом в течение 30-минутной экспозиции, практически соответствует фактическому его уровню, устанавливаемому методом газожидкостной хроматографии [8]. Для перемешивания и равномерного распределения яда в камере

использовали вентилятор. Выбор печени в качестве объекта для изучения парамагнитных свойств связан не только с ее токсическим повреждением [1], но и с тем, что в печени наиболее полно представлен набор парамагнитных комплексов металлопротеидов и свободных радикалов, имеющих характерные сигналы электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [9].

Части животных по лечебно-профилактической схеме за 3 ч до начала затравки и через 5 мин после ее окончания вводили внутривенно кверцетин в дозе 350 мг/кг (ЕД₅₀).

Уровень свободных радикалов и парамагнитных центров изучали с помощью ЭПР-спектрометра фирмы «Varian» марки E-109 (США) при низкотемпературной (77 К) стабилизации образцов ткани печени. Стандартом служил рубин, размещенный в рабочем объеме резонатора. Для качественной и количественной оценки изучаемых показателей (в отн. ед.) определяли положение сигнала ЭПР (g-фактор) и измеряли его амплитуду в контрольных и опытных образцах ткани печени. Исследовали ЭПР-сигналы с g-фактором 2,00 — свободные радикалы; 2,25 — цитохром P₄₅₀; 2,03 — нитрозильные комплексы железа; 1,94 — железосерные белки; 2,17 — Mn²⁺-содержащие парамагнитные комплексы; 1,97 — Mo⁵⁺-содержащие парамагнитные комплексы. ЭПР-спектры записывали в динамике через 6, 12 и 72 ч от момента воздействия ЭХГ или последнего введения препарата.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Известно, что в процессе митохондриального окисления, обеспечивающего биоэнергетические процессы в клетке, важное место отводится железосерным белкам (FeS-белкам), которые представляют собой негемовые железосодержащие протеины и принимают участие в сопряжении биологического окисления с фосфорилированием в I и II пунктах [10]. Уровень восстановленных FeS-белков энергетической системы митохондрий позволяет судить об активности клеточного дыхания и, соответственно, об энергообеспечении белоксинтезирующих систем клетки [9].

Результаты анализа динамики содержания железосульфопротеидных комплексов в гепатоцитах животных, подверженных воздействию ЭХГ, показали, что их незначительное, не выходящее за пределы ошибки метода и не превышающее 10 % повышение, в сравнении с соответствующим показателем, идентифицируемым в группе интактных животных, наблюдалось только через 6 и 12 ч, т. е. в ранний срок после интоксикации (табл. 1). В более поздний срок, через 72 ч после окончания ингаляционного воздействия, напротив, регистрировалось достоверное снижение интенсивности сигнала ЭПР с g-фактором 1,94, соответствующего FeS-белкам. Содержание этих парамагнитных компонентов митохондрий в печени составляло лишь 81 % величины, зарегистрированной у здоровых животных, что свидетельствует о

Таблица 1. Динамика уровня металлоферментных парамагнитных комплексов митохондриальной и микросомальной электронтранспортных цепей в печени крыс в условиях острой статической ингаляционной интоксикации ЭХГ, (M±m) отн. ед.

| Исследуемый показатель | Интактные животные | Опытные животные | | |
|--|--------------------|------------------|------------|------------|
| | | 6 ч | 12 ч | 72 ч |
| Железосерные белки | 56,78±2,72 | 61,91±3,62 | 60,46±5,87 | 46,29±3,24 |
| p | | >0,25 | >0,5 | <0,05 |
| Свободные радикалы | 110,85±6,52 | 103,90±6,54 | 83,38±6,54 | 86,18±9,98 |
| p | | >0,25 | <0,02 | >0,05 |
| Нитрозильные комплексы железа | 0,80±0,29 | 12,22±1,56 | 5,30±0,67 | 8,44±1,77 |
| p | | <0,002 | <0,001 | <0,01 |
| Mn ²⁺ -содержащие парамагнитные комплексы | 12,82±1,02 | 14,68±0,67 | 10,79±2,02 | 11,18±0,91 |
| p | | >0,1 | >0,25 | >0,25 |
| Цитохром P ₄₅₀ | 41,23±2,17 | 50,84±3,36 | 65,33±5,81 | 40,40±3,81 |
| p | | <0,05 | <0,01 | >0,5 |
| Mo ⁵⁺ -содержащие парамагнитные комплексы | 31,07±2,02 | 28,76±3,22 | 13,71±2,01 | 24,21±2,58 |
| p | | >0,5 | <0,001 | >0,05 |

Примечания: 1. p — достоверность по сравнению с показателем у интактных животных.
2. n=6–8.

снижении интенсивности биологического окисления, нарушении дыхания и фосфорилирования в митохондриях [10].

Весьма информативным показателем, характеризующим состояние митохондриальной электронтранспортной цепи, является уровень долгоживущих семихиноновых радикалов, которые входят в состав единых ансамблей ферментов транспорта электронов и образуют совместно с ионами металлов переменной валентности уникальные системы молекулярной электроники [9–11].

Полученные данные ЭПР-спектрометрии показывают, что в гепатоцитах контрольных крыс отмечалось снижение уровня свободных радикалов во все сроки эксперимента. При этом минимальные значения исследуемого показателя регистрировались через 12 ч после токсического воздействия ЭХГ на организм, когда уровень парамагнитных комплексов с g-фактором 2,00 снижался на 25 % по сравнению с их уровнем у интактных животных. Примечательной является стойкость установленных нарушений, которые сохранялись и спустя 72 ч с момента окончания затравки. Сопоставив данные настоящего эксперимента с ранее проведенными электронно-микроскопическими исследованиями, следует отметить, что уменьшение под влиянием ЭХГ концентрации семихиноновых свободных радикалов в гепатоцитах совпадает по времени с нарушением структуры мембран митохондрий, их набуханием и подтверждает мнение об ослаблении изучаемым галоидуглеводородом степени сопряжения биологического окисления с фосфорилированием, снижении фосфорилирующего процесса [12].

Учитывая то, что усиление генерации в тканях нитрозильных комплексов железа является маркером повреждения мембранных и субмембранных структур и свидетельствует о разобщении окислительного фосфорилирования [9, 13], а также установленный нами факт активации ЭХГ процессов липопероксидации [2, 3], особый интерес представляло изучение динамики содержания комплексов железа с окисью азота в условиях развивающейся патологии. Важно подчеркнуть, что повышение интенсивности связывания окиси азота с гемовым и негемовым железом, а следовательно, усиление сигнала ЭПР с g-фактором 2,03 во многих случаях указывает на наличие токсического воздействия на печень и гипоксии [9].

При анализе динамики интенсивности ЭПР-сигнала, принадлежащего нитрозильным комплексам железа, установлено, что воздействие токсического агента приводило к значительному (более чем в 15 раз) повышению их уровня уже через 6 ч после изъятия животных из камеры. В дальнейшем, через 12

и 72 ч, отмечалось снижение значений исследуемого показателя по сравнению с 6-часовой отметкой на 57 и 31 % соответственно. Однако, несмотря на это, содержание нитрозильных комплексов железа в эти сроки оставалось довольно высоким и превышало аналогичные показатели, регистрируемые у интактных крыс, в 6,6 и 10,5 раза (табл. 1). Можно полагать, что ЭХГ, приводящий к столь значительному повышению упомянутого сигнала, по всей вероятности, затрагивает в гепатоцитах комплексы гемового и негемового железа, участвующие в переносе электронов в митохондриях. Это соединение, нарушая внутриклеточные мембранные структуры, по-видимому, приводит к увеличению количества свободного железа, которое и включается в комплексы с $g=2,03$ [9]. Характерно, что увеличение содержания нитрозильных комплексов железа на 72-м часу эксперимента сопровождалось снижением концентрации FeS-белков митохондрий, дающих сигнал ЭПР с g-фактором 1,94. Последнее свидетельствует о переходе части FeS-парамагнитных комплексов с g-фактором, равным 1,94, в нитрозильные комплексы с g-фактором, равным 2,03, что исключает их дальнейшее участие в электронном транспорте и фосфорилировании [9].

Существенный вклад в общую картину состояния биоэнергетических и антиокислительных процессов в гепатоцитах могут внести данные о динамике уровня парамагнитных комплексов марганца, ион которого входит в состав АТФазы, фосфотрансферазы, пируваткарбоксилазы, супероксиддисмутазы — ферментов, обеспечивающих энергосинтетические и антиоксидантные процессы в клетке [10].

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что кратковременное повышение уровня Mn^{2+} -содержащих парамагнитных центров в печени через 6 ч после выражения ЭХГ на 15 % сменяется четко выраженной тенденцией к их снижению в последующие сроки эксперимента. Минимальное значение интенсивности сигнала ЭПР с g-фактором 2,17 зафиксировано на 12-м часу исследований, когда уровень Mn^{2+} -содержащих парамагнитных комплексов был ниже, чем в интактной группе крыс, на 16 %, что свидетельствует о снижении активности ферментов энергетического обмена, в состав которых входит этот микроэлемент. Учитывая центральную роль ионов Mn^{2+} в регуляции активности супероксиддисмутазы как одного из ключевых ферментов антиоксидантной системы защиты организма, следует указать на существование зависимости между снижением уровня Mn^{2+} -содержащих парамагнитных комплексов и интенсивностью процессов липопероксидации при изучаемой патологии [2, 3].

Таким образом, по данным комплексного анализа ЭПР-сигналов ткани печени, обусловленных компонентами митохондриальной электронтранспортной цепи, в условиях острой статической ингаляционной интоксикации ЭХГ происходит существенная модификация биоэнергетических процессов клетки. Это выражается в снижении уровня FeS-белков, свободных радикалов, Mn²⁺-содержащих парамагнитных комплексов и свидетельствует о деструкции главным образом мембранных структур митохондрий, а также о снижении в митохондриях дыхания и фосфорилирования. Токсическое действие ЭХГ реализуется и усилением генерирования нитрозильных комплексов железа, что препятствует использованию железа в формировании дыхательных ансамблей FeS-белков и реакциях окислительного фосфорилирования на уровне дыхательной цепи.

Как известно [9, 11, 14], к наиболее важным характеристикам детоксицирующей системы клетки относится состояние терминальной оксидазы гидроксилирующей цепи микросом эндоплазматического ретикулума — цитохрома P₄₅₀. Установлено, что при интоксикации ЭХГ уже через 6 ч после затравки в ткани печени животных отмечается существенное (на 23 %) достоверное повышение значений амплитуды сигнала ЭПР с $g=2,25$, принадлежащего цитохрому P₄₅₀, в сравнении с величинами, зафиксированными в интактной серии. Наибольшая активность исследуемого фермента в контроле зарегистрирована в 12-часовой срок исследования, когда содержание восстановленной формы цитохрома P₄₅₀ превышает соответствующий показатель в группе интактных животных в среднем на 58 % с последующим его снижением к 72-часовой отметке до исходного уровня (табл. 1).

В целях максимально корректной оценки состояния детоксицирующей системы печени проведен анализ динамики изменения интенсивности сигнала ЭПР с $g=1,97$, принадлежащего ионам Mo⁵⁺, которые, как известно, входят в состав микросомальных ферментов, осуществляющих окислительную детоксикацию ксенобиотиков. Из проведенных опытов следует, что через 6, 12 и 72 ч после острой статической ингаляционной интоксикации ЭХГ происходило снижение амплитуды сигнала ЭПР, принадлежащего Mo⁵⁺-содержащим парамагнитным комплексам, соответственно на 7, 56 и 22 %, т. е. на протяжении всего исследования. Характерно, что минимальные значения данного показателя в контрольной группе животных, зафиксированные на 12-часовой отметке исследования, сопровождалась максимальным увеличением содержания цитохрома P₄₅₀ в печени в это время (табл. 1).

Важно подчеркнуть, что изменение уровня Mo⁵⁺-содержащих парамагнитных центров, наблюдаемых в наших опытах, связано обратно пропорциональной зависимостью с изменением активности цитохрома P₄₅₀ в печени. Учитывая то, что основным фактором, определяющим экспрессию фермента, является субстратное стимулирование, вполне вероятно, что снижение активности Mo⁵⁺-содержащих ферментов детоксицирующей системы печени в контрольной группе животных способствует индукции синтеза каталитически активной формы терминальной оксидазы микросомального окисления. Усиление синтеза цитохрома P₄₅₀ приводит, в свою очередь, к накоплению окисленной формы Mo⁵⁺-содержащих парамагнитных комплексов, которые, согласно данным литературы [9], в отсутствие субстрата окисления не дают сигнала ЭПР.

Следовательно, результаты серии исследований по изучению парамагнитных комплексов печени, обеспечивающих микросомальное окисление, показали, что в условиях моделируемой патологии происходит повышение уровня цитохрома P₄₅₀ и снижение активности Mo⁵⁺-содержащих ферментов, что свидетельствует о нарушении функционирования детоксицирующей системы печени в целом.

Использование в условиях острой ингаляционной интоксикации ЭХГ по лечебно-профилактической схеме биофлавоноида кверцетина вызывало повышение уровня свободных радикалов в печени через 12 и 72 ч после интоксикации соответственно на 31 и 28 %. Содержание же цитохрома P₄₅₀ под влиянием кверцетина уменьшалось по сравнению с контролем через 12 ч на 32 %, а через 72 ч, напротив, возрастало на 16 % (табл. 2). Такое действие препарата приводило к практически полной нормализации изучаемых показателей. Как видно из табл. 2, ни в один из исследуемых сроков различия величин свободных радикалов и цитохрома P₄₅₀ в опытной и группе интактных животных не носят достоверного характера. По-видимому, высокая терапевтическая эффективность кверцетина обусловлена в первую очередь антирадикальными, антиоксидантными и антилипоксигеназными свойствами [2], когда в результате уменьшения содержания продуктов липопероксидации, лейкотриенов в печени соответственно уменьшается и их повреждающее действие на мембраны, в том числе митохондрий и микросом. Вместе с тем кверцетин близок по структуре с семихинонами и способен, вероятно, встраиваться в электронтранспортную цепь, исполняя функцию одного из донорно-акцепторных компонентов, акцептируя избыток электронов — источник образования анионрадикала — супероксида [15].

Таблица 2. Влияние кверцетина на динамику содержания свободных радикалов и цитохрома P₄₅₀ в печени животных после острой ингаляционной статической интоксикации ЭХГ, (M±m) отн. ед.

| Группа животных | Свободные радикалы | | Цитохром P ₄₅₀ | |
|-----------------|--------------------|-------------|---------------------------|------------|
| | 12 ч | 72 ч | 12 ч | 72 ч |
| Интактные | 110,85±6,52 | 110,85±6,52 | 41,23±2,17 | 41,23±2,17 |
| Контроль (ЭХГ) | 83,38±6,54 | 86,18±9,98 | 65,33±5,80 | 40,40±3,81 |
| p ₁ | <0,02 | >0,05 | <0,01 | >0,5 |
| ЭХГ + кверцетин | 108,90±11,00 | 110,69±7,90 | 44,40±4,24 | 47,07±5,49 |
| p ₁ | >0,5 | >0,5 | >0,5 | >0,25 |
| p ₂ | >0,05 | >0,05 | <0,02 | >0,25 |

Примечание. p₁ — достоверность по сравнению с показателем у интактных животных, p₂ — по сравнению с контролем.

Таким образом, применение кверцетина при острой ингаляционной интоксикации ЭХГ сдерживает снижение уровня семихиноновых радикалов, увеличение содержания цитохрома P₄₅₀ в печени и, следовательно, благоприятствует нормализации функционирования дыхательной и митохондриальной цепей транспорта электронов.

Выводы

1. При острой ингаляционной статической интоксикации эпихлоргидрином происходит нарушение функции митохондриальной и

микросомальной электронтранспортных цепей в печени, проявляющееся снижением уровня свободных радикалов, парамагнитных комплексов металлов с переменной валентностью, увеличением содержания цитохрома P₄₅₀ и нитрозильных комплексов железа в гепатоцитах.

2. Лечебно-профилактическое применение в условиях острой интоксикации эпихлоргидрином кверцетина сдерживает развитие патологического процесса и оказывает нормализующее влияние на динамику содержания свободных радикалов и цитохрома P₄₅₀ в печени.

Список литературы

1. Висоцький І.Ю., Комаревцева І.О., Качанова А.А. та ін. Фармакологічна корекція при токсичному ураженні печінки леткими компонентами епоксидної смоли ЕД-20. Вісн. СумДУ 2003; 7 (53): 17–25.
2. Висоцький І.Ю., Качанова А.А., Висоцький В.І. Перекисне окислення ліпидів при гострій інтоксикації летучими компонентами епоксидних смол і його фармакологічна корекція. Там же: 32–40.
3. Висоцький І.Ю. Метаболічні реакції і механізми пошкодження біомембран гепатоцитів в умовах гострого токсичного ураження печінки летучими компонентами епоксидних сполучень. Вісн. СумДУ 2000; 18: 3–11.
4. Луйк А.І., Могилевич С.Е. Некотрі принципи класифікації лікарств. Експерим. і клініч. фармакологія 1992; 55, 1: 64–67.
5. Грызунова Г.К. Хемобіокінетика епіхлоргідрину і її модифікація кверцетині: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. К., 1993. 20 с.
6. Мизюкова І.Г., Лукьянчук В.Д. Лікування ацетилцистеїном гострих отравлень епіхлоргідріном і напівпродуктами його синтезу. Врч. дело 1979; 10: 113–116.
7. Висоцький І.Ю. Токсичність і метаболізм епоксидних сполучень. Укр. мед. альманах 2000; 3, 2: 43–46.
8. Лукьянчук В.Д. Ізяскування специфічних засобів лікування отравлень епіхлоргідріном і напівпродуктами його синтезу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1979. 24 с.
9. Ажипа Я.І. Медико-біологічні аспекти застосування методу електронного парамагнітного резонансу. М.: Наука, 1983. 528 с.
10. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Біохімія людини. М.: Мир, 1993; 1. 384 с.
11. Сидорик Є.П., Юрківська Т.М., Брегівська Н.Н. Електронтранспортні ланцюги енергетичної й детоксикуючої систем клітини при канцерогенезі та в умовах антиканцерогенних дій. Вісн. АН УРСР 1980; 5: 28–37.
12. Висоцький І.Ю. Змінення ультраструктури кліток печінки при гострій інтоксикації летучими компонентами епоксидних смол і лікарська корекція виниклих порушень. Вісн. СумДУ 1999; 3 (14): 19–27.
13. Ванін А.Ф., Кіладзе С.В., Кубріна Л.Н. О факторах, впливаючих на утворення динітрозильних комплексів негемового заліза в органах тварин in vivo. Біофізика 1977; 22, 5: 850–854.

14. Лукьянчук В.Д. Влияние фенобарбитала на кинетику изменения уровня парамагнитных комплексов некоторых металлопротеидов при интоксикации динитрофенолами. Фармакология и токсикология 1985; 6: 102–104.

15. Савченко Л.В. Вплив інгібіторів метаболізму арахідонової кислоти на рівень марганець- та молібденвмісних парамагнітних комплексів при гіпоксичному синдромі. Ліки 1997; 1: 77–80.

ДИНАМІКА ПАРАМАГНЕТИЗМУ ПЕЧІНКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ГОСТРІЙ ТОКСИЧНІЙ ГЕПАТОПАТІЇ, СПРИЧИНЕНІЙ ЕПІХЛОРИДРИНОМ, І НА ТЛІ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ КВЕРЦЕТИНУ

І.Ю. Висоцький, Л.В. Савченко

У дослідях на щурах-самцях лінії Вістар встановлено, що токсична гепатопатія, яка розвивається в результаті гострої 30-хвилинної інгаляційної статичної інтоксикації епіхлоргідрином (1/3 LC₅₀), характеризується вираженими змінами енергетичної системи організму. У тканині печінки відбувається зниження рівня залізо-сірчанних білків, вільних радикалів, Mn²⁺-вмісних парамагнітних комплексів і різке посилення утворення нітрозильних комплексів заліза, що, імовірно, призводить до роз'єднання дихання і фосфорилування у мітохондріях. Порушення у детоксикуючій системі печінки супроводжуються збільшенням вмісту у гепатоцитах цитохрому P₄₅₀ і зниженням активності Mo⁵⁺-вмісних ферментів. Лікувально-профілактичне застосування кверцетину (350 мг/кг) повністю стримує як зменшення рівня вільних семіхінонних радикалів, так і збільшення вмісту цитохрому P₄₅₀ у печінці отруєних тварин. Отриманий фармакологічний ефект пояснюють структурною подібністю кверцетину і семіхінонів та його антиоксидантними і антиліпоксигеназними властивостями.

Ключові слова: епіхлоргідрин, кверцетин, цитохром P₄₅₀, семіхінонні радикали, парамагнітні комплекси.

DYNAMICS OF PARAMAGNETISM FOR THE LIVER TISSUE UNDER ACUTE TOXIC HEPATOPATHY, CAUSED BY EPICHLORHYDRIN, AND PHARMACOTHERAPEUTIC INFLUENCE OF QUERCITROL ON THE BACKGROUND

I.Yu. Vysotsky, L.V. Savchenkova

In the experiments on rat-males of line Wistar have been determined, that toxic hepatopathy after acute 30-min. static inalative intoxication by epichlorhydrin (1/3 LC₅₀), characterized by expressive changes of energetic system of the organism. The decreasing of ferrosulphuric proteins' level, free radicals, Mn²⁺-containing paramagnetic complexes and sharp increasing of forming ferronitrozole complexes take place in the liver tissue that probably cause separation of oxidation and phosphorilation in mitochondria. Breach in the liver detoxicative system cause the increasing of cytochrome P₄₅₀ containing in liver celles and decreasing of Mo⁵⁺-containing enzymes. Treat-preventing using of quercitrol (350 mg/kg) completely restrain as decreasing level of free semiquinone radicals, as increasing containing of cytochrome P₄₅₀ in liver of poisoned animals. Received pharmacological effect can be explained by the structure resemblance quercitrol with semiquinones and its' anti-oxidazative and anti-lipoxihenazative qualities.

Key words: epichlorhydrin, quercitrol, cytochrome P₄₅₀, semiquinone radicals, paramagnetic complexes.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ БЕНЗОФУРОКАЇНУ ПРИ ВІДМОРОЖЕННІ

А.В. Томашевський, Г.І. Степанюк, В.Т. Рауцкієне

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У досліджах на щурах з експериментальним відмороженням кінцівки показано, що ненаркотичний аналгетик бензофуорокаїн більшою мірою, ніж вольтарен, трентал і традиційна суміш препаратів (новокаїну, гепарину, гідрокортизону й ацетилхоліну), спричинює захисну дію на організм. Це виявляється зменшенням запальної реакції в ушкодженій кінцівці, відстроченням її самоампутації й виразним аналгетичним ефектом, що корелює з нормалізацією біохімічних показників запальної реакції. Бензофуорокаїн краще, ніж препарати порівняння, нормалізує морфологічну картину внутрішніх органів тварин з холодовою травмою.

Ключові слова: бензофуорокаїн, відмороження, експеримент.

Відмороження — проблема, яка продовжує привертати увагу практичних лікарів внаслідок тяжкості пошкоджень та відсутності надійних методів лікування потерпілих з холодовою травмою. Відмороження призводять до тривалої втрати працездатності й досить часто є причиною довічної інвалідності [1].

Останні десятиліття відзначені розширенням і поглибленням досліджень як вітчизняних, так і закордонних авторів передусім з питань патогенезу холодової травми, в основу якого лягли зміни в мікроциркуляторному руслі, в системі зсідання і реології крові, що змінило й методичні підходи до лікування холодових травм, в особливості до патогенетично зумовлених способів надання першої медичної допомоги та інфузійної терапії відморожень, ефективність якої значною мірою залежить від часу початку лікування з моменту травми [2–4].

Незважаючи на певні досягнення у фармакотерапії холодової травми у людей, ця проблема ще далека до вирішення. Це зумовлено як недостатньою терапевтичною ефективністю сучасних лікарських препаратів, так і наявністю у них значних побічних ефектів, що обмежує їх використання. Одночасне призначення цих препаратів небезпечно виникненням синдрому взаємодії, що зможе призвести до зменшення ефективності фармакотерапії [5].

У зв'язку з цим привертає увагу вітчизняний ненаркотичний аналгетик бензофуорокаїн, для якого характерний комплекс цінних фармакологічних властивостей: знеболюючою, протизапальною, протигіпоксичною, антиоксидантною, стимулюючим впливом на мікроциркуляцію, імунні та репаративні процеси [6–8], які добре вписуються в сучасне розуміння патогенезу відмороження. Вплив бензофуорокаїну на перебіг холодової травми

вивчався вперше. Для порівняння взято вольтарен та трентал — лікарські засоби, які спроможні покращувати мікроциркуляторні процеси. Крім того, використовувалась традиційна суміш, що містить в собі новокаїн, гепарин, гідрокортизон та ацетилхолін, яка рекомендована для лікування експериментального відмороження [9].

Мета дослідження — оцінити терапевтичну ефективність бензофуорокаїну на експериментальній моделі відмороження у щурів, виявити його особливості дії та переваги перед еталонними препаратами для визначення доцільності використання в клінічних умовах.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 205 безпородних щурах обох статей масою 120–150 г. Було 12 серій тварин по 7–20 особней в кожній. Холодову травму викликали під легким ефірним наркозом на задній правій лапці за допомогою хлористого етилу в об'ємі 10 мл. Лікування розпочинали через 1 год після моделювання відмороження і проводили щоденно по 10-й день експерименту.

Бензофуорокаїн використовували в добовій дозі 30 мг/кг (10 % ЛД₅₀) внутрішньоочеревинно в два прийоми. Традиційну суміш, що складалась із 0,2 мл 0,5 % розчину новокаїну, 1000 ОД гепарину, 5 мг гідрокортизону та 0,005 г ацетилхоліну, вводили одноразово в підапоневротичний простір. Трентал та вольтарен вводили внутрішньоочеревинно в терапевтично ефективних добових дозах, взятих з літератури: трентал — 10 мг/кг, вольтарен — 3 мг/кг в два прийоми. Ефективність терапії оцінювали за величиною набряку (тобто запальної реакції) в ушкодженій лапці, здатністю профілакувати виникнення некрозу з подальшою самоампутацією ушкодженої кінцівки та вираженістю больової реакції. Про величину набряку ушкодженої кінцівки

робили висновок по динаміці її товщини. Вираженість знеболюючого ефекту препаратів оцінювали за зміною порога больової чутливості (ПБЧ) передніх лапок лабораторних тварин у відповідь на електроімпульсне подразнення від апарата ЕСЛ-1 з параметрами 5 імп./с, тривалість імпульсу — 5 мс.

Малоновий діальдегід (МДА) — продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою — визначали за методом [10], сіалові кислоти — уніфікованим резорциновим методом [11], активність супероксиддисмутази (СОД) — спектрофотометричним [12], рівень пептидів середньої молекулярної маси — за методом [13]. Активність тканинного тромбoplastину серця досліджували за методом [14]. Збір матеріалу для дослідження робили через 5–6 год після останнього введення бензофуорокаїну.

Результати та їх обговорення. В ході дослідження встановлено, що лікувальні засоби, які вивчали, мають не однакову за ступенем терапевтичну дію на ушкоджену кінцівку у щурів. Найбільший за величиною терапевтичний ефект відмічено при лікуванні відмороження за допомогою внутрішньоочеревинного введення бензофуорокаїну в дозі 30 мг/кг. При цьому вказаний препарат поруч з виразним гальмуванням запальної (набрякової) реакції найбільшою мірою сприяв збереженню пошкодженої лапки, що виявлялось відстроченням утворення сухого некрозу кінцівки та її самоампутації. Так, на 5-ту добу дослідження (критичний період досліді) набряк в пошкодженій кінцівці під впливом бензофуорокаїну був в середньому на 41 % меншим, ніж у нелікованих щурів. При цьому у 100 % тварин даної серії мало місце збереження пошкодженої лапки проти 40 % в контрольній групі. На 15-ту добу експерименту даний показник у лікованих бензофуорокаїном щурів був найбільшим серед досліджуваних препаратів і становив 25 %, а вольтарену і тренталом — по 21,4 % проти 0 % в контролі.

Слід зазначити, що бензофуорокаїн переважав традиційну суміш препаратів, яку вводили субплантарно, як за величиною протизапальної дії, так і за здатністю профілакувати розвиток некротичних змін в ушкодженій кінцівці з подальшою самоампутацією.

При дослідженні знеболюючої дії бензофуорокаїну при експериментальному відмороженні встановлено, що препарат, який вивчали, спричинює досить виразний аналгетичний ефект протягом всього експерименту. На це вказувало статистично вірогідне зростання ПБЧ тварин з холодовою травмою. За величиною знеболюючої дії бензофуорокаїн переважав усі препарати порівняння. Найбільшою мірою зазначена дія бензофуорокаїну спостерігалась через 4 доби від початку експеримен-

ту: в даний період досліді ПБЧ щурів був в 2 рази вищим, ніж у нелікованих тварин. При цьому щурі, які отримували бензофуорокаїн, на відміну від контрольної групи та тварин, лікованих препаратами порівняння, вільно наступали на пошкоджену кінцівку при пересуванні, що ще раз підтверджувало виразну знеболюючу дію даного препарату.

Достатньо виразний аналгетичний ефект при експериментальному відмороженні відмічено під впливом вольтарену та традиційної суміші, однак за ступенем цієї дії вони поступалися бензофуорокаїну. Аналгетичний ефект при застосуванні тренталу при відмороженні практично відсутній.

Лікування щурів з холодовою травмою протягом 10 днів бензофуорокаїном блокувало розвиток розладів кровообігу, дистрофічних, некротичних, проліферативних та склеротичних процесів у міокарді, печінці, нирках та наднирниках. Це підтверджує високий фармакологічний ефект сумі політропних властивостей бензофуорокаїну і позитивно відрізняє його від впливу тренталу, який за аналогічних умов застосування призводив до крововиливів, парадоксальної ішемії, та вольтарену, який стимулював розвиток склеротичних процесів у названих органах.

Оскільки в патогенезі відмороження закономірно розвивається інтоксикація, збільшуються токсичні властивості сироватки крові через накопичення молекул середньої маси, однією з причин цього є активація перекисного окиснення ліпідів. Тому наступним етапом досліджень механізмів протекторної дії бензофуорокаїну при відмороженні було дослідження його впливу на рівень сіалових кислот, пептидів середньої молекулярної маси, активність перекисного окиснення ліпідів, рівень яких за умов холодової травми порушується [15]. Інтенсивність процесів ліпідокиснення оцінювали за рівнем МДА, а стан антиоксидантної системи — за активністю СОД.

Рівень сіалових кислот на 3-тю добу після моделювання холодової травми статистично значуще зростає в середньому на 125 % в порівнянні з інтактними тваринами. На 12-й день експерименту рівень сіалових кислот знизився на 11,8 у. о., що співпадає з даними літератури [16].

Рівень пептидів середньомолекулярної маси на 3-тю добу дещо зменшився у тварин з холодовою травмою відносно їхнього рівня у інтактних тварин. Проте на 12-ту добу відмічалось збільшення накопичення молекул середньої маси в сироватці крові у нелікованих тварин на 25 %. При лікуванні експериментального відмороження бензофуорокаїном, так само, як і тренталом, відмічалось статистично значуще зменшення даного показника на

12-ту добу спостереження відповідно в середньому на 18 та 17 %. У нелікованих тварин з холодовою травмою через 3 та 12 діб від моделювання відмороження спостерігалось зростання рівня МДА в плазмі крові відповідно на 78 та 169 % відносно показника інтактних щурів. На тлі лікування холодовою травмою бензофуурокаїном мало місце статистично значуще зменшення рівня МДА в обидва терміни експерименту. Найбільшою мірою це виявилось на 12-ту добу: вміст МДА знизився в середньому на 23 % в порівнянні з вмістом МДА у нелікованих тварин. При терапії тренталом даний показник практично не відрізнявся від показника групи нелікованих тварин. Активність СОД при лікуванні холодовою травмою як бензофуурокаїном, так і тренталом в обидва терміни спостереження практично не змінювалась.

Спроможність бензофуурокаїну знижувати підвищений вміст МДА та пептидів середньої молекулярної маси в плазмі тварин з холодовою травмою може бути свідченням наявності у нього антиоксидантних властивостей, що цілком співставляється з даними інших дослідників [17], які встановили наявність вказаної активності у препарату в модельних дослідках. Водночас можна припустити, що бензофуурокаїн не є специфічним антиоксидантом, оскільки він практично не впливає на рівень СОД при холодовій травмі.

Лікування щурів з холодовою травмою за допомогою бензофуурокаїну супроводжувалось блокуванням активності тканинного тромбoplastину серця, на що вказувало статистично значуще збільшення часу зсідання субстратної плазми відносно показника нелікованих тварин. Таку дію лікарського засобу, який вивчали, на зазначений гіперкоагуляційний фактор можна вважати одним із його механізмів антитромботичної дії при холодовій травмі. Це цілком узгоджується з антиагрегаційними властивостями препарату, що, очевидно, зумовлює спроможність бензофуурокаїну покращувати мікрогемодинаміку.

Таким чином, лікувальні засоби, яким притаманні політропні фармакологічні властивості, в тому числі й спроможність покращувати мікроциркуляторні процеси, викликають достатньо виражену захисну дію на тканини за умов холодовою травмою. Найбільшою мірою це виявляється під впливом бензофуурокаїну, який за величиною захисної дії при експериментальному відмороженні помітно переважає вольтарен, трентал та традиційну су-

міш лікувальних засобів (гепарин + новокаїн + гідрокортизон + ацетилхолін).

Високий ступінь лікувальної дії бензофуурокаїну при відмороженні, ймовірно, зумовлений наявністю комплексу цінних фармакологічних властивостей препарату, завдяки яким він спроможний одночасно впливати на різні ланки патогенезу даного патологічного стану.

Висновки

Лікування експериментального відмороження задньої лапки у щурів протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревинного введення бензофуурокаїну в дозі 30 мг/кг (10 % ЛД₅₀) гальмує розлади гемодинаміки, особливо набряку, та запальну (ексудативну) реакцію з відстроченням утворення сухого некрозу та самоампутації кінцівки. При цьому за ефективністю бензофуурокаїн переважає трентал (10 мг/кг), вольтарен (3 мг/кг), традиційну суміш (0,2 мл 0,5 % розчину новокаїну + 1000 ОД гепарину + 5 мл гідрокортизону + 0,05 г ацетилхоліну). Бензофуурокаїн в умовах холодовою травмою спричинює чітку знеболюючу дію, за величиною якої переважає вольтарен, трентал і традиційна суміш. Найбільший за ступенем анагетичний ефект бензофуурокаїну відмічено на 4-ту добу експерименту: ПБЧ збільшився відносно такого у нелікованих тварин в середньому у 2 рази. Лікування бензофуурокаїном щурів з холодовою травмою протягом 10 днів блокує розвиток розладів кровообігу, дистрофічних, некротичних, проліферативних та склеротичних процесів у міокарді, печінці, нирках та наднирниках, що підтверджує високий фармакологічний ефект суми його політропних властивостей і позитивно відрізняє його від впливу тренталу, який за аналогічних умов застосування може призвести до крововиливів та парадоксальної ішемії, та вольтарену, який стимулює розвиток склеротичних процесів у названих органах. Лікувальна дія бензофуурокаїну при експериментальному відмороженні кінцівки супроводжується вірогідним зниженням показників запальної реакції в крові, а також зменшує рівень пептидів середньої молекулярної маси на 21,6 % в порівнянні з показником у нелікованих тварин. При цьому бензофуурокаїн практично не впливає на активність супероксиддисмутази. Бензофуурокаїн при холодовій травмі стимулює мікрогемодинаміку шляхом блокування активності тканинного тромбoplastину.

Список літератури

1. Воинов А.И. Отморожение конечностей. Мн.: Маладняк, 1995. 144 с.
2. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. 1. Патогенез и лечение общего холодового повреждения. Междунар. мед. журн. 2000; 12: 66–70.

3. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. 2. Отморожения. Междунар. мед. журн. 2001; 2: 42–48.
4. Липатов К.В., Фархат Ф.А., Емельянов А.Ю. Отморожения: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Хирургия 2002; 12: 59–63.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства; В 2 т. Харьков: Торсинг, 1997.
6. Степанюк Г.И., Козлов В.К., Филатова Л.В. Влияние бензофуурокаина и феникаберана на агрегацию тромбоцитов. Коррекция сердечно-сосудистых нарушений в клинике и эксперименте: Тез. докл. Винница, 1991: 58–59.
7. Степанюк Г.И., Столярчук А.А., Луцюк Н.Б. и др. Сравнительная характеристика противовоспалительного, анальгетического действия вольтарена, индометацина и бензофуурокаина при адьювантной болезни у крыс. Пат. физиология и эксперим. терапия 1986; 5: 78–82.
8. А. с. СССР 1708345 А1, МКИ А 61 К 31/135 от 30.01.92. Центральное болеутоляющее средство «Бензофуурокаин». Столярчук А.А., Галенко-Ярошевский П.А., Таратута Т.В., Степанюк Г.И. и др.
9. Котельников В.П. Отморожения. М.: Медицина, 1988. 256 с.
10. Владимиров Ю.В., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
11. Лабораторные методы исследования в клинике; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
12. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопр. мед. химии 1990; 36, 2: 88–91.
13. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики неврологических заболеваний у детей. Лаб. дело 1984; 3: 138–140.
14. Липкан Г.Н., Мадоян М.В., Осацкив И.В. и др. Влияние альвезина «нового» на тромбопластинную активность тканей. Гематология и переливание крови 1990; 25: 41–44.
15. Куликов В.Ю., Семенюк А.В., Колесникова Л.И. Перекисное окисление липидов и холодовой фактор. Новосибирск: Наука, 1988. 192 с.
16. Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Ситникова Д.В. и др. Роль перекисного окисления липидов в регуляции активности микросомальных монооксигеназ печени гомойотермных животных при холодом воздействии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1983; 1: 37–39.
17. Лебедев А.В., Кузьмин А.В., Левцкий Д.О., Степанюк Г.И. Антиоксидантные свойства бензофуурокаина, феникаберана и ортофена. Фармакология и токсикология 1989; 3: 59–62.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БЕНЗОФУРОКАИНА ПРИ ОТМОРОЖЕНИИ

А.В. Томашевский, Г.И. Степанюк, В.Т. Рауцкиенэ

В опытах на крысах с экспериментальным отморожением конечности показано, что ненаркотический анальгетик бензофуурокаин в большей мере, чем вольтарен, трентал и традиционная смесь препаратов (новокаина, гепарина, гидрокортизона и ацетилхолина), оказывает защитное действие на животных. Это проявляется уменьшением воспалительной реакции в пораженной конечности, отсрочиванием ее самоампутации и выраженным анальгетическим эффектом, что коррелирует с нормализацией биохимических показателей воспалительной реакции. Бензофуурокаин лучше, чем препараты сравнения, нормализует морфологическую картину внутренних органов животных с холодовой травмой.

Ключевые слова: бензофуурокаин, отморожение, эксперимент.

EXPERIMENTAL BASIS OF BENZOFUROCAINE USE IN FROSTBITE

A.V. Tomashevskiy, G.I. Stepanjuk, V.T. Rautskiene

During experiment on rats with frostbite of lower limb shows that nonnarcotic analgetic benzofurocaine great extend to voltaren, trental and traditional mixture of drugs (novocaine solution, heparin, hydrocortizone and acetylcholine) shows protective action on animals. It results in decrease inflammatory process of lower limb. Increase time for amputation and expresses analgetic effect which correlate with normal biochemical results of inflammatory processes. Benzofurocaine is better in comparison to other drugs, normalises morfological picture of internal organs of animals wish frostbite.

Key words: benzofurocaine, frostbite, experiment.

ВИРАЖЕНА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГЕПАТИТАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Л.М. Шеремета, І.Г. Купновицька, Я.С. Гудивок

Івано-Франківська державна медична академія

Проведені дослідження продемонстрували виражений антиоксидантний ефект ліпосомального кверцетину при токсичних експериментальних гепатитах в дозах 2,5 та 5,0 мг/кг. За показниками основних ферментів антиоксидантного захисту відмічено збільшення їхньої активності, що супроводжувалось кількісно більшим виживанням тварин та їх кращим загальним станом.

Ключові слова: експериментальний парацетамоловий гепатит, експериментальний етаноловий гепатит, антиоксидантна дія, кверцетин, ліпосомальний кверцетин.

Токсичні ураження печінки становлять значну частку захворювань шлунково-кишкового тракту, що пов'язано як із забрудненням довкілля, застосуванням медикаментозних засобів, так і з традиційними харчовими чинниками. Враховуючи важливе значення процесів пероксидації в розвитку печінкових ушкоджень, визнаними гепатопротективними засобами є антиоксидантні препарати [1].

Одним з найактивніших антиоксидантів (АО) є флавоноїд кверцетин [2]. Механізм АО дії кверцетину пов'язаний з його здатністю «гасити» утворені в процесі ліпопероксидації радикали OH^- та O^{2-} . Кверцетин виступає в ролі «прибиральника», що усуває продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), захищає ліпідний бішар мембран від окиснення [3, 4]. Крім того, кверцетин більше, ніж інші флавоноїди, здатний взаємодіяти з мембранами і проникати через їхній ліпідний шар [3]. Вказані властивості притаманні й метаболітам кверцетину [5]. Кверцетин також активує ферменти АО захисту організму (каталазу та ін.) [6], спричинює протизапальну, антиагрегантну, антигістамінну, антигіпоксантну, антипроліферативну, гепатопротективну дії [7].

Ліпосомальні засоби, що застосовуються в клініці в якості гепато- та кардіопротекторів, містять есенціальні фосfolіпіди, котрі при попаданні в кров вбудовуються в клітинні та субклітинні мембрани, стабілізують та відновлюють їхню цілісність, спричинюють АО та протизапальну дію [8]. Власна антиоксидантна система організму свавців подана ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін та ін.), мікроелементами, а також ендogenous антиоксидантами, такими, як білірубін, таурин, убіхінон [10].

Матеріал і методи. Досліди проведено на 72 щурах лінії Вістар масою 180–200 г. Ета-

ноловий та парацетамоловий гепатити моделювали за [9]. Препаратами порівняння у відповідних дозах були обрані: ліпосомальний засіб «Ліпін», препарат рослинного походження, котрий містить кверцетин, «Калефлон» та «Кверцетин». Досліджуваний засіб та препарати порівняння вводили за схемою. Тварини були розподілені на групи: 1-ша — інтактні тварини; 2-га — тварини, що отримували етанол та ліпосомальний кверцетин (ЛК) в дозі 2,5 мг/кг з розрахунку по кверцетину; 3-тя — тварини, які отримували етанол та ліпін в дозі 10 мг/кг; 4-та — щури, що отримували етанол і кверцетин в дозі 5 мг/кг; 5-та — контрольні, котрим вводили етанол, неліковані; 6-та — контрольні, що отримували парацетамол; 7-ма — тварини, що отримували парацетамол і ЛК в дозі 5 мг/кг по кверцетину; 8-ма — щури, яких лікували парацетамолом і ліпіном в дозі 10 мг/кг; 9-та — тварини, які отримували парацетамол і калефлон з розрахунку 50 мг/кг. ЛК і ліпін вводили внутрішньоочеревинно, кверцетин та калефлон — внутрішньошлунково. Тварин декапітували під ефірним наркозом згідно з термінами [9], брали кров і печінку для біохімічних та гістоморфологічних досліджень [11].

Результати та їх обговорення. У контрольних групах нелікованих тварин спостерігали виражені ознаки інтоксикації та високу летальність. Дослідження біохімічних показників сироватки крові показали високий вміст білірубину та лужної фосфатази, в той час як активність каталази в гомогенаті печінки була достовірно меншою, ніж у інтактних та лікованих ліпосомальними засобами тварин в обох моделях гепатиту (рис. 1).

У групах тварин, лікованих ЛК та ліпіном, ознаки інтоксикації були виражені значно менше, ніж у щурів інших груп, всі тварини

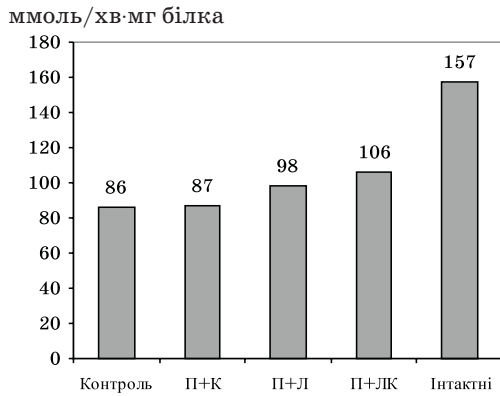


Рис. 1. Активність каталази у щурів з модельованим парацетамолом гепатитом (П) та при застосуванні калефлону (К), ліпіну (Л) і ЛК

ни вижили. У групі тварин, яким застосовували калефлон, активність каталази була на 20 % нижчою, ніж при застосуванні ліпосомальних засобів.

У дослідях з модельованим етаноловим гепатитом отримали подібні результати, а саме: активність каталази була на 21 % вища у тварин, лікованих ЛК, на 13 % вища у лікованих ліпіном, ніж у контрольній групі, хоча достовірно пригнічення названого ферменту спостерігали у всіх групах у порівнянні з показником інтактних тварин (рис. 2).

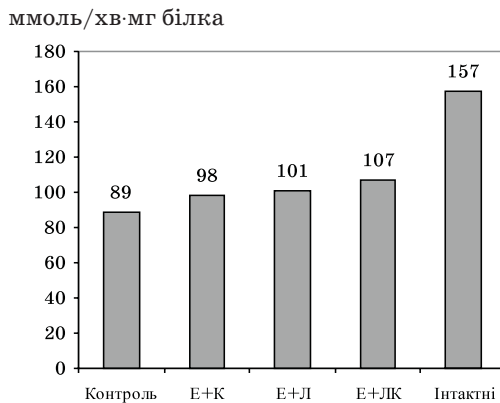


Рис. 2. Активність каталази у тварин з етаноловим гепатитом (Е) та при застосуванні кверцетину (К), ліпіну (Л) і ЛК

При вивченні рівнів білірубину в сироватці крові встановлено, що його рівень у групах нелікованих тварин при обох моделях гепатиту був значно підвищений порівняно з лікованим контролем. Так, при застосуванні парацетамолу з калефлоном кількість білірубину була

меншою, ніж у нелікованих тварин, в 1,4 раза, при застосуванні ліпіну — в 1,7 раза та при застосуванні ЛК — в 2,4. При лікуванні етанолового ураження печінки кверцетином рівень білірубину зменшився в 1,7 раза, при лікуванні ліпіном — в 1,9 раза, при лікуванні ЛК — у 2,2 раза. Дослідженням рівня церулоплазміну в сироватці крові дослідних тварин встановлено приблизно однаковий його рівень у тварин з парацетамоловим та етаноловим гепатитами, лікованих ліпосомальними засобами (35,12–37,33 у. о.), і зменшення його вмісту у контрольних нелікованих щурів та при застосуванні калефлону і кверцетину.

Рівень дієвих кон'югат в гомогенаті печінки теж значно відрізнявся в різних експериментальних групах. Так, при етаноловому ураженні й застосуванні кверцетину кількість дієвих кон'югат була в 1,2 раза, при застосуванні ліпіну — в 1,3 раза, а при використанні ЛК — в 1,5 раза менша, ніж у контролі без лікування. На моделі з використанням парацетамолу визначена кількість дієвих кон'югат при лікуванні калефлоном була в 1,1 раза менша, при лікуванні ліпіном — в 1,2 раза, при лікуванні ЛК — в 1,5 раза менша, ніж у контролі.

Введення ЛК за умов токсичного ураження парацетамолом та етанолом сприяло підвищенню осмотичної резистентності еритроцитів відповідно на 24 та 32 %.

Висновки

1. На моделях токсичного підгострого ураження печінки, викликаного введенням етанолу та парацетамолу, показано, що ліпосомальний кверцетин має виражені антиоксидантні властивості у порівнянні з референс-препаратами, що підтверджується значно меншим пригніченням активності каталази та церулоплазміну, а також збільшенням осмотичної резистентності еритроцитів.

2. Ліпосомальний кверцетин значно послаблює токсичний вплив етанолу і парацетамолу, зменшує вміст білірубину сироватки крові, що свідчить про нормалізацію кон'югаційної та транспортної функції печінки.

3. Антиоксидантний ефект може бути пов'язаний як з дією ліпосом і збереженням структури клітин гепатоцитів, так і зі здатністю кверцетину захоплювати вільні радикали, зменшувати активність перекисного окиснення ліпідів та активувати ферменти антиоксидантного захисту.

Список літератури

1. Скакун Н.П., Охримович Л.М., Шманько В.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь, 1995. 272 с.
 2. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ. Вопр. мед. химии 1999; 1: 44–52.

3. Robak J., Gryglewski R.J. Flavonoids are scavengers of superoxid anions. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37, 5: 837–841.
4. Haenen J., Paquay J., Korthouwer R., Bast A. Peroxynitrite scavenging by flavonoids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 236, 3: 591–593.
5. Graefe E.U., Derendorf H., Veit M. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans. *Intern. J. of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1999; 37, 5: 219–233.
6. Трибрат Т.А. Некоторые пути коррекции нарушений механизма адаптации у больных хроническим калькулезным холециститом с сопутствующим атеросклерозом. *Лікар. справа* 1998; 1040, 6: 99–102.
7. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина. *Укр. мед. альманах* 1999; 2, 4: 176–184.
8. Sadzuka Y., Hiramata R., Sonobe T. Effects of intraperitoneal administration of liposomes and methods of preparing liposomes for local therapy. *Toxicol. Lett.* 2002; 126 (2): 83–90.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації; За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001: 321–333.
10. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. М., 2000. 260 с.
11. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. К.: Здоров'я, 1968. 137 с.

ВЫРАЖЕННАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Л.М. Шеремета, И.Г. Купновицкая, Я.С. Гудивок

Проведенные исследования продемонстрировали выраженный антиоксидантный эффект липосомального кверцетина при токсичных экспериментальных гепатитах в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг. За показателями основных ферментов антиоксидантной защиты отмечено увеличение их активности, что сопровождалось количественно большим выживанием животных и лучшим общим состоянием.

Ключевые слова: экспериментальный парацетамоловый гепатит, экспериментальный этаноловый гепатит, антиоксидантное действие, кверцетин, липосомальный кверцетин.

EXPRESSED ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LIPOSOMAL QUERCETIN AT EXPERIMENTAL HEPATITISES OF DIFFERENT ETIOLOGY

L.M. Sheremeta, I.G. Kupnovytska, Ya.S. Gudivok

The conducted researches showed expressed antioxidant activity of liposomal quercetin at the toxic experimental hepatitises in doses 2,5 and 5,0 mg/kg. After indexes of basic AO enzymes an increase of their activity, that was accompanied in number by the greater survival of animals and better general state, is marked.

Key words: experimental paracetamol induced hepatitis, experimental ethanol induced hepatitis, antioxidant action, quercetin, liposomal quercetin.

АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Л.В. Яковлева, Н.С. Чорна

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Наведено результати експериментального дослідження впливу густого екстракту з листя берези на перебіг гострої ниркової недостатності, викликані хроматом калію. Встановлено, що густий екстракт з листя берези спричинює гіпоазотемічну дію, знижуючи рівень сечовини та креатиніну в крові тварин, позитивно впливає на нирки, зменшуючи їх набряк та пригнічуючи процеси перекисного окиснення ліпідів. Одержані результати свідчать про перспективність застосування густого екстракту з листя берези в нефрології.

Ключові слова: *гостра ниркова недостатність, гіпоазотемічна дія, перекисне окиснення ліпідів, густий екстракт з листя берези.*

Гостра ниркова недостатність (ГНН) — патологічний стан, який характеризується порушенням функції нирок із затримкою виведення з організму продуктів азотистого обміну та розладом водного, електролітного, осмотичного та кислотно-лужного балансу [1]. Ці зміни виникають в результаті гострих тяжких порушень ниркового кровотоку, швидкості клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції [2]. Фармакологічна регуляція порушеної функції нирок при гострій і хронічній нирковій недостатності є однією з актуальних проблем експериментальної й клінічної нефрології [3, 4].

Метою дослідження було вивчення впливу фітопрепарату на основі комплексу біологічно активних речовин з листя берези на функцію нирок при експериментальній ГНН, що викликана хроматом калію [5].

Матеріал і методи. Густий екстракт з листя берези (ГЕЛБ) був отриманий і поданий на дослідження доцентом кафедри ботаніки НФаУ О.П. Хворост. Дослід проведений на 15 білих безпородних щурах-самцях масою 200 г з ГНН, викликану одноразовим підшкірним введенням 2,5 % розчину хромату калію в дозі 0,07 мл на 100 г маси тіла тварини. Контролем були 5 здорових щурів. Тварин з ГНН поділили на чотири групи: перша — контрольна патологія; друга — тварини, котрі протягом тижня отримували густий екстракт з листя берези в дозі 7 мг/кг внутрішньошлунково, який вводили зразу після ін'єкції хромату калію; третя — тварини групи порівняння, які отримували внутрішньошлунково канефрон в дозі 90 мг/кг; четверта — інтактні тварини. Дозу перераховували для щурів з дози для людей за методом Ю.Р. Риболовлева [7]. Щури з груп контрольної патології та інтактного контролю одержували відповідну

кількість води. На 8-й день збирали кров шляхом декапітації щурів під ефірним наркозом, визначали масовий коефіцієнт нирок, а в сироватці крові — концентрацію креатиніну та сечовини з використанням наборів хімреагентів фірми LACHEMA та спектрофотометра СФ-46. В гомогенаті нирок визначали ТБК-активні продукти (метаболіти, які вступають в реакцію з тіобарбітуровою кислотою). Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Досліди показали, що хромат калію негативно впливає на нирки, внаслідок чого порушується їхня функціональна активність і розвивається гостра ниркова недостатність з підвищенням рівня продуктів азотистого обміну: сечовини та креатиніну — у крові. В контрольній патології на 8-й день після введення розчину хромату калію вміст сечовини в крові достовірно підвищився на 370 %: більше ніж в 3 рази. ГЕЛБ, отриманий методом мацерації 70 % етиловим спиртом, знижував достовірно вміст сечовини в сироватці крові до 157 %, в той час як препарат порівняння «Канефрон» — до 216 %, що є недостовірно по відношенню до контрольної патології. Рівень креатиніну в сироватці крові в контрольній патології в порівнянні з його рівнем у інтактному контролі також достовірно збільшився до 208 %: більше ніж в 2 рази. При введенні тваринам ГЕЛБ та канефрону спостерігали тенденцію до зниження рівня креатиніну відповідно до 161 та 153 %. Результати подано в таблиці. Таким чином, ГЕЛБ виявляє гіпоазотемічний ефект за умов ГНН на щурах, викликані хроматом калію.

В патогенезі ниркових пошкоджень важливу роль відіграє вільнорадикальне перекиснення ліпідів [6], про що свідчить зміна концентрації ТБК-активних продуктів в

Вміст креатиніну та сечовини в сироватці крові щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності під впливом досліджуваних об'єктів

| Показник | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Густий екстракт з листя берези | Канефрон |
|---------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|------------|
| Креатинін, мкмоль/л | 29,88±2,64 | 62,21±8,85* | 48,04±2,08 | 45,59±3,54 |
| Сечовина, ммоль/л | 3,34±0,62 | 12,34±3,06* | 5,25±0,75 [#] | 7,20±0,88 |

Примітка. Достовірність у порівнянні з показником: * інтактного контролю; [#] контрольної патології.

гомогенаті нирок. Так, в групі тварин контрольної патології рівень ТБК-активних продуктів достовірно знизився на 52 % у порівнянні з рівнем у інтактному контролі. Це можна пояснити тривалістю патологічного процесу, в результаті чого вичерпуються мембранні фосfolіпіди, які є основними субстратами процесів переокиснення. У тварин, які отримували ГЕЛБ і препарат порівняння «Канефрон», цей показник знизився на 28 і 39 % відповідно, що не достовірно по відношенню до інтактного контролю. У гомогенаті нирок тварин, які отримували досліджений екстракт, рівень ТБК-активних продуктів був достовірно вищий на відміну від такого у тварин, які отримували канефрон. Отримані результати свідчать про антиоксидантні властивості екстракту. Результати подано на рис. 1.

ТБК-активні продукти, мкмоль/л

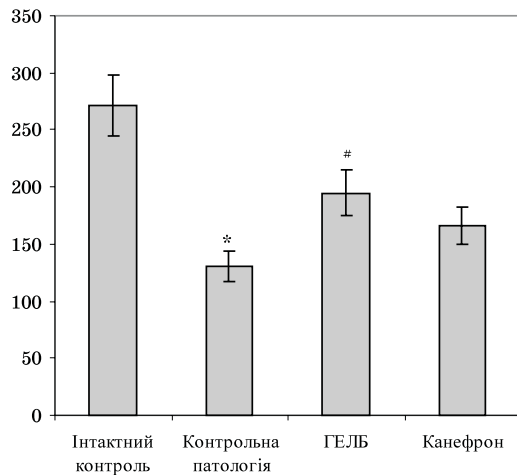


Рис. 1. Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенаті нирок при експериментальній нирковій недостатності (достовірність по відношенню до показника: * інтактного контролю; [#] контрольної патології)

При експериментальній нефропатії, викликаній хроматом калію, спостерігали збільшення розмірів нирок через розвиток набряку. Таким чином, середній показник масового коефіцієнта нирок в контрольній патології достовірно на 48 % більший, ніж в інтактному контролі (рис. 2). Під дією ГЕЛБ та препара-

ту «Канефрон» спостерігали сповільнення розвитку набряку, можливо, внаслідок антиоксидантних властивостей, які запобігають руйнуванню каналців, що призводить до своєчасного виведення рідини. У щурів, які отримували ГЕЛБ і канефрон, масові коефіцієнти нирок дещо перевищували цей показник у інтактного контролю на 24 і 33 % відповідно та були достовірно нижчими, ніж в контрольній патології. При цьому екстракт

Масові коефіцієнти нирок, %

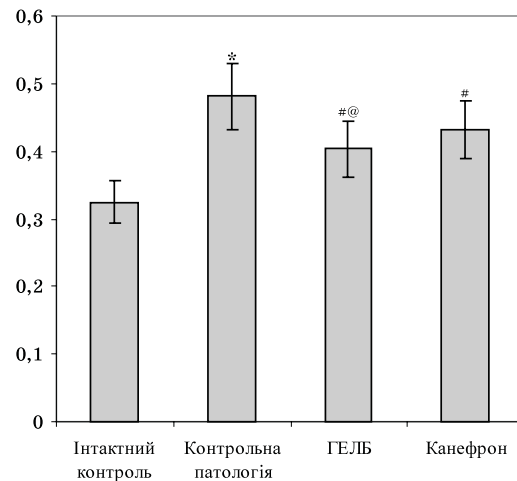


Рис. 2. Вплив густого екстракту з листя берези та канефрону на масовий коефіцієнт нирок при ГНН (достовірність по відношенню до показника: * інтактного контролю; [#] контрольної патології; [@] групи тварин, які отримували препарат порівняння)

достовірно більше знижує масовий коефіцієнт нирок, ніж препарат порівняння «Канефрон».

Висновки

Нефропатія, викликана хроматом калію, супроводжується набряком нирок, підвищенням рівня сечовини та креатиніну в крові тварин, активацією процесів перекисного окиснення ліпідів. Густий екстракт з листя берези поліпшує загальний стан тварин, зменшує набряк, знижує рівень продуктів азотистого обміну, пригнічує процеси перекисного окиснення ліпідів.

Список літератури

1. *Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М.* Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002: 124–125.
2. *Гуляев В.Г., Денисенко П.П., Глызин В.И. и др.* К механизму действия биофлавоноида леспеплана и антигипоксанта ТБ-4 на азотистый обмен у животных с острой почечной недостаточностью. Эксперим. и клин. фармакология 1992; 4: 20–22.
3. *Назаренко М.Е., Штрыголь С.Ю., Слободин В.Б.* Нефропротективный эффект билобила при экспериментальной острой почечной недостаточности. Эксперим. и клин. фармакология 2003; 6: 29–31.
4. *Криворучко Е.В., Кисличенко В.С., Сальникова С.И., Ковалев В.Н.* Гипоазотемическая активность настойки сухого экстракта из листьев смородины черной. Вестн. проблем соврем. медицины 1996; 2: 116–119.
5. *Васильченко Є.О., Любарцева Л.А., Хромова Т.О. та ін.* Лікарські засоби, які впливають на обмінні процеси при захворюваннях нирок. Фармацевт. журн. 1991; 6: 39–42.
6. *Гринштейн Ю.И., Лундина Т.А., Кнубовец Т.Л. и др.* Свободнорадикальное окисление и канальцевые дисфункции у больных с хронической почечной недостаточностью. Тер. архив 1991; 63, 6: 62–65.
7. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Докл. АН СССР 1979; 247, 6: 1513–1516.

АКТИВНОСТЬ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ***Л.В. Яковлева, Н.С. Чорна***

Приведены результаты экспериментального исследования влияния густого экстракта из листьев березы на течение острой почечной недостаточности, вызванной хроматом калия. Установлено, что густой экстракт из листьев березы оказывает гипоазотемическое действие, снижая уровень мочевины и креатинина в крови животных, положительно влияет на почки, уменьшая их отечность и угнетая процессы перекисного окисления липидов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения густого экстракта из листьев березы в нефрологии.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, гипоазотемическое действие, перекисное окисление липидов, густой экстракт из листьев березы.

ACTIVITY OF THICK EXTRACT OF BIRCH LEAVES IN ACUTE RENAL INSUFFICIENCY***L.V. Yakovleva, N.S. Chorna***

Results of experimental investigation of extract's of birch leaves influence to the acute renal insufficiency caused chromate of potassium have been described. It was established that thick extract of birch leaves has hypoazotemia activity by decreasing concentration of urea and creatinine in the blood. Also the extract has positive influence on the kidneys by decreasing their swelling and reducing processes of peroxide oxidation of lipids. Obtained results give evidence of perspective using of thick extract of birch leaves in nephrology.

Key words: acute renal insufficiency, hypoazotemia activity, peroxide oxidation of lipids, thick extract of birch leaves.

ВЛИЯНИЕ НАЛОКСОНА НА РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко

Харьковский государственный медицинский университет

На модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием антагониста опиоидных пептидов налоксона показано, что эндогенные опиоиды уменьшают поступление нейтрофилов и особенно моноцитов из крови в очаг воспаления и из костного мозга в кровь и пролонгируют нейтрофильную реакцию, т. е. являются модуляторами воспаления.

Ключевые слова: *воспаление, лейкоциты, кроветворение, опиоидные пептиды, налоксон.*

Опиоидные пептиды — большая группа физиологически активных пептидов с выраженным сродством к рецепторам опиоидного (морфинного) типа (мю-, дельта-, каппа-), давшая основание к введению понятия «нейропептиды». Эти пептиды, обладающие чрезвычайно широким спектром регуляторной активности, обнаружены в различных тканях — как в мозге, так и на периферии. В группу опиоидных пептидов, помимо широко известных энкефалинов и эндорфинов, входят пептиды группы динорфина, казоморфина, а также дельторфины, дерморфины и др.

Большинство опиоидных пептидов образуется из общих белковых предшественников (проопиомеланокортин, продинорфины и др.), из которых в результате последовательного протеолитического гидролиза (процессинга) образуются физиологически активные молекулы.

Регуляторное участие опиоидных пептидов в многообразных физиологических процессах (генерализованных и локальных реакциях организма) осуществляется, как правило, при участии других пептидов и низкомолекулярных субстанций. Следует особо выделить роль опиоидных пептидов в физиологических процессах, связанных с высшей нервной деятельностью: многообразные поведенческие реакции, такие, как лекарственная зависимость, агрессивное поведение, мотивации удовлетворения, половое влечение, пищевое насыщение, стрессорные адаптивные процессы и т. д. — оказываются связанными с функцией этой большой группы пептидов [1].

Существенный интерес представляет роль опиоидных пептидов в патогенезе воспаления, которая практически не изучена. Вместе с тем

опиоидные пептиды как нейромедиаторы могут быть важными тканевыми гормонами, поскольку не только высвобождаются нейронами, но и синтезируются и депонируются клетками разных периферических органов и выявляются в крови. Паракринные (тканевые) эффекты опиатов изучены мало, однако известная их способность регулировать клеточную продукцию и метаболизм позволяет допустить их возможность выступать в роли медиаторов воспаления [1, 2].

Цель исследования — изучение роли опиоидных пептидов в реакциях системы крови при воспалении, которая является главной эффекторной системой этого процесса [3].

Материал и методы. Опыты проведены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, вызываемый внутрибрюшинным введением 5 мг λ-карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [4]. В динамике воспаления начиная с 3-го часа и по 10-е сутки подсчитывали общее количество лейкоцитов и состав их популяций в экссудате и периферической крови, общую клеточность костного мозга бедра и миелограмму [5].

В качестве блокатора рецепторов для эндорфинов и энкефалинов использовали налоксон, который в дозе 2 мг/кг вводили подкожно за 15 мин до воспроизведения воспаления [2].

Статистическую обработку результатов производили по непарному критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При воспалении на фоне действия налоксона содержание нейтрофилов в очаге имело тенденцию к уменьшению по сравнению с таковым при естественном течении процесса на 3-й и 6-й час,

к увеличению — на 12-й час и 1-е сутки, было достоверно больше на 2-е сутки и меньше — на 3-и, 5-е и 10-е. На 5-е и 10-е сутки оно уже не отличалось от исходного, в то время как при обычном ходе воспаления еще оставалось повышенным. Иными словами, нейтрофильная реакция в целом была выражена больше, но и заканчивалась раньше (рис. 1, а).

на 12-й час и 1-е сутки (рис. 2, в). Иными словами, первоначально происходила задержка выхода грануло- и моноцитов в кровь и очаг, а затем — усиление; активация гемопоэза и выход лейкоцитов из костного мозга в кровь заканчивались раньше.

Количество сегментоядерных нейтрофилов в крови имело тенденцию к уменьшению

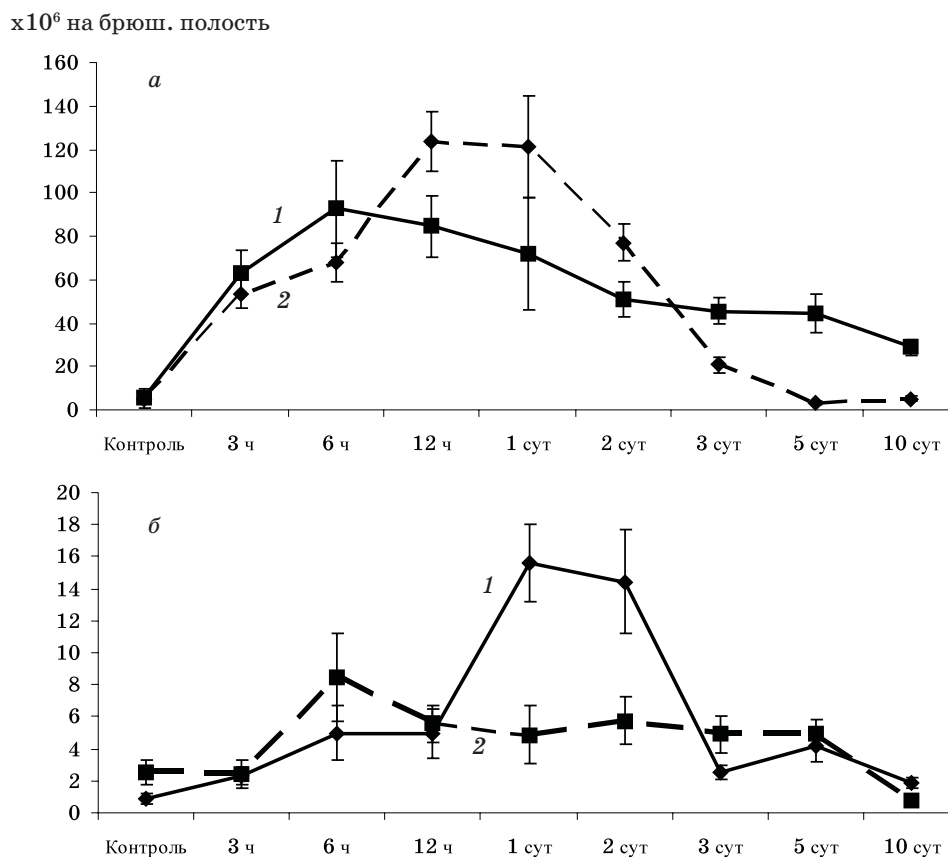


Рис. 1. Содержание сегментоядерных нейтрофилов (а) и моноцитов (б) в брюшной полости крыс в динамике карагиненового перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия налоксона (2)

Количество моноцитов-макрофагов имело тенденцию к снижению на 6-й час, было достоверно больше на 1-е и 2-е сутки, характеризовалось тенденцией к уменьшению на 3-и сутки и было больше — на 5-е и 10-е (рис. 1, б).

В костном мозге количество зрелых гранулоцитов было увеличено уже в контроле, имело тенденцию к повышению на 3-й час и начиная с 6-го часа и до 10-х суток — снижено, по-видимому, в связи с усиленным их выходом в кровь и очаг (рис. 2, а). Содержание незрелых гранулоцитов было больше на 3-й, 6-й час и меньше — на 12-й (рис. 2, б).

Количество моноцитов было больше в контроле на 3-й час, 2-е и 10-е сутки и меньше —

на 3-й час и 3-и сутки и было больше на 1-е сутки (рис. 3, а). Содержание моноцитов характеризовалось тенденцией к увеличению на 3-й и 12-й час, 2-е и 5-е сутки и было достоверно больше на 1-е сутки (рис. 3, б). Это обстоятельство в целом отражало усиленный выход лейкоцитов в кровь и очаг, более раннее завершение нейтрофильной реакции.

Таким образом, при воспалении на фоне действия налоксона в целом происходит увеличение выхода лейкоцитов из крови в очаг и из костного мозга в кровь и более раннее завершение нейтрофильной реакции. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в естественных условиях воспаления опиоид-

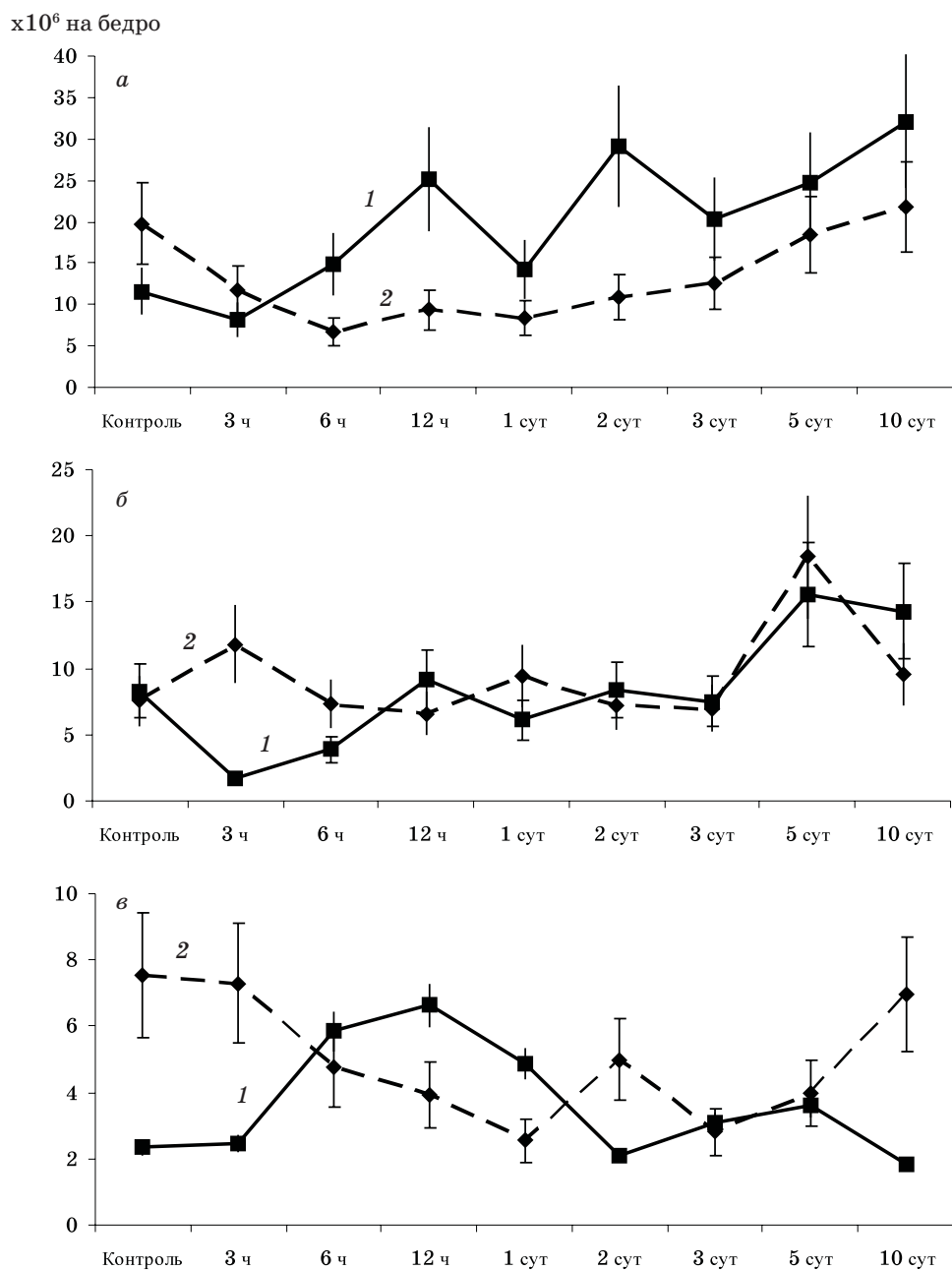


Рис. 2. Содержание зрелых (а), незрелых (б) нейтрофилов и моноцитов (в) в костном мозге крыс в динамике карагинового перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия налоксона (2)

ные пептиды заметно уменьшают поступление нейтрофилов и особенно моноцитов в очаг и кровь и пролонгируют нейтрофильную реакцию.

Учитывая ключевую роль нейтрофилов в развёртывании воспаления, а моноцитов-макрофагов — в стихании, можно утверждать, что эндогенные опиоиды снижают интенсивность альтеративных явлений, но одновременно продлевают их, по-видимому, в целях более эффективной борьбы с флогогеном; соот-

ветственно, уменьшается выраженность моноцитарно-макрофагальной реакции. Кроме того, опиоиды могут пролонгировать нейтрофильную реакцию, уменьшая выраженность моноцитарно-макрофагальной реакции. Иными словами, эндогенные опиоиды являются модуляторами воспаления.

Механизм влияния опиоидов на реакции системы крови при воспалении, по-видимому, связан с наличием опиатных рецепторов на воспалительных клетках, регуляцией эмигра-

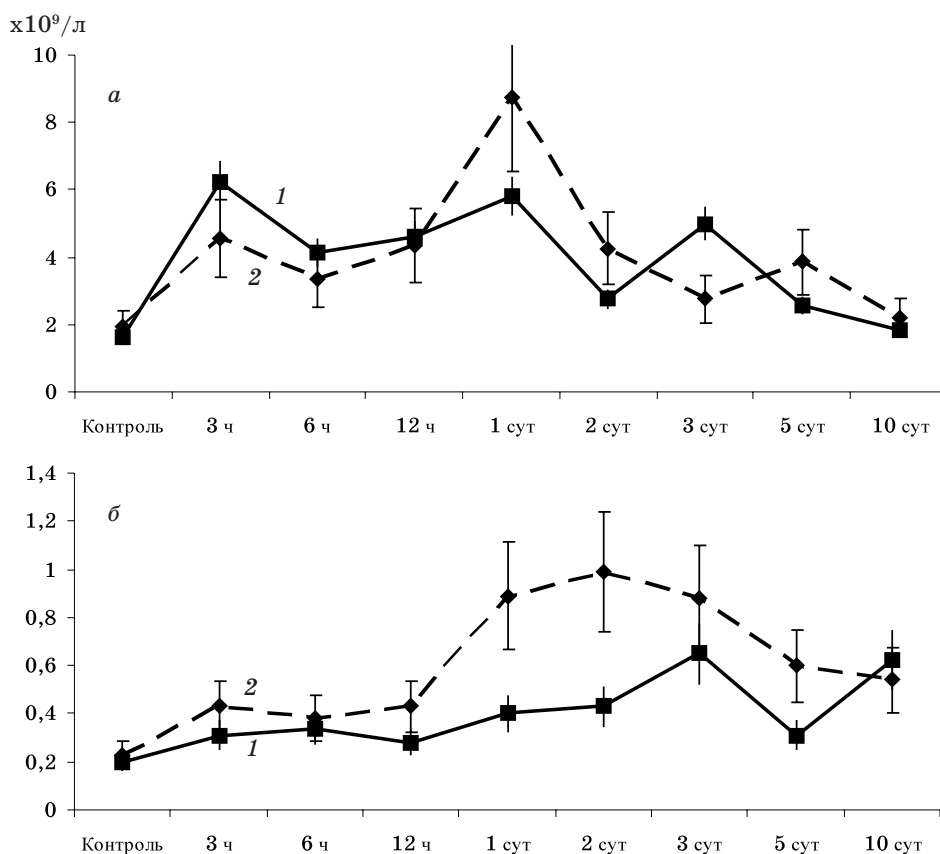


Рис. 3. Содержание сегментоядерных нейтрофилов (а) и моноцитов (б) в крови крыс в динамике карагигинового перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия налоксона (2)

ции и других воспалительных явлений, высвобождения медиаторов, продукции гемопоэтических факторов, чем, в свою очередь, во многом определяются их известные эффекты:

иммуномодулирующий, стресслимитирующий, противовоспалительный, антиоксидантный и др. [3, 6–10], — имеющие прямое отношение к патогенезу воспаления.

Список литературы

1. Гольдберг Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1990. 136 с.
2. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
3. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления. Эксперим. и клин. медицина 1998; 1: 8–14.
4. Deuren M., Brandtzaeg P. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical managment. Clin. Microbiol. Rev. 2000; 13, 1: 144–168.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под. ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
6. Ширяева Н.В., Семенова С.Г., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. Особенности эффектов морфина и налоксона у линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы. Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова 1995; 45, 5: 976–981.
7. Быстрикова Н.А., Крушинская Я.В. Каменский А.А., Соколова Н.А., Ашмарин И.П. Пептидергическая коррекция геморрагического шока. Успехи физиол. наук 1996; 27, 1: 32–46.
8. Панченко Л.Ф., Баронец В.Ю., Теребилина Н.Н., Аристова В.В., Литвинова С.В., Калужный Л.В. и др. Изменение активности энкефалиназы различных структур головного мозга крыс при введении налоксона и при морфинной резистентности. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1995; СХХ, 11: 492–494.
9. Лишманов Ю.Б., Ускина Е.В., Маслов Л.Н., Крылатов А.В. Опиатергические механизмы антиаритмического эффекта адаптации. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1996; 122, 9: 276–278.
10. Литвинова С.В., Шугольский В.В., Грудень М.А. и др. Комплексное изучение нейрохимических и иммунных механизмов морфинной толерантности: эффекты налоксона. Патол. физиология и эксперим. терапия 2000; 1: 6–9.

ВПЛИВ НАЛОКСОНУ НА РЕАКЦІЇ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ЗАПАЛЕННІ*М.О. Клименко, О.Ю. Литвиненко*

На моделі карагіненового гострого асептичного перитоніту у щурів з використанням антагоніста опіоїдних пептидів налоксону показано, що ендogenous опіоїди зменшують надходження нейтрофілів і особливо моноцитів з крові до вогнища запалення і з кісткового мозку до крові й пролонгують нейтрофільну реакцію, тобто є модуляторами запалення.

Ключові слова: запалення, лейкоцити, кровотворення, опіоїдні пептиди, налоксон.

INFLUENCE OF NALOXONE ON BLOOD SYSTEM REACTIONS IN INFLAMMATION*N.A. Klimentko, Ye.Yu. Litvinenko*

On the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats with use of opioid peptide antagonist naloxone it was shown that endogenous opioids decrease neutrophil and especially monocyte efflux from the blood to inflammatory focus and from the bone marrow to the blood and prolong neutrophilic reaction, i. e. they are modulators of inflammation.

Key words: inflammation, leukocytes, haematopoiesis, opioid peptides, naloxone.

**ВПЛИВ АМІЗОНУ НА СИСТЕМУ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ
У ЩУРІВ З МЕДИКАМЕНТОЗНИМ
ІЗОНІАЗИД-РИФАМПІЦИНОВИМ ГЕПАТИТОМ***М.Г. Голубєва**Івано-Франківська державна медична академія*

Дію амізону (у вигляді таблеток по 0,25 г та 2,5 % ін'єкційного розчину) досліджено за умов хронічного експериментального гепатиту, викликаного токсичними дозами туберкулоstaticів ізоніазиду та рифампіцину. Встановлено, що препарат спричинює гепатопротекторну дію, яка виражається в зменшенні активності процесів перекисного окиснення ліпідів.

Ключові слова: медикаментозний експериментальний гепатит, амізон, лікування.

Ефективність лікування туберкульозу, який є однією з основних медико-соціальних проблем суспільства [1], значною мірою обмежується притаманними туберкулоstaticам побічними ефектами, серед яких одне з цільних місць займає гепатотоксичність. За даними різних авторів, вона характерна майже для всіх етіотропних протитуберкульозних засобів, причому відсоток ураження досягає 60, а у 1 зі 100 хворих виникають тяжкі (зокрема фульмінантні) форми гепатитів [2].

Ізоніазид і рифампіцин, які входять в п'ятірку найбільш ефективних і широко застосовуваних засобів специфічної терапії, мають особливо високий ступінь токсичності, який зростає при їхньому комбінованому застосуванні. Механізм гепатотоксичності даних засобів складний. В ньому поєднуються пошкоджуючий вплив метаболітів ізоніазиду, ідіосинкратичний фактор, ініціація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активація мікросомальних ферментів печінки (рифампіцин), яка призводить до посилення утворення токсичних метаболітів [3–7].

Перспективними засобами для лікування і профілактики уражень печінки, викликаних

туберкулоstaticами, вважають антиоксиданти [3]. Серед сучасних препаратів цієї групи увагу привертає «Амізон» — новий нестероїдний протизапальний препарат, якому притаманні також інтерферогенні, імуномодуючі, генопротекторні властивості [8–10].

Оскільки одним з механізмів гепатотоксичності туберкулоstaticів вважається ініціація процесів ПОЛ, метою даного дослідження було вивчення впливу амізону на процеси ліпопероксидації і стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) організму у тварин з медикаментозним ізоніазид-рифампіциновим гепатитом.

Матеріал і методи. Досліди проведені на 46 білих нелінійних щурах, у яких експериментальний медикаментозний гепатит викликали шляхом комбінованого введення ізоніазиду (внутрішньоочеревино з розрахунку 100 мг/кг маси тіла) та рифампіцину (внутрішньощлунково у дозі 20 мг/кг) протягом 14 діб. Вивчали дві форми амізону: пероральна (таблетки по 0,25 г), яку вводили всередину по 10 мг/кг, та ін'єкційна (2,5 % розчин в ампулах по 2 мл) в дозі 3 мг/кг внутрішньоочеревино. Ампульна форма амізону в даний

момент знаходиться на стадії доклінічного вивчення, та її гепатопротекторний вплив тільки починають досліджувати. Препарат вводили протягом 7 днів після створення моделі гепатиту. Доза пероральної форми амізону підібрана згідно з даними літератури, парентеральної — попередньо визначена в скринінговому експерименті. В процесі дослідження вивчали динаміку вмісту молекулярних продуктів ПОЛ — первинних сполук: дієнові кон'югати (ДК), сума кетодієнів та сполучених трієнів (КД та СТ), а також продукту їх розпаду — малонового діальдегіду (МДА). Відносний вміст ДК, суми КД та СТ визначали в ізопропанольному та гептановому екстрактах проб печінки щурів [11]. Вміст МДА досліджували в гомогенаті печінки і сироватці крові за реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

Оцінювали такі параметри системи АОЗ організму, як активність тканинних антиоксидантів — супероксиддисмутази (СОД) (на основі реакції з нітросинім тетразолієм) та каталази (по взаємодії з перекисом водню та солями молібдену). В сироватці крові визначали вміст основного позаклітинного антиоксиданту — церулоплазміну (ЦП) (за методикою Ревіна) та насиченість трансферину (ТФ) залізом (за Г.А. Бабенко, 1968), що опосередковано свідчить про активність цього ферменту.

Результати. У тварин з модельованим медикаментозним гепатитом спостерігалась активація процесів ПОЛ і дисбаланс системи АОЗ організму. В гомогенатах печінки збільшувався вміст первинних (ДК, СТ, КД) і вторинних (МДА) молекулярних продуктів ПОЛ, що можна розглядати як ознаку участі процесів ліпопероксидації в гепатотоксичному впливі ізоніазиду та рифампіцину. Зростання концентрації цих сполук в гомогенатах печінки спостерігалось в обох фазах ліпідного екстракту. Так, в гептановій фракції, яка містить неітирифіковані інтермедіати переокиснення жирних кислот, вміст ДК збільшився на 45,6 %, сума КД та СТ — на 42,3 %. В ізопропанольній фазі вміст ДК збільшився в 2,2 раза, а сума КД та СТ — на 39 %. Концентрація МДА збільшилась як в гомогенаті, так і в сироватці крові відповідно на 55,8 та 46,3 %.

Введення амізону щурам з медикаментозним гепатитом сприяло зменшенню концентрації молекулярних продуктів ПОЛ. Динаміка змін була дещо більш виражена в ізопропанольній фазі екстракції ліпідів. Вміст ДК в ній при внутрішньоочеревинному введенні препарату зменшився майже вдвічі й наблизився до норми. Подібною була зміна концентрації суми КД та СТ: їх вміст знизився на 27 та 34 % і наближався до норми. Зменшення вмісту ДК в гептановій фракції при парентеральному введенні амізону становило 23,2 %, при енте-

ральному — 12,0 %, суми КД та СТ — відповідно 35,7 та 23,3 %. Концентрація МДА під впливом амізону знижувалась, але не досягла нормальних величин. Так, в паренхімі печінки при внутрішньоочеревинному введенні вона зменшувалась на 13 %, при ентеральному — на 22,3 % у порівнянні з нелікованими тваринами.

Таким чином, амізон за умов медикаментозного гепатиту зменшує ступінь надмірно активованих процесів ліпопероксидації, що може попереджувати пошкодження мембран, а потім і загибель гепатоцитів.

Зміни параметрів АОЗ при медикаментозному гепатиті свідчили про порушення балансу у функціонуванні цієї системи. Активність СОД та каталази знижувалась в гомогенаті печінки відповідно на 20,0 та 47,6 %. Проте активність ЦП зросла на 32,4 %. Насиченість ТФ залізом зменшилась на 35 %, що можна розглядати як опосередкований показник зменшення активності цього ферменту.

Експериментальна терапія амізоном сприяла покращанню досліджуваних параметрів АОЗ організму. Так, активність СОД при парентеральному введенні препарату збільшилась на 17 %, при ентеральному — на 21 %. Активність каталази у експериментальних тварин у порівнянні з такою у нелікованих тварин при обох способах застосування амізону зросла майже вдвічі. В цілому патологічно порушені показники наблизились до норми.

Активність ЦП, навпаки, зменшилась на 13 % при ентеральному введенні амізону та на 14,6 % — при парентеральному. В той самий час зростала насиченість ТФ залізом — відповідно на 41 та 33 %. Завдяки цьому зменшився дисбаланс системи ЦП–ТФ, що можна вважати проявом нормалізуючого впливу амізону на функцію цієї антиоксидантної системи.

Обговорення. Як показали проведені дослідження, створення моделі експериментального ізоніазид-рифампіцинового гепатиту характеризується вираженим збільшенням вмісту молекулярних продуктів ПОЛ (ДК, суми КД та СТ, МДА) в гомогенаті печінки, що свідчить про участь ініціації вільнорадикальних реакцій в механізмі гепатотоксичності цих сполук [3]. Характерним було зростання вмісту первинних продуктів ПОЛ в ізопропанольній фракції ліпідного екстракту гомогенату печінки. Його можна вважати важливим патогенетичним фактором, оскільки ця фаза містить продукти пероксидації фосfolіпідів [11], а саме: фосfolіпіди біомембран є основним об'єктом агресії перекисних сполук. Крім того, накопичення продуктів ПОЛ в гептановій фракції свідчить про збільшення вмісту продуктів переокиснення жирних кислот, які також можуть виступати в якості прооксидантів.

Система АОЗ при ізоніазид-рифампіциновому ураженні печінки характеризується розбалансованістю змін. Спостерігалось зменшення активності СОД та каталази, які всередині клітини виступають як синергісти, що протидіють накопиченню перекису водню. Проте зростала активність ЦП, багатфункціонального антиоксиданту, який інгібує ПОЛ на різних рівнях [12], що можна розглядати як компенсаторну реакцію системи АОЗ на збільшення вмісту перекисних сполук, а також як інтерлейкін-6-залежний прояв «гострофазної відповіді» на запальний процес [11], який має місце при токсичному ураженні печінки.

Зменшення насиченості ТФ залізом і збільшення співвідношення в системі ЦП–ТФ можна розглядати як прооксидантне. Вважається, що її дія спрямована на зменшення вільнорадикальних процесів в біомембранах шляхом комбінованого впливу на концентрацію іонізованого заліза, яке має прооксидантні властивості. Порушення балансу цієї системи може свідчити про те, що, незважаючи на переведення прооксидантного двовалентного заліза в тривалентне, ЦП наявної кількості ТФ недостатньо для зменшення його концентрації в крові та переносу в депо кісткового мозку [12, 13].

Застосування амізону в обох досліджуваних формах сприяло зменшенню або нормалізації вмісту первинних і вторинних молекулярних продуктів ПОЛ та показників системи АОЗ у тварин з медикаментозним ізоніазид-рифампіциновим гепатитом. Вважається, що антиоксидантний ефект амізону реалізується завдяки впливу на мембрани і ядерний хроматин гепатоцитів і є однією з чільних

його властивостей, що може бути передумовою для використання даного препарату в якості гепатопротектора [8, 9]. Протизапальна, антирадикальна, антиоксидантна, мембраностабілізуюча властивості амізону [8, 14] роблять його перспективним засобом для лікування хворих на гепатит різної етіології, що знайшло підтвердження у ряді клінічних і експериментальних досліджень [10, 14].

Висновки

1. Розвиток експериментального токсичного ізоніазид-рифампіцинового ураження печінки характеризується вираженою активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, дисбалансом системи антиоксидантного захисту організму.

2. При експериментальному медикаментозному гепатиті амізон сприяє зниженню або нормалізації вмісту первинних і вторинних молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнових кон'югат, суми кетодієнів та сполучених трієнів, малонового діальдегіду) в гомогенатах печінки лабораторних тварин.

3. Амізон нормалізує активність ферментів системи антиоксидантного захисту організму — супероксиддисмутази, каталази, знижує активність церулоплазміну, стабілізує баланс системи церулоплазмін–трансферин.

4. Нормалізацію патологічно порушених показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту за умов токсичного ураження печінки можна розцінювати як прояв гепатопротекторної дії амізону.

5. Терапевтична ефективність таблетованої та ін'єкційної форм амізону співставимі між собою.

Список літератури

1. Мельник В.М., Волошина Р.В. Социальные и медицинские проблемы туберкулеза в Украине. Проблемы туберкулеза 2004; 2: 22–24.
2. Вікторов О.П., Порохняк Л.А. Побічний вплив ліків на печінку. Ліки 1996; 1: 3–11.
3. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь: Збруч, 1995. 189 с.
4. Park B.K., Kitteringham N.R., Powell H., Pirmohamed M. Advances in molecular toxicology-towards understanding idiosyncratic drug toxicity. Toxicology 2000; 153, 1–3: 39–60.
5. Attri S., Rana S.V., Vaiphei K. et al. Isoniazid- and rifampicin-induced oxidative hepatic injury-protection by N-acetylcysteine. Hum. Exp. Toxicol. 2000; 19, 9: 517–522.
6. Knowles S.R., Utrecht J., Shear N.H. Idiosyncratic drug reactions; the reactive metabolite syndromes. Lancet 2000; 365: 1587–1591.
7. Tahalogu K., Atac G., Sevin T. et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int. J. Turer. Lung Sis. 2001; 5, 1: 65–69.
8. Губський Ю.І., Горюшко Г.Г., Курапова Т.М. та ін. Антиокислювальна та антирадикальна активність амізону, ацетилсаліцилової кислоти та ортофену. Ліки 1999; 3–4: 55–58.
9. Бухтіарова Т.А. Амізон — новий неопіоїдний анальгетик з протизапальними, жарознижуючими та інтерферогенними властивостями. Ліки 1997; 3: 69–71.
10. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Бухтіарова Т.А., Даниленко В.Ф. Клинические аспекты применения амизона. Укр. мед. часопис 2004; 1–2 (39): 69–74.
11. Волчегорский И.А. Содержание продуктов ПОЛ и церулоплазмينا в крови как показателя физической нагрузки при гипертрофической кардиомиопатии. Клини. и лаб. диагностика 2002; 2: 11–15.

12. Atanasi R.L., Stea D., Mateescu et al. Direct evidence of ceruplasmin antioxidant properties. Mol. Clin. Cellular Bioch. 1998; 189: 127–135.

13. Hoge-Chaline J.M., Pakdaman R. Transferrin, a mechanism for iron release. Cur. J. Biochem. 1995; 230, 3: 1102–1110.

14. Фролов В.М., Терьошин В.О., Бухтіарова Т.А. та ін. Ефективність нового українського препарату «Амізон» при хронічному токсичному гепатиті та його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту. Ліки 2000; 5: 3–6.

ВЛИЯНИЕ АМИЗОНА НА СИСТЕМУ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У КРЫС С МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ИЗОНИАЗИД-РИФАМПИЦИНОВЫМ ГЕПАТИТОМ

М.Г. Голубева

Действие амизона (в виде таблеток по 0,25 г и 2,5 % инъекционного раствора) исследовано в условиях хронического экспериментального гепатита, вызванного токсическими дозами туберкулостатиков изониазида и рифампицина. Установлено, что препарат оказывает гепатопротекторное действие, которое выражается в уменьшении активности процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: экспериментальный медикаментозный гепатит, амизон, лечение.

THE INFLUENCE OF AMIZON ON THE LIPID PEROXIDATION IN LIVER DAMAGE CAUSED BY ANTITUBERCULOSIS PREPARATIONS

M.G. Golubeva

Activity of amizon (tablets 0,25 g and 2,5 % solution) in conditions of chronic experimental hepatitis, caused by toxic doses antituberculosis drugs (isoniazid and rifampicin), has been investigated. It was established, that the preparation possessed hepatoprotective action, which is expressed in reduction of the lipid peroxidation.

Key words: experimental drug-induced hepatitis, amizon, treatment.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ ЕМОКСИПІНУ
ПРИ ГОСТРИХ СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

М.В. Дубинський, В.Ф. Почерняєва, Г.М. Дубинська

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

На експериментальних моделях вивчені протизапальна, антипроліферативна та тромболітична активність емоксипінової мазі, котра являє собою комбінований препарат, до складу якого входить емоксипін та складна емульсійно-гідрофільна основа. Як препарат порівняння використана гепаринова мазь. Показано, що емоксипінова мазь має протизапальну, антиексудативну та тромболітичну активність, що дозволяє рекомендувати її для подальшого вивчення в клініці, перш за все у хворих з гострою судинною патологією.

Ключові слова: емоксипін, гострий тромбоз, коагуляція, мікроциркуляція, протизапальна активність.

Останнім часом увагу дослідників усе частіше привертає емоксипін (2-етил-6-метил-3-оксипіридин) — достатньо відомий малотоксичний синтетичний антиоксидант прямої дії. Експериментальні дослідження довели, що субстанції емоксипіну притаманні антистрессорна, антигіпоксична, антиамнестична, геротрадіопротекторна активність [1, 2]. Крім того, емоксипін має багатоспрямований вплив на судини: нормалізує процеси системної та локальної мікроциркуляції завдяки зниженню в'язкості та згортання крові, зменшує проникність капілярів і поліпшує функціональний стан ішемізованих тканин [3–5]. У клінічній практиці емоксипін використовується у вигляді 1 та 3 % розчинів для внут-

рішньому'язового та внутрішньовенного введення при лікуванні хворих на інфаркт міокарда, цукровий діабет, гострий панкреатит, залізодефіцитну анемію, макулодистрофію та ін. [4–9]. Однак потенційні можливості цієї субстанції розкриті далеко не повністю [10].

На основі емоксипіну нами розроблена рецептура мазі як комбінованого препарату, який складається з емоксипіну та емульсійної гідрофільної основи, що забезпечує загальні якісні параметри мазі (агрегативну, хімічну та мікробіологічну стабільність тощо) і має специфічні властивості (здатна до penetрації активної субстанції, розподіляється на шкірі та слизових оболонках тонким несповзаючим шаром, спричинює помірну осмотичну дію).

Мета дослідження — доклінічна оцінка специфічної фармакологічної активності емоксипінової мазі.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження виконані на 12 мишах, 54 морських свинках та 38 щурах. На експериментальних моделях за загально визначеними методиками оцінювали протизапальну, антипроліферативну, антиексудативну [11] та тромболітичну [9] властивості емоксипінової мазі. Специфічну фармакологічну активність препарату порівнювали з показником гепаринової мазі.

У тварин з експериментальним гострим тромбофлебітом брали кров для загальноклінічного та коагулологічного досліджень, а також зі стегнової вени з паравазальною клітковиною для морфологічного дослідження. Препарати забарвлювали гематоксилін-еозином та спостерігали у світловому мікроскопі [12].

Статистичну обробку даних проводили з використанням традиційних методів статистики. Відмінності абсолютних величин оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що емоксипінова мазь має виражені протизапальні властивості. Так, за показником антиексудативної активності, розрахованим на моделі коалінового набряку, емоксипінова мазь виявилася у 2 рази активнішою, ніж гепаринова ($p < 0,05$). Протизапальний ефект запропонованої мазі підтвердили результати оцінки її антиексудативної дії при дослідженні антипроліферативних властивостей препарату. Так, різниця маси імплантату до і після висушування у групі тварин, яких лікували гепариновою маззю, перевищувала аналогічний показник у групі тварин, які отримували емоксипінову мазь, в 18–20 разів ($p < 0,001$). Антипроліферативна активність цієї мазі не зареєстрована (табл. 1).

Результати дослідження впливу мазі на перебіг експериментального гострого тромбофлебіту підтвердили наявність у препараті вираженої протизапальної активності. Так, під впливом препарату відмітили швидку регресію основних клінічних симптомів гострого тромбофлебіту (табл. 2).

Слід підкреслити, що відсутність проявів регіонарного лімфаденіту при використанні емоксипінової мазі вказує на абортивний харак-

Таблиця 2. Вплив емоксипінової мазі на розвиток клінічних симптомів гострого тромбофлебіту в експерименті на 3-тю добу досліджу

| Симптом | Мазь гепаринова | Мазь емоксипінова |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|
| Набряк | 4 (66,6) | 3 (50,0) |
| Гіперемія | 4 (66,6) | 3 (50,0) |
| Локальне підвищення температури, °С | 5 (83,3) | 4 (66,6) |
| Регіонарний лімфаденіт | 4 (66,6) | 1 (16,7) |

Примітки: 1. У контролі всі тварини мали клінічні симптоми гострого тромбофлебіту.

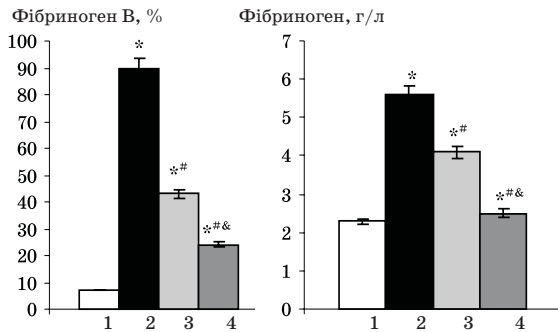
2. У дужках дані в процентах.

тер перебігу гострого тромбофлебіту та швидку регресію паравазальних запальних реакцій. Дослідженням показників периферичної крові підтверджено, що при використанні емоксипінової мазі спостерігаються менш виражені запальні зміни показників гемограми, ніж у контрольній і групі тварин, які отримували препарат порівняння. На 5-ту добу досліджу при використанні емоксипінової мазі вміст лейкоцитів у периферичній крові нормалізувався і становив $(8,25 \pm 0,41) \cdot 10^9$ /л при нормальних показниках $(7,42 \pm 0,73) \cdot 10^9$ /л ($p > 0,1$). У контрольній групі тварин, які не отримували лікування, вміст лейкоцитів у цей період виявився у 1,8–2,0 рази вищим, ніж у тварин, які отримували емоксипінову мазь ($p < 0,001$). У групі тварин, лікованих гепариновою маззю, вміст лейкоцитів на 5-ту добу досліджу мав тенденцію до зниження, проте реєструвався вірогідно вищим, ніж у тварин, лікованих емоксипіном, і становив $(9,34 \pm 0,20) \cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$). Аналогічно змінювалися відсоток й абсолютна кількість паличко- та сегментоядерних нейтрофілів у периферичній крові, а також показники ШОЕ у групах порівняння.

При застосуванні запропонованої мазі у тварин з експериментальним гострим тромбофлебітом вірогідно зменшився коагуляційний потенціал плазми, про що свідчили подовження протромбінового часу, зменшення концентрації фібриногену та вміст продуктів паракоагуляції. Гепаринова мазь меншою мірою впливала на гемокоагуляційний потенціал плазми піддослідних тварин (рисунок).

Таблиця 1. Оцінка антипроліферативної та антиексудативної активності емоксипінової мазі в експерименті

| Досліджувана мазь | Маса імплантату, мг | Маса гранульоми, мг | | Маса грануляційно-фіброзної тканини, мг | Вміст рідини в гранульомі, мг |
|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|---|-------------------------------|
| | | до висушування | після висушування | | |
| Емоксипінова (n=8) | 20 | 92,2±1,1 | 89,2±0,1 | 69,2±0,1 | 3,4±0,2 |
| Гепаринова (n=10) | 20 | 139,0±3,9 $p < 0,001$ | 89,5±3,1 $p > 0,1$ | 69,5±3,1 $p > 0,1$ | 59,5±0,8 $p < 0,001$ |



Показники коагулограми у тварин з експериментальним гострим тромбозом на 5-ту добу дослідження: інтактних (1); контрольних (2); лікованих гепариновою (3) і емоксипіновою (4) маззю (достовірність у порівнянні з показниками: * інтактних тварин; # контролю; & тварин, лікованих гепариновою маззю)

Морфологічними дослідженнями структури вени та паравазальної клітковини показано,

Список літератури

1. Паранич А.В., Почерняева В.Ф., Чайкина Л.А. и др. Радиационная биология. Радиоэкология 1993; 33, 2 (5): 653–657.
2. Воронина Т.А., Кутепова О.А. Журн. высш. нервной деятельности 1988; 6: 1126–1131.
3. Матвеев С.Б., Марченко В.В., Голиков П.П. Вестн. АМН СССР 1991; 9: 38–42.
4. Шпак Н.И. Офтальмол. журн. 1989; 8: 463–465.
5. Егоров Е.А., Шведова А.А., Образцова И.С. Вестн. офтальмологии 1989; 5: 52–55.
6. Голиков А.П., Овчинникова В.Л., Полумисков В.Ю. и др. Кардиология 1990; 30, 1: 50–53.
7. Дубинский Н.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения антиоксиданта эмоксипина при остром панкреатите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1990. 18 с.
8. Нелаева А.А., Кашуба Э.А. III Всесоюз. конф. «Биоантиоксидант». Москва, 27–29 июня 1989 г.: Тез. докл. М., 1989; 2: 98.
9. Швед М.И., Паламар Г.О. Лікар. справа 1995; 9–10: 72–74.
10. Машиковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей. М.: Медицина, 1988; 1: 414.
11. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989: 134–135.
12. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. М., 1983. 16 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭМОКСИПИНА ПРИ ОСТРЫХ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Н.В. Дубинский, В.Ф. Почерняева, Г.М. Дубинская

На экспериментальных моделях изучена противовоспалительная, антипролиферативная, тромболитическая и радиопротекторная активность эмоксипиновой мази, представляющей собой комбинированный препарат, состоящий из эмоксипина и сложной эмульсионно-гидрофильной основы. В качестве препарата сравнения использовали гепариновую мазь. Показано, что эмоксипиновая мазь обладает выраженной противовоспалительной, антиэкзудативной и тромболитической активностью, что позволяет рекомендовать ее для дальнейшего изучения в клинике, прежде всего у больных с сосудистой патологией.

Ключевые слова: эмоксипин, острый тромбоз, коагуляция, микроциркуляция, противовоспалительная активность.

THE EXPERIMENTAL FOUNDATION OF EMOXIPINE USING IN BLOOD VESSELS' ACUTE DISEASES

N.V. Dubinsky, V.F. Pochernjaeva, G.M. Dubinska

The antiinflammatory, antiproliferatory, thrombotic and irradioprotective activity of the emoxypinum ointment has been investigated at the experimental models, the ointment being a combined preparation consisting of emoxypinum and a complex emulsion hydrophilic basis. The heparinum ointment was used as a preparation for comparison. It has been shown that the emoxypinum ointment expresses an antiinflammatory, antiexudative and thrombotic activity that allows to recommend it for further study in clinic and first of all for patients with vascular pathology.

Key words: emoxipine, acute thrombophlebitis, microcirculation, coagulation, antiinflammatory activity.

ВПЛИВ ТРАЗИКОРУ НА ВМІСТ ТА ГІДРОЛІЗ АЦЕТИЛХОЛІНУ У РІЗНОСТАТЕВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

М.Р. Хара

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

У самців і самок щурів моделювали адреналінове пошкодження міокарда і визначали вміст та гідроліз ацетилхоліну. Розвиток адреналінової міокардіодистрофії викликав інтенсивніше зменшення концентрації та гідролізу ацетилхоліну у самців, ніж у самок. Адреналінове пошкодження міокарда кастрованих тварин викликало інтенсивніше зниження рівня медіатора на ранніх етапах патології незважаючи на пригнічення ферментативного гідролізу у самок, що доводить значну роль естрогенів у регуляції метаболізму медіатора. Протекторний вплив тразикору на перебіг міокардіодистрофії виявляється збільшенням концентрації ацетилхоліну лише в самців. Кастрація самок посилює чутливість метаболізму ацетилхоліну до адренореактивних впливів.

Ключові слова: ацетилхолін, адреналін, міокард, тразикор, статъ.

Проблема некоронарогенних захворювань міокарда стає актуальною внаслідок збільшення кількості хворих, котрі страждають на міокардіопатії, серед яких клімактерична дистрофія міокарда, що є наслідком розладів метаболізму серцевого м'яза в умовах менопаузи [1]. Це доводить важливу роль статевих гормонів у регуляції метаболізму серцевого м'яза. Епідеміологія захворюваності та смертності від ІХС вказує на відмінність цих показників у чоловіків і жінок. Дискутується доцільність і ефективність застосування гормонотерапії для профілактики патології серця. Однак основним об'єктом експериментів з вивчення патогенезу патології міокарда залишаються тварини-самці й не оцінюються особливості адаптації тварин-самок. Важливим компонентом контролю за функцією та метаболізмом міокарда за умов метаболічного дисбалансу є адренохолінергічні взаємозв'язки [2]. Проте практично не вивчається роль холінергічних механізмів у патогенезі дистрофічних змін міокарда тварин різної статі.

Метою дослідження було вивчення рівня та активності гідролізу ацетилхоліну в серці тварин різної статі при розвитку адреналінової міокардіодистрофії, впливу на перебіг патології кастрації й бета-адреноблокатора тразикору.

Матеріал і методи. Досліди проведені на 192 самцях і самках щурів масою 170–230 г, яким внутрішньом'язово вводили кардіонекрозогенну дозу адреналіну (1 мг/кг), моделюючи адреналінову міокардіодистрофію (АМД). В передсердях (ПС) та шлуночках (ШЛ) визначали вміст ацетилхоліну (АХ) [3] та його ферментативний гідроліз (ФГ) [4] на 1-шу та 24-ту годину АМД. Тварин кастрували [5] і брали в

експеримент не раніше ніж через 4 тиж. Тразикор (ТР) вводили за 15 хв до ін'єкції адреналіну внутрішньоочеревинно (0,8 мг/кг).

Результати. Внаслідок розвитку АМД зменшився рівень АХ в ПС самців на 1-шу годину АМД, а у самок — на 24-ту (табл. 1). У самок рівень АХ був більший на 1-шу та 24-ту годину АМД відповідно на 24,4 та 50,0 %. В ШЛ самців рівень АХ зменшився на 40,8 %, а у самок — на 22,9 %. Активність ФГ у ПС інтактних самок була більшою, що відбиває активніший синтез медіатора (табл. 2). Розвиток патології викликав інтенсивніше пригнічення ФГ в ПС самок. В ШЛ самців інтенсивність ФГ зменшилася на 30,7 %, самок — на 34,9 %. Завдяки застосуванню ТР (табл. 1) зменшився рівень АХ в ПС самців, в ШЛ тварин обох статей, пригнічення ФГ відмічено лише в ШЛ, зокрема: у самців — на 31,9 %, у самок — на 41,1 %. Розвиток АМД на тлі ТР викликав на 24-ту годину у самців зростання, а у самок — зменшення рівня АХ в ПС, в результаті чого у самок кількість АХ була в 2 рази меншою. Відмічена активація ФГ на 1-шу годину у самців на 46,0 %, у самок — на 102,3 %, а на 24-ту годину — пригнічення (на 7,3 та 17,1 % відповідно). В ПС кастрованих тварин рівень АХ збільшився (табл. 1) при зменшенні ФГ. На 24-ту годину АМД рівень медіатора в ПС самців зменшився в 4,6 раза, у самок на 1-шу годину спостерігали його зменшення в 1,7 раза та подальше до 24-ї години дослідження збільшення на 20,0 %. В результаті такої динаміки у самок рівень АХ в ПС був у 3,3 раза більший, ніж у самців. ФГ медіатора в міокарді ПС пригнічувався у самців і самок відповідно на 24,8 та 35,9 %. В ШЛ ка-

Таблиця 1. Вміст ацетилхоліну в міокарді тварин різної статі з адреналіновою міокардіодистрофією, мкмоль/кг

| Група тварин | Досліджений орган | Контроль | АМД 1 год | АМД 24 год | ТР | ТР+АМД 1 год | ТР+АМД 24 год |
|--------------------|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Некастровані самці | ПС | 35,7±1,5 ₁ | 26,6±1,3 ₂ | 22,3±0,9 ₃ | 28,0±2,3 ₄ | 31,5±1,7 ₅ | 35,6±2,3 ₆ |
| | ШЛ | 5,4±0,4 ₇ | 4,1±0,2 ₈ | 3,2±0,1 ₉ | 2,9±0,1 ₁₀ | 3,4±0,2 ₁₁ | 7,1±0,3 ₁₂ |
| Некастровані самки | ПС | 32,5±4,3 ₁₃ | 37,0±1,1 ₁₄ | 27,8±2,0 ₁₅ | 42,6±2,4 ₁₆ | 31,5±1,2 ₁₇ | 17,3±0,7 ₁₈ |
| | ШЛ | 5,9±0,3 ₁₉ | 5,1±0,2 ₂₀ | 4,8±0,2 ₂₁ | 3,5±0,3 ₂₂ | 3,1±0,2 ₂₃ | 3,2±0,2 ₂₄ |
| Кастровані самці | ПС | 51,3±3,2 ₂₅ | 61,3±3,9 ₂₆ | 11,1±1,6 ₂₇ | 25,5±1,8 ₂₈ | 34,4±2,8 ₂₉ | 32,5±3,0 ₃₀ |
| | ШЛ | 4,5±0,5 ₃₁ | 6,7±0,5 ₃₂ | 2,6±0,2 ₃₃ | 4,2±0,3 ₃₄ | 6,8±0,4 ₃₅ | 3,5±0,4 ₃₆ |
| Кастровані самки | ПС | 50,2±3,2 ₃₇ | 29,1±4,0 ₃₈ | 36,1±3,3 ₃₉ | 43,3±4,3 ₄₀ | 15,3±1,4 ₄₁ | 9,2±0,7 ₄₂ |
| | ШЛ | 5,1±0,7 ₄₃ | 2,1±0,3 ₄₄ | 9,3±0,3 ₄₅ | 1,9±0,4 ₄₆ | 5,7±0,4 ₄₇ | 1,6±0,2 ₄₈ |

Примітка. $p < 0,05$: p_{1-2} ; p_{1-3} ; p_{1-4} ; p_{3-6} ; p_{7-8} ; p_{7-9} ; p_{10-12} ; p_{7-10} ; p_{9-12} ; p_{14-15} ; p_{2-14} ; p_{16-17} ; p_{16-18} ; p_{15-18} ; p_{4-16} ; p_{6-18} ; p_{10-12} ; p_{9-12} ; p_{19-21} ; p_{19-22} ; p_{20-23} ; p_{21-24} ; p_{25-27} ; p_{28-29} ; p_{25-28} ; p_{26-29} ; p_{27-30} ; p_{37-38} ; p_{37-39} ; p_{40-41} ; p_{40-42} ; p_{38-41} ; p_{39-42} ; p_{31-33} ; p_{34-35} ; p_{43-44} ; p_{43-45} ; p_{46-47} ; p_{43-46} ; p_{44-47} ; p_{45-48} ; p_{1-25} ; p_{2-26} ; p_{3-27} ; p_{13-37} ; p_{17-41} ; p_{18-42} ; p_{8-32} ; p_{9-33} ; p_{10-34} ; p_{11-35} ; p_{12-36} ; p_{13-37} ; p_{15-39} ; p_{17-41} ; p_{18-42} ; p_{20-44} ; p_{21-45} ; p_{22-46} ; p_{23-47} ; p_{24-48} .

Таблиця 2. Холінестеразна активність міокарда самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, мкмоль/кг·10³

| Група тварин | Досліджений орган | Контроль | АМД 1 год | АМД 24 год | ТР | ТР+АМД 1 год | ТР+АМД 24 год |
|--------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Некастровані самці | ПС | 136,6±1,9 ₁ | 129,5±2,5 ₂ | 120,0±2,6 ₃ | 147,9±4,4 ₄ | 161,0±3,1 ₅ | 149,5±3,2 ₆ |
| | ШЛ | 106,2±1,9 ₇ | 90,5±5,6 ₈ | 73,6±2,6 ₉ | 72,3±2,5 ₁₀ | 105,6±5,7 ₁₁ | 82,1±3,1 ₁₂ |
| Некастровані самки | ПС | 150,6±3,2 ₁₃ | 130,1±3,3 ₁₄ | 121,9±3,6 ₁₅ | 150,0±2,9 ₁₆ | 163,4±4,3 ₁₇ | 135,4±3,7 ₁₈ |
| | ШЛ | 95,6±2,4 ₁₉ | 78,1±3,0 ₂₀ | 62,2±2,8 ₂₁ | 56,3±2,5 ₂₂ | 113,9±4,5 ₂₃ | 80,7±4,8 ₂₄ |
| Кастровані самці | ПС | 120,5±7,1 ₂₅ | 111,9±8,8 ₂₆ | 90,6±3,7 ₂₇ | 166,8±7,4 ₂₈ | 142,0±3,9 ₂₉ | 140,9±3,8 ₃₀ |
| | ШЛ | 109,8±3,4 ₃₁ | 92,7±1,1 ₃₂ | 78,9±4,2 ₃₃ | 76,2±3,6 ₃₄ | 119,2±5,0 ₃₅ | 90,1±5,3 ₃₆ |
| Кастровані самки | ПС | 136,6±3,5 ₃₇ | 100,6±5,9 ₃₈ | 87,5±2,7 ₃₉ | 146,2±2,8 ₄₀ | 128,7±4,4 ₄₁ | 112,0±5,1 ₄₂ |
| | ШЛ | 100,7±3,2 ₄₃ | 85,2±3,3 ₄₄ | 58,6±2,9 ₄₅ | 57,8±3,6 ₄₆ | 123,3±4,9 ₄₇ | 69,8±2,8 ₄₈ |

Примітка. $p < 0,05$: p_{1-3} ; p_{2-5} ; p_{3-6} ; p_{7-8} ; p_{10-11} ; p_{7-10} ; p_{13-14} ; p_{13-15} ; p_{17-18} ; p_{14-17} ; p_{15-18} ; p_{19-20} ; p_{19-21} ; p_{22-23} ; p_{22-24} ; p_{19-22} ; p_{20-23} ; p_{21-24} ; p_{1-13} ; p_{6-18} ; p_{8-20} ; p_{9-21} ; p_{10-22} ; p_{25-27} ; p_{28-29} ; p_{28-30} ; p_{25-28} ; p_{26-29} ; p_{27-30} ; p_{31-32} ; p_{31-33} ; p_{34-35} ; p_{31-34} ; p_{32-35} ; p_{37-38} ; p_{37-39} ; p_{40-41} ; p_{40-42} ; p_{38-41} ; p_{39-42} ; p_{43-44} ; p_{43-45} ; p_{46-47} ; p_{43-46} ; p_{44-47} ; p_{45-48} ; p_{1-25} ; p_{2-26} ; p_{3-27} ; p_{4-28} ; p_{5-29} ; p_{13-37} ; p_{14-38} ; p_{15-39} ; p_{16-40} ; p_{17-41} ; p_{18-42} ; p_{24-48} .

строваних самців рівень АХ на 1-шу годину АМД зростав на 48,9 %, на 24-ту — зменшувався в 2,6 раза, у самок на 1-шу годину патології рівень АХ зменшувався в 2,4 раза і був менший, ніж у кастрованих самців, у 3,2 раза та некастрованих самок — в 2,4 раза, а на 24-ту годину різко збільшувався і переважав показник кастрованих самців у 3,6 раза і некастрованих самок — в 1,9 раза. Динаміка ФГ характеризувалася пригніченням у самців на 28,1 %, у самок — на 41,8 %. ТР викликав зменшення концентрації АХ в ПС кастрованих самців в 2,0 рази, активацію ФГ медіатора — на 38,4 % (зміни були інтенсивнішими, ніж у некастрованих) і не вплинув на ці показ-

ники у самок. Розвиток АМД у кастрованих тварин після попереднього введення ТР характеризувався відсутністю динаміки рівня АХ у ПС самців при поступовому пригніченні ФГ на 15,5 %, у самок рівень АХ в ПС зменшився в 4,7 раза, а ФГ — на 23,4 %. В ШЛ кастрованих тварин розвиток дистрофічних змін на тлі ТР викликав аналогічну динаміку рівня АХ та його ФГ у самців і самок, зокрема: зростання на 1-шу годину АМД та подальше зменшення через 24 год патології, активнішими ці зміни були у самок. На 24-ту годину АМД рівень медіатора в ШЛ самок був у 2,2 раза менший, ніж у самців, а активність ФГ АХ — на 22,5 %. Порівнявши з некастрованими твари-

нами, ми встановили, що кастрація самців особливо не відбивається на динаміці АХ та активності ФГ у ПС, зумовлює зменшення рівня АХ в ШЛ при відсутності особливостей ФГ за умов прогресування дистрофії міокарда. Кастрація самок викликає активніше зменшення рівня АХ та пригнічення ФГ в ПС та ШЛ за умов розвитку АМД на тлі впливу тразикору.

Обговорення. Переважання рівня АХ при розвитку АМД в ПС і ШЛ самок у порівнянні з показником самців можна оцінити як позитивне явище, що сприяє меншій інтенсивності метаболізму та потребі в кисні за умов патогенної дії адреналіну. Дані досліджень [5] показали, що відсоток некротизованих міокардіоцитів у самок менший, ніж у самців. Попереднє введення ТР самцям сприяє при АМД збільшенню рівня АХ і в ПС, і в ШЛ. Незважаючи на зменшення ФГ АХ, цей процес був активніший, ніж за умов розвитку АМД без кардіопротекції, що може свідчити про активніший процес синтезу АХ. Розвиток АМД на тлі ТР у кастрованих самок викликав значне нагромадження АХ. Позитивно оцінити цей процес складно, адже відбувався він за умов більш значного, ніж у некастрованих особин, пригнічення ФГ і може свідчити про порушення балансу «синтез–гідроліз». Результати порівняння груп кастрованих та некастрованих тварин показали, що на тлі кастрації пригнічення ФГ АХ за умов розвитку АМД є більш суттєвим у самок, це, в свою чергу, доводить активнішу роль естрогенів у регуляції метаболізму АХ при розвитку патології міокарда. Важливим за умов розвитку АМД є рівень АХ в міокарді шлуночків на 1-шу годину патології, адже цей термін відповідає початку процесу некроутворення і роль кисеньзберігаючого медіатора переоцінити складно. За умов кастрації саме на цьому етапі рівень АХ у самок значно менший, ніж у самців, що може негативно відбити-

ся на стані міокарда при прогресуванні адреналінової дистрофії. Значне зниження концентрації АХ та ФГ під впливом тразикору і подальше їхнє збільшення за умови дії надмірної дози адреналіну (1-ша година АМД) у кастрованих самок може відбивати синергічність [6] обох ланок ВНС та зростання чутливості адренорецепторів при зменшенні активності естрогенів і посилення залежності метаболізму АХ від стану адренореактивних структур. У самців кастрація не мала яскраво вираженого впливу на метаболізм АХ за умови застосування бета-адреноблокатора. Враховуючи дані [7], що стосуються активного функціонального впливу тразикору на серцевий ритм лише протягом 1 год, зменшення рівня АХ на 24-ту годину АМД в міокарді самців і самок можна було б оцінити негативно, проте більша активність процесу ФГ медіатора порівняно з такою у групах тварин, у яких не використовувався ТР, є доказом активнішого синтезу.

Висновки

1. Розвиток адреналінової міокардіодистрофії характеризується переважанням рівня ацетилхоліну у самок, що доводить статеву відмінність метаболізму кисеньзберігаючого медіатора.

2. Адреналінове пошкодження міокарда кастрованих тварин викликає інтенсивніше зниження рівня ацетилхоліну у самок на ранніх етапах патології незважаючи на пригнічення ферментативного гідролізу, що доводить значну роль естрогенів у регуляції метаболізму медіатора.

3. Протекторний вплив тразикору на перебіг міокардіодистрофії виявляється збільшенням концентрації ацетилхоліну лише в самців.

4. Кастрація самок посилює чутливість метаболізму ацетилхоліну до адренергічних впливів.

Список літератури

1. Мартынов А.И., Сметник В.П., Майчук Е.Ю. и др. Особенности диастолической функции миокарда левого желудочка при климактерической миокардиодистрофии. *Клин. медицина* 1998; 4: 22–25.
2. Rothschild K.E. Das herzmuskeleigene Acetylcholin. *Pflug. Arch.* 1954; 258: 406–414.
3. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования. М.: Наука, 1963. 223 с.
4. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. М.: Изд-во Москов. ун-та, 1968. 375 с.
5. Хара М.Р., Денефіль О.В., Бондар Я.Я., Файфура В.В. Особливості структурного пошкодження серця при адреналіновій міокардіодистрофії у щурів з різними типами реактивності. *Укр. мед. альманах* 2000; 3, 3: 168–171.
6. Альперн Д.Е. Холинергические процессы в патологии. М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963. 279 с.
7. Хара М.Р. Вплив тразикору на частоту серцевих скорочень і показники кардіоінтервалографії некастрованих та кастрованих самців і самок щурів. *Одес. мед. журн.* 2003; 6: 42–44.

ВЛИЯНИЕ ТРАЗИКОРА НА СОДЕРЖАНИЕ И ГИДРОЛИЗ АЦЕТИЛХОЛИНА У РАЗНОПОЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

М.Р. Хара

У самцов и самок крыс моделировали адреналиновое повреждение миокарда и определяли содержание и гидролиз ацетилхолина. Развитие адреналиновой миокардиодистрофии вызывает более ин-

тенсивное изменение концентрации и гидролиза ацетилхолина у самцов, чем у самок. Адреналиновое повреждение миокарда кастрированных животных вызвало более интенсивное уменьшение уровня медиатора на ранних этапах патологии несмотря на угнетение ферментативного гидролиза у самок, что доказывает значительную роль эстрогенов в регуляции метаболизма медиатора. Протекторное влияние тразикора на течение адреналиновой миокардиодистрофии проявляется увеличением концентрации ацетилхолина только у самцов. Кастрация самок усиливает чувствительность метаболизма ацетилхолина к адренореактивным влияниям.

Ключевые слова: ацетилхолин, адреналин, миокард, тразикор, пол.

TRASICOR INFLUENCE ON CONTENT AND HYDROLYSIS OF ACETYLCHOLIN IN DIFFERENT SEX RATS DURING ADRENALIN MYOCARDIODISTROPHY

M.R. Khara

It was modeled myocardium adrenalin injury of female and male rats and was determined acetylcholin concentration and its hydrolysis. Adrenalin myocardiodistrophy have induced more intensive lessening acetylcholin concentration its hydrolysis in males. Myocardium adrenalin injury of castrated animals have induced more intensive lessening acetylcholin concentration at early stage of pathology despite on enzyme hydrolysis depression in female group, it is prove of important estrogens role in control above mediator metabolism. Trasicor protection property is manifested by the increase of acetylcholin concentration in males only. Castration of the females strengthens acetylcholin metabolism sensitivity to adreno-reactive influences.

Key words: acetylcholine, adrenalin, myocardium, trasicor, sex.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЧИНИ НУТОВОЇ

О.Ю. Кошова, Є.М. Горбань, Т.К. Юдкевич

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Подані дані фармакологічного вивчення поліфенольного комплексу, який виділено з чини нутової (*Lathyrus Cicera*). Встановлено, що даний препарат виявляє виражені протизапальні властивості. Вивчено кардіо- та гепатопротекторні властивості поліфенольного комплексу чини нутової на моделях ізадринового міокардиту й гострого тетрахлорметанового гепатиту. Показано, що висока активність поліфенольного комплексу чини нутової реалізується завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям, що зумовлює доцільність подальшого фармакологічного вивчення даного препарату.

Ключові слова: фармакологія, поліфенольний комплекс чини нутової, ізадриновий міокардит, гострий тетрахлорметановий гепатит.

Незважаючи на значні досягнення фармакології у виробництві оригінальних препаратів, зростає інтерес і попит на лікарські рослини та препарати з них. Завдяки вмісту багатьох біологічно активних сполук (полівітамінів, біофлавоноїдів, фенолів, клітковини, мікро- і макроелементів, органічних кислот, ефірних олій, пектинів, слизу та ін.) лікарські рослини виявляють різноманітні фармакологічні властивості: протизапальні, гепатопротекторні, гіполіпідемічні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, підвищують неспецифічну резистентність організму, що дозволяє нормалізувати метаболічні порушення при багатьох захворюваннях. Рослини роду чина (*Lathyrus Cicera*) з сімейства бобових широко застосовуються в народній медицині як заспокійливі, протизапальні, кардіотонічні, діуретичні, гепатопротекторні засоби, що зумовлює

доцільність їх поглибленого фармакологічного вивчення [1]. На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом професора О.І. Павлія отримано сухий екстракт поліфенольного комплексу (ПФК) чини нутової, який обрано об'єктом даного дослідження.

Метою дослідження було вивчення протизапальних, кардіо- та гепатопротекторних властивостей ПФК чини нутової.

Матеріал і методи. Досліди проведені на щурах масою 180–200 г. Антиексудативні властивості ПФК чини нутової вивчали у дозах 5, 10 та 15 мг/кг на моделі карагіненового запалення [2]. Як препарат порівняння використовували «Вольтарен» в дозі 8 мг/кг з групи нестероїдних протизапальних засобів. Досліджувані препарати вводили щурам одноразово внутрішньошлунково. Про розвиток набряку робили висновок по збільшенню

об'єму лапи, який вимірювали в динаміці через 1; 2; 3; 4 і 6 год. Антиексудативну активність препаратів визначали за здатністю зменшувати набряк лапи у дослідних тварин у порівнянні з контрольними.

Кардіопротекторні властивості ПФК досліджували в дозах 5 і 10 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні на моделі іздринного міокардиту [3]. В патогенезі даної модельної патології лежить ішемія і, як наслідок цього, гіпоксія кардіоміоцитів, що провокує активацію вільнорадикального окиснення, uszkodження клітинних мембран та розвиток процесів запалення. Означені процеси призводять до різкого порушення функціональних властивостей міокарда експериментальних тварин. Як референт-препарат використовували гранули кверцетину виробництва Борщівського ХФЗ у дозі 5 мг/кг. Даний препарат є рослинним антиоксидантом фенольної природи і застосовується в клінічній практиці як кардіопротектор. Протекторні властивості досліджуваних препаратів оцінювали за показниками функціонального стану серця: частоти серцевих скорочень (ЧСС) та електрокардіограми. Активність цитолітичних процесів у міокарді оцінювали за рівнем маркерного ферменту аспартатамінотрансферази (АсАТ). Ступінь проліферації й фіброзу тканин міокарда визначали за масовим коефіцієнтом серця (МКС). Інтенсивність процесів ПОЛ у гомогенаті міокарда і сироватці крові оцінювали за рівнем продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактивів), і відновлюваного глутатіону (GSH) [4].

Вивчення гепатопротекторних і антиоксидантних властивостей ПФК чини проводили

на моделі токсичного тетрахлорметанового гепатиту. Дана патологія є класичною модельною патологією ураження мембранних структур гепатоцитів внаслідок активації процесів ліпопероксидації патології [5]. Про гепатопротекторну активність ПФК чини нутової робили висновок на підставі виживаємості тварин, по динаміці масового коефіцієнта печінки (МКП), а також на підставі показників біохімічних досліджень, що проведені наприкінці експерименту (вміст фібриногену, АЛАТ, сечовини та холестерину). Стан антиоксидантної системи тварин оцінювали за вмістом ТБК-реактивів та GSH в гомогенаті печінки [4]. ПФК чини нутової в дозі 10 мг/кг та референт-препарат гранули кверцетину в дозі 5 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 1 год до та через 1,5 год після кожного введення гепатотоксину.

Результати та їх обговорення. Одним з провідних патогенетичних механізмів розвитку багатьох захворювань є запалення та деструкція клітинних мембран. Враховуючи це, а також дані літератури, які стосуються спазмолітичних та мембраностабілізуючих властивостей рослинних поліфенолів [6], досліджено протизапальні властивості ПФК чини нутової. Отримані дані (табл. 1) свідчать про те, що ПФК чини нутової в дозі 5 мг/кг виявив найвищу антиексудативну активність, яка зберігалася протягом всього спостереження і становила в середньому 65,6%. Активність ПФК чини нутової в дозі 10 мг/кг була дещо меншою і дорівнювала в середньому 33%. У дозі 15 мг/кг препарат активності не виявив. Середнє значення антиексудативної активності препарату порівняння «Вольтарен» за 6 год становило 56,8%. Порівнявши

Таблиця 1. Антиексудативна активність ПФК чини нутової на моделі карагієнового набряку

| Група тварин | Строк дослідження, год | | | | | Середня активність, % |
|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | |
| Контрольна патологія | 21,17±1,22 | 34,83±1,45 | 33,00±2,27 | 30,83±2,54 | 28,00±2,52 | – |
| Вольтарен, 8 мг/кг | 22,00±2,88 | 17,80±2,50* (49,0) | 15,60±2,75* (53,0) | 14,70±2,23* (53,2) | 7,80±2,78* (72,1) | 56,82 |
| ПФК чини нутової | | | | | | |
| 5 мг/кг | 10,00±1,38* (52,8) | 12,12±2,08* (65,2) | 11,40±1,91* (65,5) | 9,20±1,93* (70,1) | 7,20±0,86* (74,2) | 65,56 |
| 10 мг/кг | 11,33±1,80* (46,5) | 23,67±1,71* (32,0) | 24,83±1,33* (24,8) | 21,00±1,83* (31,8) | 19,27±2,17* (30,0) | 33,02 |
| 15 мг/кг | 23,00±1,86 | 37,17±2,70 | 36,50±2,31 | 33,33±2,53 | 28,50±2,64 | – |

Примітки: 1. * p<0,05 у порівнянні з показником контрольної патології.

2. n=7 у групі.

3. У дужках дані в процентах.

результати вивчення антиексудативної дії досліджуваного препарату і препарату порівняння, можна дійти висновку про однакову активність ПФК чини нутової в дозі 5 мг/кг і вольтарену. Можливим механізмом антиексудативної дії ПФК чини нутової є здатність препарату стабілізувати клітинні мембрани завдяки антиоксидантним властивостям та впливу фенолів на синтез лейкотрієнів, тоді як вольтарен пригнічує синтез і виділення простагландинів [7].

Результати вивчення лікувально-профілактичної дії ПФК чини нутової на моделі іздринного міокардиту наведені в табл. 2.

пами, які отримували ПФК чини нутової в дозі 5 мг/кг і кверцетин, не спостерігалось. На тлі застосування препарату в дозі 10 мг/кг достовірно по відношенню до групи контрольної патології знижується ЧСС та МКС, що свідчить про нормалізацію енергетичного обміну в ішемізованих тканинах міокарда. Пригнічуються процеси цитолізу: вміст ферменту АсАТ знижується у 1,8 раза в порівнянні з показником нелікованого контролю. Також відбувалася нормалізація процесів ПОЛ та антиоксидантної системи міокарда: у 2,8 раза знизився рівень ТБК-реактантів, а кількість GSH підвищилася у 1,2 раза. Позитивний вплив

Таблиця 2. Вплив ПФК чини нутової на біохімічні показники у сироватці крові та гомогенаті серця щурів з іздринним міокардитом

| Показник | Групи тварин | | | | |
|------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | інтактний контроль | контрольна патологія | гранули кверцетину (5 мг/кг) | ПФК чини нутової | |
| | | | | 5,0 мг/кг | 10,0 мг/кг |
| <i>Показники ЕКГ</i> | | | | | |
| ЧСС, уд./хв | 464,3±20,61 | 605,67±25,02* | 566,67±21,08 | 566,67±21,08 | 524,25±16,87 [#] |
| Зміщення ST від ізолінії, мВ | 0,0 (0÷0) | 0,083 (0÷0,3)* | 0,033 (0÷0,1) [#] | 0,030 (0÷0,1) [#] | 0,033 (0÷0,1) [#] |
| S, мВ | 0,0 (0÷0) | 0,16 (0÷0,5)* | 0,005 (0÷0,2) | 0,005 (0÷0,1) [#] | 0,002 (0÷0,1) [#] |
| МКС, у. о. | 0,49±0,01 | 0,58±0,01* | 0,58±0,04* | 0,53±0,03 [#] | 0,51±0,03 [#] |
| <i>В сироватці крові</i> | | | | | |
| АсАТ, моль/год·л | 0,02±0,001 | 0,047±0,007* | 0,026±0,003 [#] | 0,024±0,004 [#] | 0,024±0,002 [#] |
| <i>В гомогенаті міокарда</i> | | | | | |
| ТБК-реактанти, мкмоль/г | 49,04±11,93 | 93,07±5,10* | 55,90±7,44 [#] | 45,94±8,98 [#] | 33,08±6,40 [#] |
| GSH, мкмоль/г | 0,37±0,02 | 0,25±0,01* | 0,29±0,03 | 0,28±0,02 | 0,31±0,02 [#] |

Примітки: 1. $p < 0,05$ у порівнянні з показником: * інтактного контролю; [#] контрольної патології. 2. $n = 8$ у групі.

Розвиток патології характеризувався збільшенням ЧСС і МКС, а також появою патологічного зубця S. Достовірно зміщення сегмента ST від ізолінії, а також наявність патологічного зубця S свідчать про ішемічне пошкодження міокарда тварин групи контрольної патології [8]. Поряд з розвитком ішемії спостерігались посилення процесів цитолізу, на яке вказувало достовірно підвищення маркерного ферменту АсАТ, та активація ліпопероксидації в гомогенатах серцевого м'язу, що виявляється у збільшенні ТБК-реактантів поряд з вичерпанням запасів GSH. Вказані зміни були достовірними по відношенню до значень інтактної групи тварин.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що ПФК чини нутової в дозі 10 мг/кг виявляє дещо вищу кардіопротекторну активність, але статистичних відмінностей між гру-

ПФК на процеси ліпопероксидації є свідченням антиоксидантного ефекту в реалізації кардіопротекторної дії цього комплексу. Дослідження функціонального стану серця та біохімічних показників при застосуванні ПФК чини нутової в дозі 5 мг/кг та препарату порівняння виявило аналогічну динаміку таких у групі тварин, що отримували ПФК у дозі 10 мг/кг, але деяке зниження ЧСС та підвищення кількості GSH були недостовірними по відношенню до показників контрольної патології.

Метою подальших досліджень було вивчення гепатопротекторної та антиоксидантної дії ПФК чини нутової в дозі 10 мг/кг. Розвиток патології характеризувався цитолізмом гепатоцитів: вміст ферменту АлАТ у сироватці крові перевищував значення інтактного контролю у 4,2 раза (табл. 3). Підвищення

Таблиця 3. Вплив ПФК чини нутової на біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту

| Показник | Групи тварин | | | |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | інтактний контроль | контрольна патологія | гранули кверцетину (5 мг/кг) | ПФК чини нутової (10,0 мг/кг) |
| Вживаємість, % | 100 | 66,7 | 83,3 | 83,3 |
| МКП, % | 3,88±0,21 | 5,01±0,20* | 4,87±0,38 | 4,84±0,09 |
| Фібриноген, мг | 6,00±1,15 | 11,25±0,63* | 8,80±0,37 [#] | 7,60±0,98 [#] |
| <i>В сироватці крові</i> | | | | |
| АЛАТ, ммоль/год·л | 0,43±0,02 | 1,82±0,06* | 1,64±0,06* | 1,64±0,04* [#] |
| Сечовина, ммоль/л | 2,05±0,23 | 7,82±0,96* | 5,91±1,09* [#] | 4,85±0,99* [#] |
| Холестерин, ммоль/л | 1,21±0,12 | 1,77±0,11* | 1,08±0,12 [#] | 1,21±0,08 [#] |
| <i>В гомогенаті печінки</i> | | | | |
| ТБК-реактанти, мкмоль/г | 1,19±0,22 | 2,31±0,30* | 1,54±0,06 [#] | 1,45±0,20 [#] |
| GSH, мкмоль/г | 0,56±0,05 | 0,40±0,02* | 0,52±0,07 [#] | 0,64±0,07 [#] |

Примітки: 1. $p < 0,05$ у порівнянні з показником: * інтактного контролю; [#] контрольної патології.
2. $n=8$ у групі.

кількості фібриногену, сечовини та холестерину корелює зі збільшенням масового коефіцієнта печінки (МКП), що вказує на напругу синтетичної функції печінки. Також спостерігали активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (концентрація ТБК-реактантів у гомогенаті печінки збільшилася у 2 рази) та виснаження антиоксидантної системи, яке характеризувалося зниженням вмісту GSH.

На тлі застосування ПФК чини нутової відсоток тварин, що вижили, збільшився в 1,2 раза, а МКП знизився у 1,5 раза ($p > 0,05$). Нормалізувалися синтетична й антиоксидантна функції печінки — рівні фібриногену та холестерину співпадали зі значеннями інтактного контролю, а кількість сечовини знизилась у середньому в 1,5 раза. Кількість АЛАТ у крові групи тварин, яким вводили ПФК чини нутової, хоча й не досягала значень інтактного контролю, але була достовірно меншою в порівнянні з показником контрольної патології. Достовірно зниження рівня ТБК-реактантів та підвищення рівня GSH у гомогенаті печінки дослідних тварин свідчать про превентивний ефект ПФК чини нутової щодо вільнорадикальної

деструкції фосфоліпідів мембран печінки та відновлення активності компонентів антиоксидантної системи. Антиоксидантні властивості ПФК чини нутової, можливо, пов'язані з наявністю в їх структурі великої кількості гідроксильних груп з рухливими атомами водню, які можуть використовуватись для усунення вільних радикалів, а також для відновлення сульфгідрильних груп білків, ферментів та глутатіону [6, 7, 9].

Висновки

1. Встановлено виражені протизапальні та антиокиснювальні властивості поліфенольного комплексу чини нутової.

2. На моделі ізадринного міокардиту та гострого гепатиту, одним з провідних патогенетичних механізмів яких є активація процесів ліпопероксидації, поліфенольний комплекс чини нутової виявляє виражені кардіо- та гепатопротекторні властивості.

3. Отримані дані зумовлюють доцільність подальшого вивчення даного препарату з метою створення високоефективного фармакологічного засобу.

Список літератури

1. Носаль И.М. Сочевник черный и его применение в народе. I Республ. конф. по мед. ботанике, 1984. К., 1986. 176 с.
2. Дрогозов С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Клебанов Б.М. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації; За ред. О.В. Стефанова. К., 2001: 292–306.
3. Резников К.М., Леонов А.И., Китаева Р.И. и др. Моделирование поражений миокарда различной степени выраженности. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1985; 101, 6: 532–534.
4. Современные методы в биохимии; Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977: 42–44, 66–68.
5. Дрогозов С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П. и др. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств (издание официальное). К.: ФКМЗ Украины, 1994. 46 с.

6. Formica J.V., Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. Food. Chem. Toxicol. 1995; 33, 12: 1061–1080.

7. Fezzandiz M.L., Alcazar M.Y. Antiinflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism of flavonoids. Agents and Actions 1991; 32, 3–4: 283–289.

8. Сумароков А.Б., Михайлов А.А. Клиническая электрокардиология. М.: Медицина, 1975. 224 с.

9. Hollman P., Katan M. Absorption, metabolism, and health effects of dietary flavonoids in man. Biomed. Pharmacother. 1997; 51, 8: 305–310.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЧИНЫ НУТОВОЙ

Е.Ю. Кошевая, Е.Н. Горбань, Т.К. Юдкевич

Представлены данные фармакологического изучения полифенольного комплекса, выделенного из чины нутовой (*Lathyrus Cicera*). Установлено, что данный препарат проявляет выраженные противовоспалительные свойства. Изучены кардио- и гепатопротекторные свойства полифенольного комплекса чины нутовой на моделях изадринового миокардита и острого тетрахлорметанового гепатита. Показано, что высокая активность полифенольного комплекса чины нутовой реализуется благодаря антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, что обуславливает целесообразность дальнейшего фармакологического изучения данного препарата.

Ключевые слова: фармакология, полифенольный комплекс чины нутовой, изадриновый миокардит, острый тетрахлорметановый гепатит.

THE STADING OF FARMACOLOGICAL ACTIVITY OF POLYPHENOL COMPLEX OF LATHYRUS CICERA

Н.Ю. Kosheva, E.N. Gorban, T.K. Yudkevich

Data of pharmacologic stude of the polyphenol complex alloceed from *Lathyrus Cicera* was presented. It was determined, that polyfenol complex of *Lathyrus Cicera* shows expressed anti-inflammatory properties. Cardioprotective and hepatoprotective properties are investigated on neopinephrine miocarditis and acute tetrachloromethane hepatitis models. It was shown, that high activity polyphenol complex is realized for the account antioxiations and anti-inflammatory properties, that causes expediency of the futher of farmacologic stude of the given preparation.

Key words: pharmacology, polyfenol complex of *Lathyrus Cicera*, neopinephrine miocarditis, acute tetrachloromethane hepatitis.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ВІНБОРОНОВОЇ МАЗІ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ТЕНЗІОМЕТРІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Д.Г. Коньков

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В дослідях на щурах на моделі асептичних лінійних різаних ран шкіри встановлено, що 2 % вінборонова мазь вчиняє виражену репаративну дію. За показниками ранотензіометрії та репаративної активності мазь, яку вивчали, порівняна з 5 % солкосериловою, переважаючи більш ніж в 2 рази 10 % метилурацилову мазь.

Ключові слова: репаративна активність, тензіометрія, вінборон.

Рановий процес — складний комплекс біологічних реакцій організму, які розвиваються у відповідь на пошкодження тканин та спрямовані на їх загоєння [1, 2]. Процеси загоєння ран шкіри різного генезу зумовлюються в першу чергу репаративними змінами, перебіг яких визначається на молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному та органному рівнях, що призводить до максимального відновлення анатомічної структури за умов мінімальних функціональних втрат

[3], тобто місцеве лікування ран повинно бути патогенетично обґрунтованим. Ця проблема ускладнюється тим, що м'які форми сучасних фармакологічних препаратів для місцевого застосування не завжди відповідають вимогам клініцистів та мають низку серйозних недоліків: недостатня ефективність, погане абсорбування ексудату, пригнічення росту грануляційної тканини, відсутність анальгетичної дії [4, 5]. Такий стан зумовлює пошук та розробку мазей з репаративною дією, яким

властиві політропні фармакологічні властивості, безпечність та простота застосування, а також конкурентноспроможна ціна на сучасному фармацевтичному ринку. В цьому плані нашу увагу привернула 2 % вінборонова мазь на основі ПЕО-400 та проксанолу-268, складовою частиною якої є вінборон (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламіноментил-5-оксибензофурану гідрохлорид) — новий вітчизняний препарат з широким спектром фармакологічних ефектів: протизапальним, знеболюючим, місцевоанестезуючим, антиагрегантним, антиоксидантним, антигіпоксичним, протимікробним, імуностимулюючим тощо [6]. Попередньо нами проведено фармакологічне вивчення ефективної концентрації, вибір оптимальної основи мазі, хімічної та технологічної сумісності речовин, досліджені властивості вінборонової мазі в умовах асептичних плоских ран: прискорення зменшення площі рани, активуючий вплив на мікроциркуляторні процеси в ділянці ранового дефекту, виражений знеболюючий ефект [4, 7, 8].

Метою даного дослідження було дати порівняльну характеристику репаративної дії 2 % вінборонової, 10 % метилурацилової та 5 % солкосерилової мазей на основі сучасних тензіометричних методів дослідження [9, 10].

Матеріал і методи. Експеримент проведено на 40 білих нелінійних щурах обох статей з масою 180–200 г, поділених на 4 групи по 10 тварин в кожній. Тварини перебували у віварію Вінницького національного медичного університету на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP [11]. Репаративну дію мазей вивчали на моделі асептичних лінійних різаних ран у щурів. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба робили розтин довжиною 50 мм, на відстані 10 мм один від одного накладали вузлуваті шовкові шви та обробляли 5 % спиртовим розчином йоду. Лікування ран починали після виходу тварин з-під наркозу. Щури I групи лікування не отримували і були контролем. При лікуванні щурів II групи використовували 2 % вінборонову мазь; III групи — 10 % метилурацилову мазь; IV групи — 5 % мазь «Солкосерил». Протягом 6 днів тваринам двічі на день (вранці та ввечері) наносили мазь, що досліджувалась, на ділянку різаної рани. На 7-й день досліду щурів виводили з експерименту під ефірним наркозом шляхом декапітації, вирізали ділянки шкіри з повним захопленням рани, оперовану ділянку шкіри брали по всій довжині та глибині операційного рубця, розрізали на стрічки шириною 5 мм. Величину репаративного ефекту досліджуваних мазей оцінювали за показниками ранотензіо-

метрії на етапі початкових порушень в структурі рубця, який визначали за змінами електропровідності шкірної стрічки (початковий показник), на етапі розходження країв рани (кінцевий показник) та репаративної активності.

Для тензіометричного дослідження запропонована розроблена нами методика випробування міцності зрощення країв лінійної різаної рани, яка складається з двох етапів. Тензіометрію проводили з використанням спеціальної установки, складовими частинами якої є тензіометр і затискачі [12]. На першому етапі один край шва закріплювали в нерухомому стаціонарному затискачу, а другий — у рухомому, що пов'язаний з тензіометром. Рівномірно надавали хід кроковому двигуну та реєстрували всі етапи тензіометрії з дозованим навантаженням та визначенням початкових порушень структури рубця за даними електропровідності шкірної стрічки, а також реєстрували навантаження, при яких виникали дані порушення. На другому етапі досліду вимірювали навантаження, при якому відбувався повний розрив шва. Міцність зрощення країв рани відповідала масі навантаження, яке викликало повне розходження країв рани. Для підтвердження достовірності результатів процес порушення структури рубця під дією дозованого навантаження фіксували відеокамерою в режимі real time. Це дозволяє використовувати додатковий параметр — величину приросту розтягнення рубця. Репаративну активність розраховували за формулою

$$A = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k)}{\Delta M_k} \times 100\%,$$

де A — репаративна активність, %; ΔM_d — навантаження, при якому розривається шов у щурів дослідної групи; ΔM_k — навантаження, при якому розривається шов у щурів контрольної групи [13].

В дослідах використано 2 % вінборонову мазь, виготовлену на НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ), 10 % метилурацилову мазь виробництва «Нижфарм» (Росія) та 5 % мазь «Солкосерил» виробництва «Солко Базель АГ, Бирсфельден» (Швейцарія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Стюдента [14].

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що всі мазеві препарати, застосовані в експерименті, спричинюють репаративну дію та позитивно впливають на міцність зрощення країв різаних лінійних ран у щурів у порівнянні з тваринами контрольної групи. На це вказують статистично вірогідні зміни показників ранотензіометрії (таблиця). При цьому за величиною репаративного ефекту як за початковими, так і за кінцевими показниками тензіометрії вінборонова мазь

Репаративна активність досліджених мазей на моделі асептичних різаних лінійних ран у щурів

| Умова досліджу | Показник тензіометрії, г | | Репаративна активність, % |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | початковий | кінцевий | |
| Неліковані рани (контроль) | 90,00±22,11 | 323,00±26,69 | – |
| Лікування 2 % вінбороновою маззю | 568,00±35,53* [#] | 1227,00±42,18* [#] | 279,9 |
| Лікування 10 % метилурациловою маззю | 250,00±21,60* | 680,00±35,28* | 110,5 |
| Лікування маззю «Солкосерил» | 560,00±36,51* [#] | 1092,00±37,95* [#] | 238,1 |

Примітки: 1. $p < 0,05$ у порівнянні з показником: * контролю; # групи тварин, яких лікували метилурациловою маззю.

2. $n=10$.

співставлялась з солкосериловою. За величиною вказаних показників вінборонова мазь перевершувала метилурацилову відповідно у 2,3 та 1,8 раза. За показниками репаративної активності вінборонова мазь переважала метилурацилову в 2,5 раза та практично дорівнювалась до солкосерилової.

Таким чином, 2 % вінборонова мазь має достатньо високий ступінь репаративної дії на моделях асептичних різаних лінійних ран шкіри у щурів. Таку дію мазі, яку вивчали, можна пов'язати зі спроможністю активізувати мікроциркуляторні процеси в ділянці ушкодження, що було встановлено нами в попередніх дослідженнях [7]. Отримані дані вказують на доцільність поглибленого фарма-

кологічного дослідження 2 % вінборонової мазі як перспективного лікарського засобу для місцевого лікування асептичних ранових процесів.

Висновки

1. 2 % вінбороновій мазі притаманна достатньо виразна репаративна активність на моделі асептичних різаних лінійних ран у щурів, за величиною якої вона співставляється з солкосериловою та в 2,5 раза переважає 10 % метилурацилову мазь.

2. За величиною показників ранотензіометрії 2 % вінборонова мазь дорівнюється до 5 % солкосерилової, перевершуючи в 1,8–2,3 раза 10 % метилурацилову мазь.

Список літератури

1. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей; Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 376 с.
2. Слободяник Г.І. Сучасний погляд на морфологію загоєння ран. Лікар. справа 2001; 4: 129–133.
3. Adam J. Singer, Richard A.F. Clark. Cutaneous wound healing. The New Engl. J. Medicine 1999; 341, 10: 738–746.
4. Пат. України 61749А. Препарат для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву — мазь «Вінборон». Степанюк Г.І., Коньков Д.Г., Кобилінська В.І., Степанюк Н.Г., Шаламай А.С., Безпалько Л.В., Сова Є.О. Опубл. 17.11. 03, бюл. 11.
5. Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. та ін. Конструювання лікарських систем багатоспрямованої дії у вигляді мазей для лікування інфікованих ран. Вісн. фармації 1994; 1–2: 91–95.
6. Степанюк Г.І., Черешнюк І.Л., Степанюк Н.Г. та ін. Вінборон — лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями. Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту 2002; 1: 111–114.
7. Коньков Д.Г., Степанюк Г.І., Белканиа Г.С., Безпалько Л.В. Репаративные и анальгетические свойства вінборонової мазі. XI Рос. нац. конгрес «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. Москва, 19–23 апреля 2004 г. М., 2004: 532.
8. Коньков Д.Г., Степанюк Г.І., Балан Т.М. Характеристика репаративного та знеболювального ефектів метилурацилової мазі в експерименті. Клін. та експерим. патологія 2003; 2, 1: 30–32.
9. Jones M.E., Burnett S., Southgate A. et al. The role of human-derived fibrin sealant in the reduction of postoperative flexor tendon adhesion formation in rabbits. J. Hand. Surg. [Br.] 2002, Jun.; 27 (3): 278–282.
10. Schwarz K.W., Murray M.T., Sylora R. et al. Augmentation of wound healing with translation initiation factor eIF4E mRNA. J. Surg. Res. 2002, Apr.; 103 (2): 175–182.
11. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. К.: Авіцена, 2001. 528 с.
12. Пат. України 64443А. Вимірювач міцності зрощення країв ран. Білінський Й.Й., Коньков Д.Г. Опубл. 16.02.04, бюл. 2.
13. Рибак В.А., Кузнєцова В.М. Фармакологічне вивчення ранозагоювальної та репаративної дії нової комбінованої мазі «Трофепарин». Одес. мед. журн. 2003; 5: 26–28.
14. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2001. 408 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ВИНБОРОНОВОЙ МАЗИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ТЕНЗИОМЕТРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**Д.Г. Коньков**

В опытах на крысах на модели асептических линейных резаных ран кожи установлено, что 2 % винбороновая мазь оказывает выраженное репаративное действие. По показателям ранотензиометрии и репаративной активности изучаемая мазь сопоставима с 5 % солкосериловой, превосходя более чем в 2 раза 10 % метилурациловую мазь.

Ключевые слова: репаративная активность, тензиометрия, винборон.

INVESTIGATION OF REPARATIVE ACTIVITY OF OINTMENT CONTAINING VINBORON MEASURES OF TENSIOLOGY IN EXPERIMENT**D.G. Konkov**

In experiences on rats it was established, that the ointments containing vinboron 2 %, renders reparative action. Measures of tensiometry and reparative action compare with 5 % ointment «Solcoseryl» and twice powerfully in comparison with 10 % methyluracil ointment.

Key words: reparative action, tensiometry, vinboron.

ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ ЛІНІЙНИХ РІЗАНИХ РАН ПІД ВПЛИВОМ МАЗІ «ЛІПОВІТ»**В.П. Невзоров, О.В. Ткачова, О.Ю. Ткаченко****Національний фармацевтичний університет, м. Харків**

Нова ранозагоювальна мазь «Ліповіт», яка містить у собі природний антиоксидантний комплекс — ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного, спричинює протизапальну та репаративну дію на різних моделях ранового процесу. Дослідження ультраструктури клітин різаної рани у щурів показало перевагу за репаративною активністю мазі «Ліповіт» над препаратом порівняння — маззю «Вундехіл».

Ключові слова: мазь, ультраструктура клітини, рани.

Патогенез ранового процесу супроводжується активацією вільнорадикальних процесів, що потребує додаткового антиоксидантного захисту, як у ділянці ранового процесу, так і в організмі в цілому [1]. Беручи до уваги недостатню кількість вітчизняних ранозагоювальних засобів, що мають у своєму складі компоненти з антиоксидантною активністю, вченими НФаУ була розроблена нова ранозагоювальна мазь «Ліповіт», яка містить природний антиоксидантний комплекс — ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (ЛЕОБ). В доклінічних дослідженнях встановлено, що завдяки ЛЕОБ мазь «Ліповіт» спричинює протизапальну та репаративну дію на різних моделях ранового процесу (різаній, рваній, опіковій ранах) [2]. На моделі різаної рани мазь «Ліповіт» за тензіометричними і біохімічними показниками виявила перевагу над маззю природного походження «Вундехіл».

Метою даної роботи стало дослідження ультраструктури клітин шкіри на моделі лінійних різаних ран під впливом мазі «Ліповіт» у порівнянні з впливом мазі «Вундехіл».

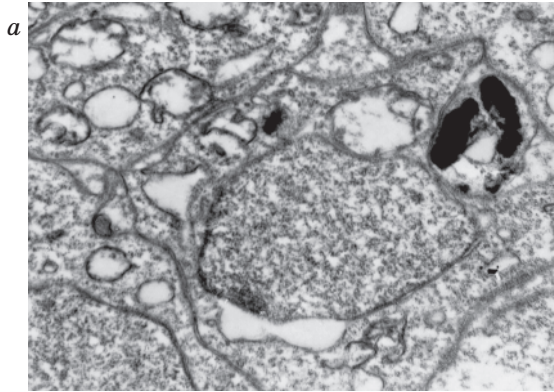
Матеріал і методи. Для дослідження ультраструктури клітин лінійних різаних ран брали шматочки шкіри з осередку рани на 6-й день після відтворення патології, які фіксува-

ли в 1 % забуференому розчині чотирьохокисю осмію протягом 3 год при температурі 4 °С. Зафіксовані препарати шкіри зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та ацетоні, поміщали в суміш епоксидних смол (епон-аралдит), після чого полімеризували в термостаті при 60 °С протягом 2 діб за загальноприйнятими методами [3]. З отриманих блоків готували ультратонкі зрізи на ультрамікроскопі УМТП-6 і контрастували цитратом свинцю. Дослідження проводили під електронним мікроскопом ЕМВ-100 БР. Збільшення вибирали в межах 20 000–40 000. Досліджували епітеліоцити базального і шипуватого шарів та стан фібробластів дерми і підшкірної клітковини, які відіграють головну роль у процесі оновлення, регенерації й загоювання ран епідермісу.

Результати. Дослідженнями ультраструктури клітин шкіри щурів групи контрольної патології показано, що на 6-й день після моделювання різаних ран шкіри в ультраструктурній організації кератиноцитів базального шару виявлено дистрофічні й деструктивні порушення.

Ядра значної кількості кератиноцитів базального шару мали витягнуту форму, але ядерна мембрана була сильно розрихлена і мала вогнища лізису. Спостерігалось різке роз-

ширення перинуклеарного простору з утворенням вакуольних випинань. У цитоплазмі відмічено вторинні лізосоми, що містили в собі осьміофільні електронно-щільні включення (рис. 1, *a*). Мітохондрії містили невелику кількість крист, локалізованих переважно по периферії органел. Окремі органели мітохондрій мали частково зруйновані оболонки й кристи (рис. 1, *b*).



пель з осьміофільною серцевиною (рис. 2, *b*). На межі між шарами виявлялися функціонально активні фібробласти з розвиненими ультраструктурами.

В групі тварин, яких лікували маззю «Вундехіл», в основному зберігалися описані ультраструктурні зміни. Разом з тим у ряді препаратів зустрічалися клітини в стані високої метаболічної активності.

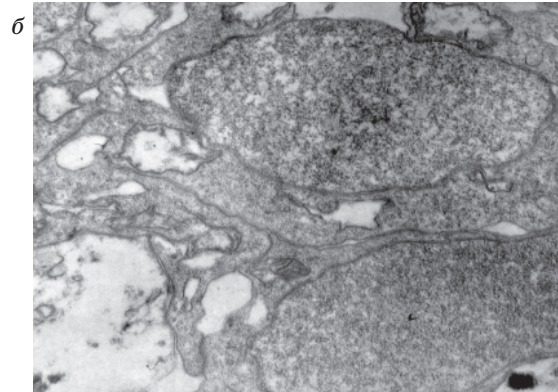


Рис. 1. Ультраструктура кератиноцитів базального шару шкіри щурів групи контрольної патології на 6-ту добу після утворення різаної рани, $\times 27\ 000$:

a — аутофагосоми та вторинні лізосоми в цитоплазмі; *b* — просвітлення матриксу мітохондрій з частково зруйнованими мембранами

Деструктивним порушенням піддавалися й кератиноцити шипуватого шару епідермісу. Ядерна мембрана мала розрихлену структуру. Хроматин сконцентрувався уздовж ядерної мембрани. Мітохондрії були сильно набрякли. Матрикс мітохондрій містив грубоволокнисту речовину середньої електронної щільності. Дуже часто виявлялися деструкції мембран і крист мітохондрій (рис. 2, *a*). Нерідко спостерігалися ділянки цитоплазматичної мембрани з вогнищами лізису. Пластинчатий цитоплазматичний комплекс Гольджі був сильно редукований.

Клітини зернистого шару мали аналогічні зміни. У цитоплазмі було видно пучки фрагментованих токофібрил і включення ліпідних кра-

В цитоплазмі були помірно набрякли мітохондрії з проясненим матриксом, кількість яких збільшилася у порівнянні з попередньою групою тварин. Слід зазначити порівняно низький вміст крист у мітохондріях (рис. 3, *a*). Залишалися значно розширеними цистерни ендоплазматичної мережі. В цитоплазмі кератиноцитів виявлялися окремі вторинні лізосоми. Пластинчатий цитоплазматичний комплекс Гольджі мав тенденцію до гіпертрофії. Цитоплазматична мембрана дуже рідко мала вогнища деструкції.

Кератиноцити шипуватого шару також мали окремі позитивні зміни. Ядра цих клітин мали витягнуту форму, їхня ядерна мем-

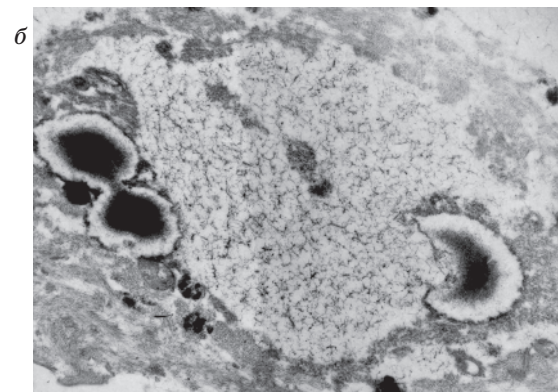
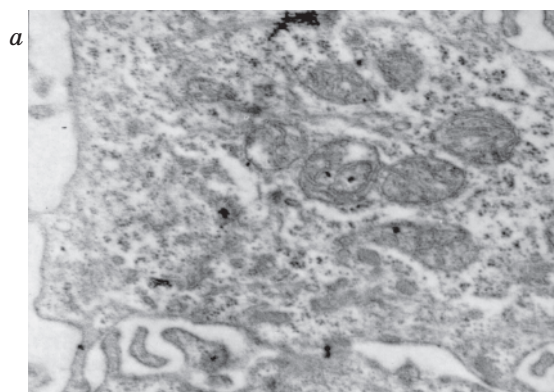
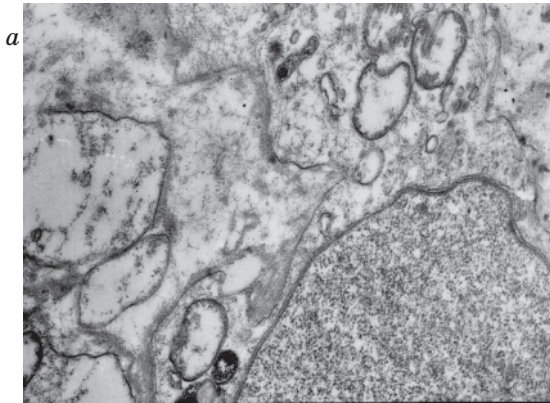


Рис. 2. Ультраструктура кератиноцитів шипуватого (*a*) та зернистого (*b*) шару епідермісу шкіри щурів контрольної патології на 6-ту добу після утворення різаної рани. $\times 32\ 000$

брана утворювала множинні неглибокі інвагінації (рис. 3, б), мала розрихлену структуру й ділянки деструкції. Перинуклеарні простори були нерозширені.



фібрилярних структур. Збільшувався ступінь активності фібробластів, їхня ядерна мембрана утворювала неглибокі інвагінації. Гранули хроматину були рівномірно розподілені.

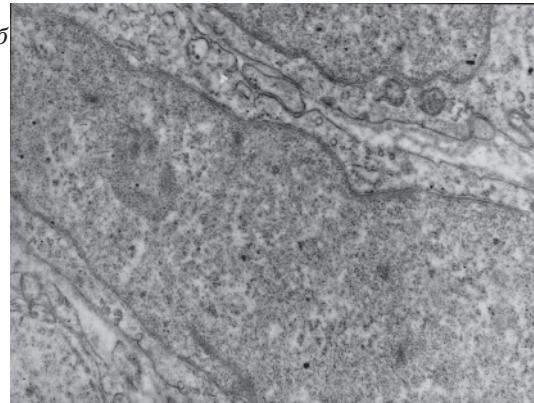


Рис. 3. Ультраструктура кератиноцитів базального (а) та шипуватого (б) шару епідермісу щурів на 6-ту добу лікування різаної рани маззю «Вундехіл». х 36 000

Слід зазначити, що в цитоплазмі кератиноцитів шипуватого шару у порівнянні з попередньою групою спостерігалася суттєве збільшення кількості рибо- і полісом. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму були сплюснені й заповнені субстанцією середньої електронної щільності.

Мітохондрії зберігали набряк значного ступеня та мали прояснений матрикс. Вони містили у собі невелику кількість дезорганізованих крист. Цитоплазматична мембрана мала вогнища деструкції. У поверхневих шарах епідермісу виявлялися ороговілі клітини, у цитоплазмі яких розташовувалися мітохондрії з частково або цілком зруйнованими зовнішніми мембранами й кристами та низькою електронною щільністю матриксу (рис. 4, а). Цитоплазма клітин була заповнена безладно орієнтованими пучками топофібрил. Ядра кератиноцитів мали майже цілком зруйновану ядерну мембрану. У матриксі ядра виявлялися осміофільні ядерця і велика кількість

Гранулярний ендоплазматичний ретикулум містив на мембранах численні рибосоми. Комплекс Гольджі складався із кіп гладких мембран, оточених значною кількістю великих і дрібних вакуолей. Цитоплазма фібробластів містила в собі значну кількість рибосом і полісом (рис. 4, б).

У групі тварин, яких лікували маззю «Ліповіт», в субмікроскопічній організації клітин епідермісу у фібробластах спостерігалася більш виражене, ніж у тварин, лікованих вундехілом, посилення метаболічної активності внутрішньоклітинних структур. Під впливом препарату ядра кератиноцитів базального шару епідермісу здобували типову структуру. Ядерна мембрана була чітко сконструйована. Перинуклеарні простори мали рівномірну ширину. Гранули хроматину рівномірно розподілялися по площі зрізу. Лікування маззю «Ліповіт» сприяло різкому збільшенню в цитоплазмі кератиноцитів кількості рибосом і полісом, а також зв'язаного з мембранами грану-

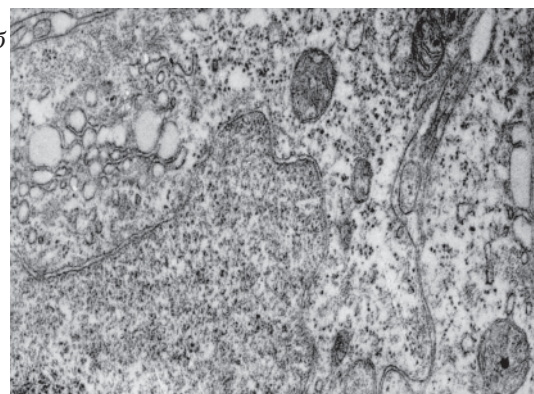
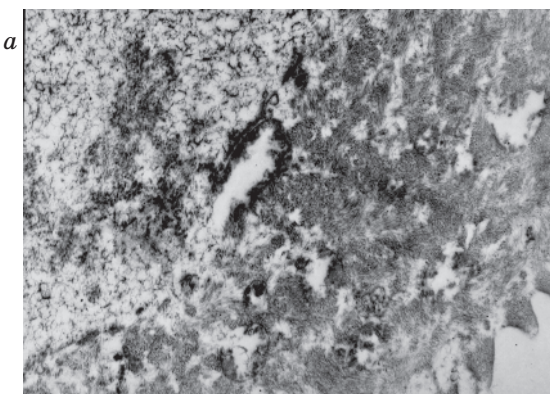
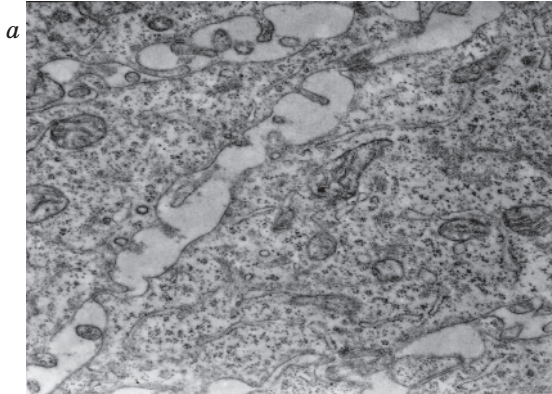


Рис. 4. Ультраструктура рогового шару (а), фібробластів шкіри (б) щурів на 6-ту добу після лікування різаної рани маззю «Вундехіл». х 35 000

лярного ендоплазматичного ретикулуму, цистерни якого були ущільнені (рис. 5, *a*). Мітохондрії кератиноцитів базального та шипуватого шарів епідермісу мали типову структуру (рис. 5, *б*). Мітохондрії мали округлу форму, дрібнозернистий матрикс і досить численні кристи.



містить у собі вітамін А, який забезпечує структурну цілісність епітеліальної й сполучної тканин шкіри [4], поліненасичені жирні кислоти, які при місцевому застосуванні виявляють стимулюючий ефект на трофіку шкіри [5], а також вітамін Е, який стимулює лім-

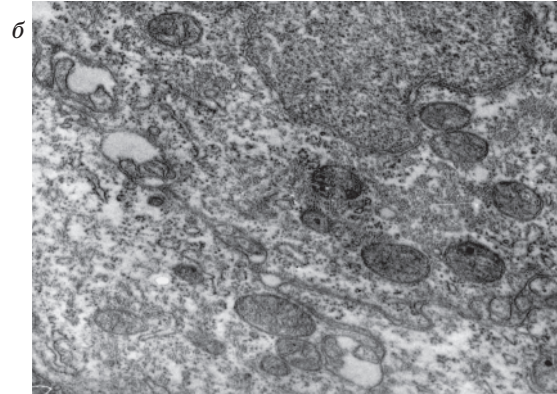


Рис. 5. Ультраструктура кератиноцитів шипуватого (*a*) та базального (*б*) шарів епідермісу щурів на 6-ту добу лікування різаної рани маззю «Ліповіт». x 35 000

Застосування мазі «Ліповіт» сприяло розвитку активності фібробластів. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі був гіпертрофованим і займав значну частину цитоплазми (рис. 6, *a*). Під впливом мазі «Ліповіт» збільшувалась кількість ороговілих клітин, цитоплазма яких була заповнена пучками токофібрил, в ділянці локалізації яких спостерігалось формування пучків колагенових волокон з рівнобіжною орієнтацією (рис. 6, *б*).

фо- і кровообіг та сприяє утворенню шкірного колагену [6].

Висновки

1. Під впливом мазі «Ліповіт» на моделі лінійних різаних ран відбулося виражене посилення метаболічної активності внутрішньоклітинних структур, що виявлялось у формуванні пучків колагенових волокон, збільшенні кількості рибосом, нормалізації структури

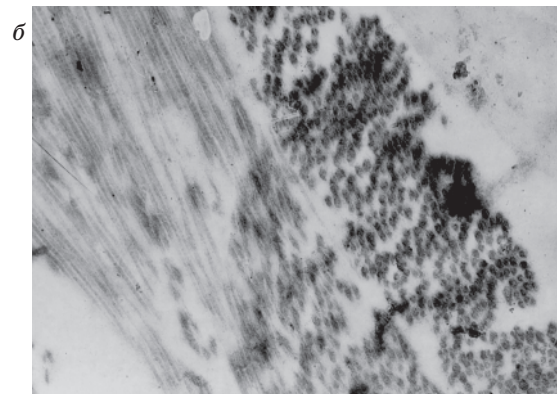
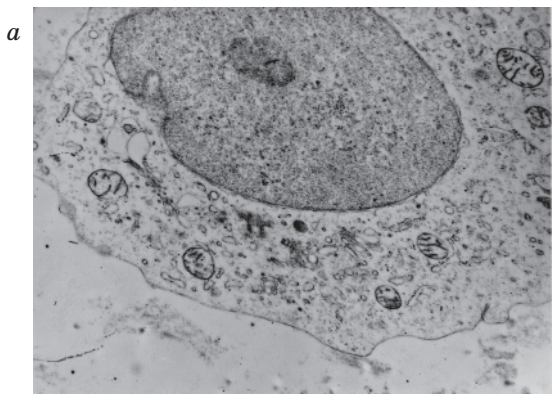


Рис. 6. Ультраструктура фібробластів (*a*) та ороговілих клітин епідермісу (*б*) шкіри щурів на 6-ту добу лікування різаної рани маззю «Ліповіт». x 33 000

Отже, результати ультраструктурних досліджень на моделі лінійних різаних ран підтвердили цитопротективну дію мазі «Ліповіт», що виявилася активнішою за мазь «Вундехіл». Репаративна активність мазі «Ліповіт» зумовлена комплексом ліпофільних вітамінів з обніжжя бджолиного (до 15 %), що

мітохондрій, ущільненні цистерн ендоплазматичного ретикулуму.

2. Під впливом препарату порівняння — мазі «Вундехіл» спостерігалось менш виражене посилення регенерації структурних компонентів клітин, що вплинуло на збільшення строків загоєння різаних ран.

Список літератури

1. *Хорнец В.И.* Процессы ПОЛ и антиоксидантная система на ранних этапах формирования метаболического ответа тканями головного мозга на механическую травму: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кишинев, 1995. 21 с.
2. *Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Кальф-Калиф С.С.* Вивчення репаративної дії нових ранозагоюючих мазей природного походження. Вісн. фармації 2001; 27, 3: 123–124.
3. *Гайдер Г.* Электронная гистохимия. М.: Мир, 1974. 485 с.
4. *Студницин А.А., Романенко Г.Ф., Монаренко В.П., Фомина Л.П.* Витамин А в дерматологии. Вестн. дерматологии и венерологии 1983; 4: 33–34.
5. *Кокорина А.И., Кобенина Н.М., Перская Е.Л.* Жирорастворимые витамины. Иваново: Иванов. мед. ин-т им. А.С. Бубнова, 1985. 56 с.
6. *Тищенко Л.Л.* Витамин А в дерматологии: Учебное пособие. М.: Изд-во Ин-та дружбы народов, 1987. 92 с.

**ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЛИНЕЙНЫХ РЕЗАНЫХ РАН ПОД ВЛИЯНИЕМ МАЗИ «ЛИПОВИТ»
В.П. Невзоров, О.В. Ткачева, Е.Ю. Ткаченко**

Новая ранозаживляющая мазь «Липовит», которая содержит природный антиоксидантный комплекс — липофильный экстракт обножки пчелиной, оказывает противовоспалительное и репаративное действие на разных моделях раневого процесса. Исследование ультраструктуры клеток резаной раны у крыс показало преимущество по репаративной активности мази «Липовит» перед препаратом сравнения — мазью «Вундехил».

Ключевые слова: мазь, ультраструктура клеток, раны.

RESEARCH OF ULTRASTRUCTURE OF CELLS OF THE CUT WOUND UNDER INFLUENCE OF UNGUENTUM «LIPOVIT»

V.P. Nevsorov, O.V. Tkacheva, E.U. Tkachenko

The antiinflammatory and reparative action of new reparation unguentum «Lipovit», which contains natural antioxidant complex — lipophilic extract bee was established on different models of wounds process. Research of ultrastructure of cells of the cut wound on rats has shown advantage of reparative to activity of unguentum «Lipovit» above a preparation of comparison — unguentum «Wundehyl».

Key words: unguentum, ultrastructure of cells, wounds.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОТЕЙНОГО СЕПСИСА

*А.Я. Цыганенко, А.Ф. Яковцова, И.В. Сорокина,
О.В. Наумова, М.М. Мишина*

Харьковский государственный медицинский университет

Исследованы иммуноморфологические изменения внутренних органов экспериментальных животных с протейным сепсисом. Полученные данные свидетельствуют о развитии тяжелого септического состояния, что подтверждается выраженными дистрофическими и дегенеративными изменениями стромы и паренхимы, распространенным интерстициальным воспалением с вовлечением паренхиматозных структур, альтеративно-продуктивными процессами в сосудах сердца, печени и почек. Выявлены очагово-диффузные воспалительные инфильтраты, в которых преобладают сегментоядерные лейкоциты (CD18), плазмоциты с иммуноглобулинами M, G, макрофаги (ED1), одиночные колонии бактерий, а также клетки-продуценты ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО.

Ключевые слова: протейный сепсис, иммуноморфологические особенности, эксперимент.

Многими исследователями отмечается возрастающее значение семейства Enterobacteriaceae как этиологического фактора в возникновении гнойно-септических послеоперационных осложнений. Особое внимание заслуживают полимикробные гнойные процессы, которые в 10–15 % случаев заканчиваются летально [1–4].

Состояние этой проблемы в Украине в последние годы ухудшилось. Вызывает беспокойство более частое возникновение протейного сепсиса — в 16,0–43,7 % всех случаев септицемий. Этиологическая роль бактерий рода *Proteus* в развитии нозокомиальных инфекций возросла с 9,2 до 24,7 % [5, 6].

Сепсис продолжает оставаться одной из наиболее актуальных общеклинических и хирургических проблем, что определяется увеличением количества больных, высокой летальностью и значительными экономическими потерями. Современные исследования позволяют рассматривать септическую патологию как динамический процесс, инициируемый бактериальными антигенами и слагающийся из взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов. Это определяет сепсис как этап инфекционного процесса, в основе которого лежит синдром системного ответа на воспаление (SIRS), являющийся универсальным механиз-

мом и представляющий собой сложное взаимодействие макроорганизма и повреждающего агента. Сепсис рассматривается как тяжелая форма SIRS с наличием первичного очага инфекции, подтвержденного гемокультурой, выделенной при многократных посевах крови. Установлено, что генерализация инфекционного процесса представляет собой переход SIRS в мультиорганную (полиорганную) дисфункцию (МОД). При этом ключевую роль в динамике SIRS/МОД играет не генерализованное размножение бактериальной микрофлоры, а реакция организма на повреждение [7, 8].

Течение хирургического сепсиса в настоящее время рассматривается с позиции системной воспалительной реакции — иммунного дистресса, в котором выделяют три последовательных стадии: фазу SIRS, иммунодефект (MARS), иммунопаралич (CARS). На современном этапе SIRS приобрел решающее значение в диагностике сепсиса. Несостоятельность иммунного звена в фазах иммунодефекта и иммунопаралича требует подключения эфферентной терапии. Для правильно выбранной тактики лечения гнойно-септических осложнений необходимо знать характер патологических изменений в тканях при сепсисе.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение иммуноморфологических

особенностей, возникающих при протейном сепсисе.

Материал и методы. Моделирование протейного сепсиса проводили на 400 белых мышках-самках линии BALB/c JlacSto массой 18–20 г, которые находились в условиях стандартного лабораторного содержания и рациона питания, путем внутрибрюшинного введения инфицирующей дозы. Заражающая доза — 600 млн. микробных клеток в 0,1 мл физиологического раствора бактериальной суспензии клинического штамма *P. mirabilis* 358, выделенного от больного с тяжелым течением протейной инфекции, полученного из Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины. Работу с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией об использовании экспериментальных позвоночных животных в научных целях [9].

Материалом для морфологического исследования послужили сердце, печень, почки, селезенка и лимфатические узлы животных всех групп. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего двумя продольными разрезами через весь орган иссекали пластину толщиной около 0,004 м. Материал подвергали спиртовой проводке и парафиновой заливке, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон. Ставили реакции на ДНП по Фельгену–Россенбеку (контроль — гидролиз с HCl), РНП по Браше (контроль кристаллической рибонуклеазой), ШИК-реакцию по Мак-Манусу–Хочкису (контроль с амилазой). Иммуноморфологическое исследование проводили непрямым методом Кунса по методике Brosman [10]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА) фирмы Serotec к различным типам клеток. Использовали CD8, CD4, CD3, CD18, CD45RA, ED1, IgM, IgG, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2RL, ИЛ-4. Рецепторы к эндотелину определяли с МКА к эндотелину. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)2-фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова [11] в люминесцентном микроскопе. Количество клеток-продуцентов цитокинов подсчитывали в поле зрения $\times 400$. Результаты обработаны с использованием пакета статистических программ методами вариационной статистики [12, 13].

Результаты и их обсуждение. При микроскопическом исследовании сердца мышей с протейным сепсисом обнаруживается, что миокардиоциты находятся в состоянии паренхиматозной белковой дистрофии, цитоплазма их слабо эозино- и пикринофильна, ядра слабо окрашиваются гематоксилином, реакции Браше и Фельгена–Россенбека слабо выражены. В субэндокардиальных отделах преимущественно встречаются очаги некробиоза и некроза кардиомиоцитов с отсутствием реакции на РНП и ДНП. Строма отечна, слабо фуксинофильна с диффузной гистиолимфоцитарной инфильтрацией; в клетках последней определяется слабая реакция на РНП и выраженная — на ДНП (рис. 1). В строме отмечается преобладание коллагена I типа, очагово с явлениями набухания и гомогенизации. Интенсивность свечения коллагена III типа ослаблена (рис. 2). Сосуды полнокровны, с очаговыми периваскулярными кровоизлияниями. В стенках сосудов встречается очаги фибриноидного некроза, наблюдается пролиферация эндотелия и клеток адвентиции (рис. 3).

При этом степень экспрессии эндотелина повышена. Базальная мембрана сосудов слабо ШИК-позитивна, в очагах некроза не опре-

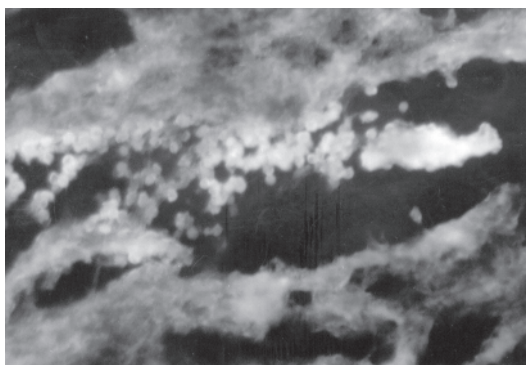


Рис. 1. Выраженная диффузная инфильтрация в интерстиции миокарда мыши. Непрямой метод Кунса с МКА к ИЛ-1 β . $\times 200$

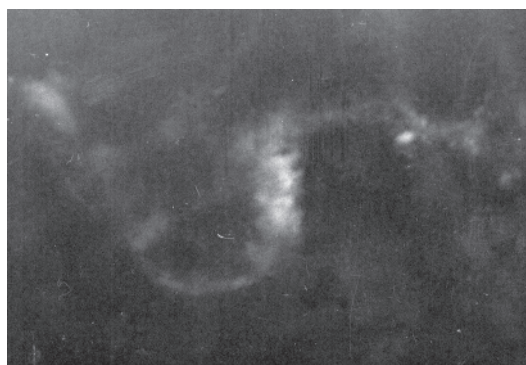


Рис. 2. Слабое свечение коллагена III типа в строме миокарда мыши. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену III типа. $\times 200$

деляется. В базальной мембране очагово обнаруживается яркое свечение коллагена IV типа, очагово этот коллаген отсутствует (рис. 4).

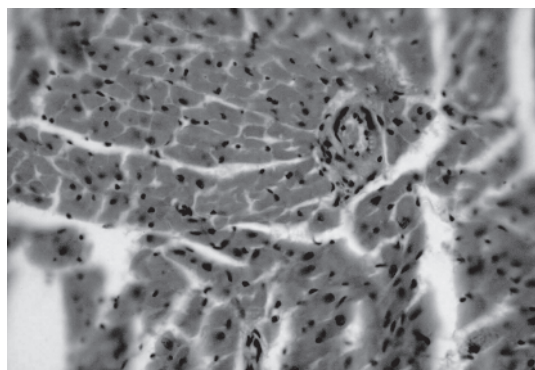


Рис. 3. Эндопериваскулит с очаговым фибриноидным некрозом стенки артерии среднего калибра сердца. Отек стромы. Паренхиматозная дистрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин-эозином. х 400



Рис. 4. Очаговое усиление и отсутствие свечения коллагена IV типа в базальных мембранах сосудов сердца мыши. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену IV типа. х 200

Эпикард, строма которого слабо фуксинофильна, утолщен из-за отека и эозинофильных наложений фибрина, с очагово-диффузными воспалительными инфильтратами, в которых преобладают сегментоядерные лейкоциты (CD18), встречаются лимфоциты (CD3, CD4, CD8, CD45RA), плазмциты с иммуноглобулинами M, G, макрофаги (ED1), в том числе многоядерные, а также одиночные колонии бактерий, а кроме того, клетки-проду-

центы ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО (рис. 5). Увеличивается относительное количество плазмобластов макрофагов и клеток-продуцентов интерлейкинов (таблица). Нейтрофилы, плазмциты и макрофаги богаты РНП, лимфоциты с интенсивной реакцией Фельгена–Россенбека в ядрах. Кроме того, отмечалась внутрисосудистая фиксация CD18 нейтрофильных гранулоцитов к поверхности.

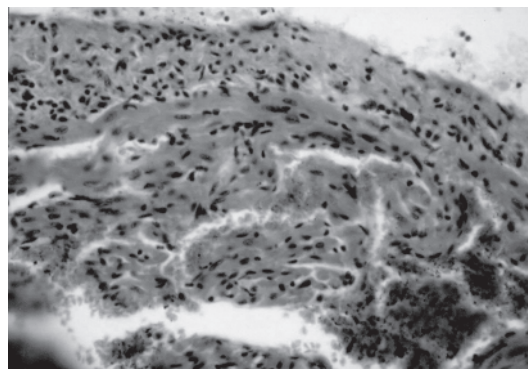


Рис. 5. Наложения фибрина и диффузная воспалительная инфильтрация эпикарда. Полнокровные сосуды субэпикардальной зоны с периваскулярными очаговыми и сливными кровоизлияниями. Окраска гематоксилин-эозином. х 200

Клапанный и пристеночный эндокард со слабо фуксинофильной отечной разволокненной стромой с явлениями фибриноидного набухания и очагового некроза, вокруг которого располагаются воспалительные инфильтраты из лимфо-, гистиоцитов и многоядерных макрофагов, в цитоплазме последних обнаруживаются колонии бактерий. В клетках воспалительного инфильтрата определяется слабая реакция Браше и умеренная Фельгена–Россенбека. В печени мышей исследуемой группы наблюдается выраженное полнокровие центральных вен долек и прилегающих межбалочных капилляров. Строма отечная, в порталных трактах периваскулярно с распространением на междольковую соединительную ткань обнаруживается очагово-диффузная инфильтрация лимфоцитами (CD3, CD4, CD8, CD45RA), гистиоцитами с интенсивной реакцией Фельгена–Россенбека в ядрах, а также многочисленными макрофагами

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в воспалительном инфильтрате стромы внутренних органов экспериментальных животных, (X±x) % в пересчете на 100 клеток в поле зрения х 400

| Основные клоны иммунных клеток | Сердце | Печень | Почки |
|------------------------------------|----------|-----------|----------|
| CD3, CD4, CD8, CD45RA | 55,0±6,0 | 68,0±11,0 | 54,0±8,0 |
| ED1-макрофаги | 12,0±2,9 | 9,0±1,0 | 12,0±2,9 |
| Плазмобласты с IgM и IgG | 13,0±1,3 | 7,0±0,9 | 13,0±2,9 |
| Клетки-продуценты ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО | 36,0±6,0 | 38,0±7,5 | 34,0±7,0 |

(ED1) и единичными нейтрофилами (CD18), в цитоплазме которых отмечается выраженная реакция Браше. Отмечалась внутрисосудистая фиксация CD18 нейтрофильных гранулоцитов к поверхности (рис. 6). Кроме того, также, как и в строме сердца, выявлялись клетки-продуценты ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО. Количество плазмобластов макрофагов и клеток-продуцентов интерлейкинов увеличено (рис. 7). В строме выявляются оба типа интерстициальных коллагенов — I и III. Очагово коллаген I типа набухший. Стенки некоторых сосудов с очаговым фибриноидным некрозом, отмечается пролиферация эндотелия, базальная мембрана которого слабо ШИК-позитивна, и клеток адвентиции, в ядрах которых наблюдается интенсивная реакция на ДНП. В составе базальных мембран сосудов — неравномерное свечение коллагена IV типа — от яркого до слабого. Степень экспрессии эндотелина расценивалась как усиленная. В гепатоцитах выявляется эозинофильная зернистость цитоплазмы с исчезновением гликогена (ШИК-реакция), встречаются мелкоочаговые некрозы гепатоцитов (рис. 8). Реакции на РНП и ДНП в цитоплазме и ядрах выражены слабо, а в по-

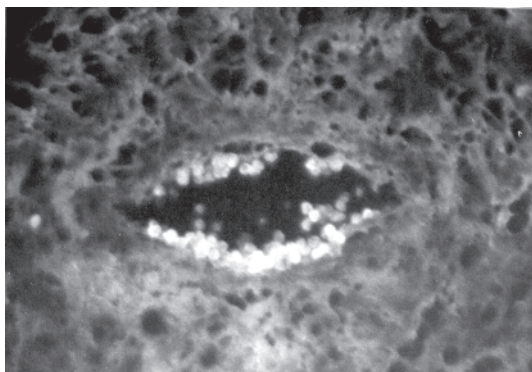


Рис. 6. Внутрисосудистая фиксация CD18 нейтрофильных гранулоцитов к поверхности эндотелия в сосудах печени мыши. Непрямой метод Кунса с МКА к CD18. x 200

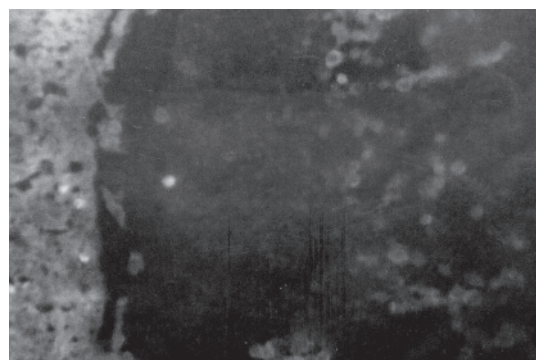


Рис. 7. Воспалительная инфильтрация печени мыши с обилием плазмобластов IgG. Непрямой метод Кунса с МКА к IgG. x 200

гибших гепатоцитах не определяются. В стенках синусоидов отмечается значительная пролиферация купферовских клеток с выраженной реакцией Фельгена–Россенбека в ядрах.

В почках определяется очагово-диффузная инфильтрация отечной стромы лимфоидными и гистиоидными клетками, в цитоплазме которых определяется слабая реакция Браше, а в ядрах — интенсивная реакция Фельгена–Россенбека (рис. 9). Характер воспалительной инфильтрации соответствует таковому в печени и сердце. В ее составе определялись лимфоциты (CD3, CD4, CD8, CD45RA), макрофаги (ED1), единичные нейтрофильные гранулоциты (CD18), плазмобласты с IgM и IgG и клетки-продуценты ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО. Макрофагальная реакция, реакция плазматизации и активность цитокинов усилены. Также, как и в других органах, отмечалась внутрисосудистая фиксация CD18 нейтрофильных гранулоцитов к поверхности (таблица).

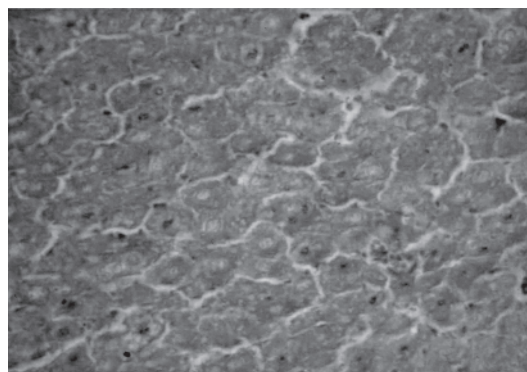


Рис. 8. Очаговые некрозы печени: в ядрах гепатоцитов отсутствует или резко снижена реакция на ДНП, границы между клетками стерты. Реакция Фельгена–Россенбека. x 200

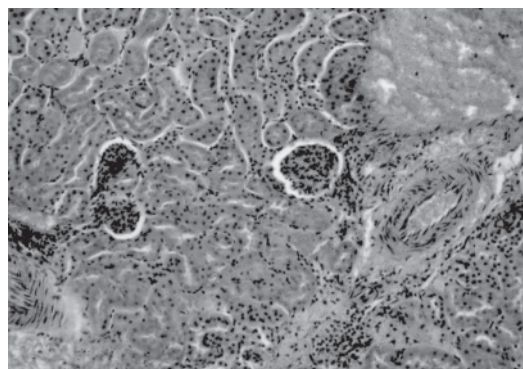


Рис. 9. Очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы с вовлечением в воспалительный процесс клубочкового аппарата почек. Выраженные дисциркуляторные нарушения. Окраска гематоксилин-эозином. x 100

Сосуды почек, особенно экстрамедуллярной зоны, резко полнокровны с очаговыми экстравазатами. Отмечается пролиферация кле-

ток внутренней и наружной оболочки сосудов, а также очаговые некрозы их стенки. Эндотелий артерий почек экспрессирует эндотелин. Степень свечения эндотелиоцитов расценивается как высокая. Большинство клубочков во всех наблюдениях увеличено, сосудистые петли полностью выполняют полость капсулы; капиллярные петли набухшие, полнокровные, с пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток, в ядрах которых определяется выраженная реакция на ДНП (рис. 10). Базальные мембраны клубочков несколько утолщены вследствие усиленного образования коллагена IV типа. Эпителий проксимальных канальцев набухший с эозинофильными включениями, очагово некротизирован, просветы канальцев сужены, местами отсутствуют. Ядра нефротелиоцитов слабо или вовсе не окрашиваются основными красителями, а реакция Фельгена–Россенбека выражена слабо или не определяется.

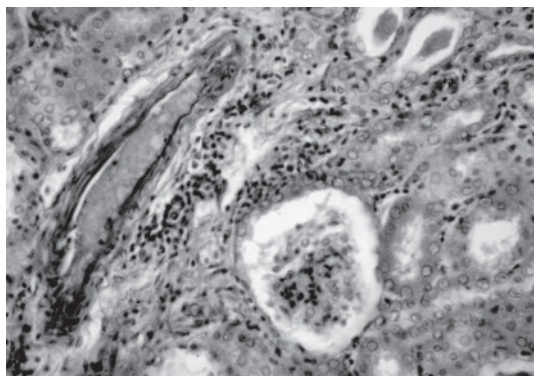


Рис. 10. Интенсивная реакция на ДНП в ядрах лимфоидных и гистиоидных клеток периваскулярного инфильтрата, а также пролиферирующего мезангио- и эндотелиоцитов сосудистого клубочка почки. Реакция Фельгена–Россенбека. $\times 400$

При микроскопическом исследовании селезенки отмечается гиперплазия и плазмобластно-макрофагальная трансформация как красной пульпы, так и особенно фолликулов селезенки, краевая зона которых практически сливается с красной пульпой. В последней кроме плазмобластов и плазмочитов имеется большое количество макрофагов, в том числе многоядерных, и нейтрофилов, в цитоплазме которых нередко определяются погибшие бактерии. В цитоплазме плазмобластов, макрофагов, нейтрофилов определяется интенсивная реакция Браше, в ядрах лимфоцитов — выраженная реакция Фельгена–Россенбека. Сосуды селезенки умеренно полнокровны. В селезенке Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8) локализовались преимущественно в периартериальных зонах фолликулов, а также в красной пульпе селезенки, В-лимфоциты (CD45RA) — в светлых центрах фолликулов, мантийных

зонах фолликулов, а также в красной пульпе. Во всех зонах селезенки определялись макрофаги, моноциты (ED1). Встречались также и клетки-продуценты иммуноглобулинов G и M, а также интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2RL, ИЛ-4. Степень выраженности макрофагальной реакции, реакции плазматизации высокая.

При микроскопическом исследовании лимфатических узлов обнаруживается полнокровие кровеносных капилляров, отек слабо фуксинофильной стромы. Отмечается лимфоидная гиперплазия фолликулов, в светлых центрах которых и мозговом слое преобладают плазмобласты, плазматические клетки, многоядерные макрофаги с интенсивной реакцией на РНП в цитоплазме. В немногочисленных лимфоцитах определяется выраженная реакция на ДНП в ядрах и слабая — на РНП в цитоплазме. Отмечается выраженная пролиферация и десквамация клеток синусов. Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8) располагались преимущественно в паракортикальной зоне коры, а также в мозговом веществе. В-лимфоциты (CD45RA) определялись в коре и мозговом веществе. Во всех зонах лимфатического узла определялись макрофаги, моноциты (ED1), клетки-продуценты иммуноглобулинов G и M, а также ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2RL, ИЛ-4.

При наличии протейного сепсиса данные морфологического исследования свидетельствуют о развитии тяжелого септического состояния, что подтверждается выраженными дистрофическими и дегенеративными изменениями стромы и паренхимы, распространенным интерстициальным воспалением с вовлечением паренхиматозных структур (острый диффузный гломерулонефрит), альтеративно-продуктивными процессами в сосудах сердца, печени и почек. При этом выявлено системное повреждение стромы и сосудов внутренних органов (сердца, печени, почек), в строме — фибриноидное набухание, очаговый фибриноидный некроз, угнетение синтеза коллагена III типа, набухание коллагена I типа; в сосудах — очаговое усиление образования коллагена IV типа в базальных мембранах, очаговое разрушение базальных мембран, пролиферация эндотелиоцитов с их очаговой десквамацией, усиление экспрессии эндотелина. Кроме того, отмечалась внутрисосудистая фиксация CD18 нейтрофильных гранулоцитов к поверхности.

При протейном сепсисе в периферических органах иммунной системы (селезенка и лимфатических узлы) выявлена резкая гиперплазия как Т-, так и В-зон на фоне выраженной макрофагальной реакции, усиленной плазматизации и значительной активации провоспалительных интерлейкинов. Подобная законо-

мерность со стороны местной иммунной реакции выявлена и в интерстиции сердца, почек и печени, где по сравнению с локальной инфекцией выражена макрофагальная реакция, усилена плазматизация и активизирована цитокиновая провоспалительная система.

Выводы

1. При протейном сепсисе происходит системное повреждение стромы и сосудов внутренних органов (сердца, печени, почек). В строме выявлено фибриноидное набухание, очаговый фибриноидный некроз, угнетение синтеза коллагена III типа, набухание коллагена I типа, в сосудах — очаговое усиление образования коллагена IV типа в базальных мембранах, очаговое разрушение базальных

мембран, пролиферация эндотелиоцитов с их очаговой десквамацией, усиление экспрессии эндотелина. Кроме того, отмечалась внутрисосудистая фиксация CD18 нейтрофильных гранулоцитов к поверхности.

2. При протейном сепсисе в периферических органах иммунной системы (селезенка и лимфатические узлы) выявлена резкая гиперплазия как Т-, так и В-зон на фоне выраженной макрофагальной реакции, усиленной плазматизации и значительной активации провоспалительных интерлейкинов.

3. При протейном сепсисе в воспалительной инфильтрации стромы сердца, печени и почек выражена макрофагальная реакция, усилена плазматизация и активизирована цитокиновая провоспалительная система.

Список литературы

1. Адарченко А.А. Популяционная изменчивость условно-патогенных микроорганизмов возбудителей внутрибольничных инфекций и ее прикладное значение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1990. 35 с.
2. Внутрибольничные инфекции; Пер. с англ.; Под ред. Р.П. Венцел. М.: Медицина, 1990. 656 с.
3. Габидулин З.Г., Хамзин Р.В. Роль бактерий рода *Proteus* в инфекционной патологии человека. Тр. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы хирургии». Уфа, 1994: 102–104.
4. Горшевицова Э.В. Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. Клин. антибиотикотерапия 1999; 1 (1): 41–43.
5. Emmerson M. Surveillance strategies for nosocomial infections. Cur. Opin. Infect. Dis. 1995; 8: 272–274.
6. Наржигов С.Р., Имшеницкая В.Ф. Послеоперационные гнойные осложнения при интракраниальных вмешательствах. Вопр. нейрохирургии 1996; 2: 28–30.
7. Крутиков М.Г., Алексеев А.А., Еропкина А.Г. Госпитальная инфекция в ожоговом стационаре. Клин. фармакология и терапия 1998; 7, 2: 7–13.
8. Кузнецов А.А. Современные аспекты диагностики хирургического сепсиса. Зб. праць наук.-практ. конф. «Сепсис, патогенез, діагностика та терапія». Харків, 2004: 130–132.
9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. Council Treatu. Series 1987; 123. 52 p.
10. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu. Cs. patol. 1979; 15, 4: 215–220.
11. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. М., 1999. 505 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
13. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учеб. пособие. К.: Вища школа, 1991. 271 с.

ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОТЕЙНОГО СЕПСИСУ

А.Я. Циганенко, А.Ф. Яковцова, І.В. Сорокіна, О.В. Наумова, М.М. Мішина

Досліджено імуноморфологічні зміни внутрішніх органів експериментальних тварин з протейним сепсисом. Наведені дані свідчать про розвиток тяжкого септичного стану, що підтверджується виразними дистрофічними та дегенеративними пошкодженнями стромы й паренхіми, розповсюдженням інтерстиціального запалення з втягненням паренхіматозних структур, альтеративно-продуктивними процесами в судинах серця, печінки й нирок. Виявлено вогнища дифузних запальних інфільтратів, в яких переважають сегментоядерні лейкоцити (CD18), плазмоцити з імуноглобулінами М, G, макрофаги (ED1), колонії бактерій, а також клітини-продуценти ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП.

Ключові слова: протейний сепсис, імуноморфологічні особливості, експеримент.

THE IMMUNOMORPHOLOGIC PECULIARITIES IN EXPERIMENTAL PROTEUS SEPSIS

A.Ya. Tsyganenko, A.F. Yakovtsova, I.V. Sorokina, O.V. Naumova, M.M. Mishina

The immunomorphologic changes in inner organs of experimental animals with proteus sepsis was studied. The received data testify about development of heavy sepsis condition, that proves to be true expressed dystrophic and degenerative changes in the stroma and parenhima, widespread interstitial inflammation with involving parenhim's of structures, alternatnative-productive processes in vessels of heart, liver and kidneys.

Key words: proteus sepsis, immunomorphologic features, experiment.

ВЛИЯНИЕ ВИБРОАКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕАКЦИЮ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Л.Д. Тондий, Н.А. Клименко, К.В. Масло, С.В. Татарко**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Харьковский государственный медицинский университет*

На модели острого асептического воспаления мягких тканей бедра, вызванного карагиненом, у крыс показано, что виброакустическое воздействие вызывает усиленную дегрануляцию тучных клеток еще до воспаления и во время него, менее выраженное снижение и более раннее восстановление их количества, т. е. стимулирует секрецию и синтез биологически активных веществ тучных клеток.

Ключевые слова: воспаление, тучные клетки, виброакустическое влияние.

На основании исследования клеточной динамики очага острого воспаления нами показано, что виброакустическое воздействие (ВАВ) оказывает противовоспалительное влияние. Оно заметно угнетает нейтрофильную реакцию и стимулирует макрофагально-фибробластическую [1], т. е. усиливает защитно-приспособительную функцию воспаления [2].

ВАВ, видимо, во многом осуществляется путем активации клеток и жидких сред и усиленного высвобождения биологически активных веществ-медиаторов. Одним из основных источников медиаторов и начальных клеток-эффекторов воспаления являются тучные клетки (ТК). Как медиаторам начальной фазы воспаления продуктам ТК принадлежит существенная роль в реализации всего медиаторного каскада, являющегося, как известно, основным звеном патогенеза воспаления, обеспечивающим взаимодействие множества клеток-эффекторов, смену клеточных фаз очага, переход от развертывания реакции к ее стиханию [3–5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ВАВ на реакцию ТК при воспалении.

Материал и методы. Опыты выполнены на 72 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Все болезненные и стрессовые процедуры выполняли под эфирным наркозом. Острое асептическое воспаление мягких тканей бедра вызывали введением 5 мг λ -карагинена в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [6]. Животных забивали декапитацией в разные сроки воспаления. Морфофункциональное состояние ТК оценивали в гистологических препаратах при окрашивании толуидиновым синим [17]. Подсчитывали количество ТК в 100 полях зрения микроскопа при увеличении в 400 раз, из них — количество дегранулированных. ВАВ осуществляли аппаратом «Витафон» ежедневно при экспозиции

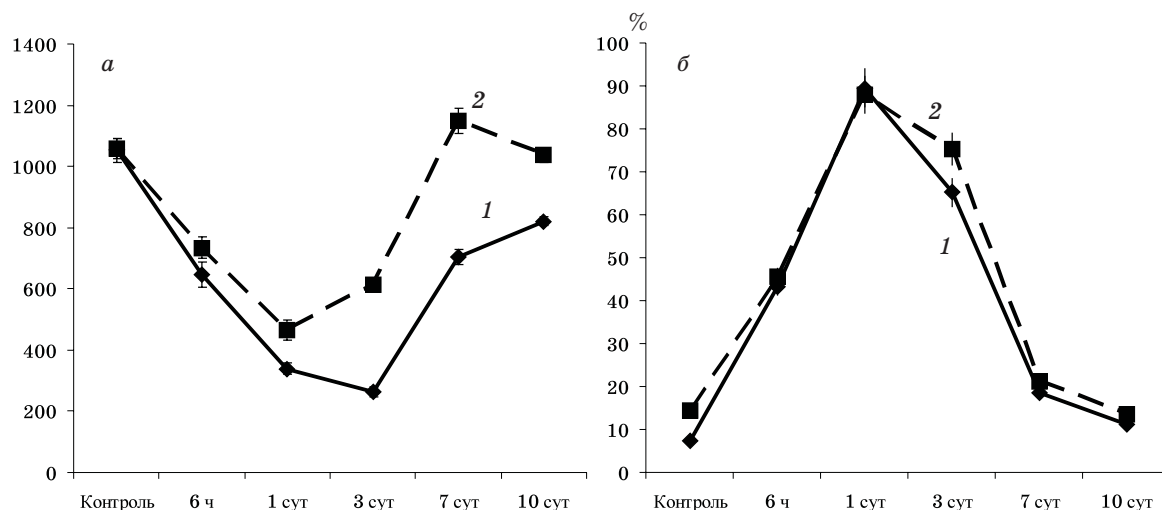
15 мин в четвертом диапазоне с частотой 1000–18 000 Гц и амплитудой микровибрации мембран 6,0–12,3 мкм [8].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее чем 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Как и следовало ожидать, при обычном течении воспаления количество ТК было снижено во все сроки исследования, максимально — на 3-и сутки, с последующим заметным его восстановлением, но к 10-м суткам оно еще было меньше исходного (рисунок, *а*). Дегрануляция же ТК также была усилена во все сроки исследования. Наибольшей она была на 1-е сутки с дальнейшим заметным ее снижением и на 10-е сутки еще оставалась больше исходной (рисунок, *б*).

При воспалении на фоне ВАВ количество ТК на 1-е и 3-и сутки снижалось значительно меньше, чем при естественном его течении, и восстанавливалось раньше, так что не отличалось от контроля и было больше, чем при обычном течении воспаления, на 7-е и 10-е сутки (рисунок, *а*). Следует отметить, что уже при действии самого ВАВ, т. е. до вызывания воспаления, дегрануляция ТК была в 2 раза выше, чем у интактных животных. В динамике воспаления она была сопоставима с таковой при обычном течении воспаления на 6-й час и 1-е сутки, выражена больше на 3-и сутки и не отличалась на 7-е и 10-е сутки, а от исходной — на 10-е (рисунок, *б*).

Таким образом, ВАВ вызывает усиленную дегрануляцию ТК еще до воспаления и во время него, менее выраженное снижение и более раннее восстановление количества ТК, т. е. стимулирует секрецию и синтез биологически активных веществ ТК.



Количество тучных клеток мягких тканей бедра крыс в 100 полях зрения микроскопа при $\times 400$ (а) и их дегрануляция (б) в динамике карагиненового остроо асептического воспаления при естественном его развитии (1) и на фоне виброакустического воздействия (2)

Как известно, ТК играют дуалистическую роль в патогенезе воспаления, вызывая наряду с провоспалительными сосудисто-экссудативными эффектами противовоспалительные клеточные. Тучноклеточные продукты, особенно гистамин и серотонин, являются одними из основных медиаторов немедленной фазы повышения проницаемости сосудов очага воспаления [9, 10]. Через лейкоциты ТК принимают участие в регуляции проницаемости сосудов в замедленной фазе ее повышения [3, 11]. Установлено модулирующее влияние ТК на инфильтративные и репаративные явления при воспалении. ТК угнетают нейтрофилы и стимулируют моноциты и фибробласты, и в механизмах этого влияния главным образом

имеют значение гистамин, а также серотонин и гепарин; при этом гистамин действует на нейтрофилы в основном через H_2 -рецепторы, на моноциты — через H_1 -рецепторы, на фибробласты — через H_1 - и H_2 -рецепторы [12–16]. Кроме того, лейкоциты оказывают на ТК регулирующее влияние, в механизмах которого важную роль играют лизосомальные ферменты, активные формы кислорода, циклооксигеназные и липоксигеназные эйкозаноиды [6, 17–19]. ТК и лейкоциты взаимодействуют в регуляции воспалительных явлений [11].

Таким образом, обнаруженные ранее изменения клеточной динамики очага воспаления при ВАВ во многом могут быть связаны с изменениями синтеза и секреции медиаторов ТК.

Список литературы

1. Тондий Л.Д., Клименко Н.А., Масло К.В., Татарко С.В. Влияние виброакустического воздействия на течение остроо воспаления. Применение лазеров в биологии и медицине: Мат. юбил. XX Междунар. науч.-практ. конф., Ялта, 8–11 окт. 2003 г. Ялта 2003: 105.
2. Клименко Н.А. О единстве повреждения и защиты в воспалении. *Врач. практика* 1998; 6: 4–8.
3. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 276 с.
4. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
5. Чернух А.М. Воспаление. М.: Медицина, 1979. 447 с.
6. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1993; 116, 9: 249–253.
7. Mota I., da Silva W.D. The anti-anaphylactic and histamine-releasing properties of the antihistamines: Their effect on the mast cells. *Brit. J. Pharmacol.* 1960; 15, 3: 396–404.
8. Виброакустика в медицине: Мат. I Всерос. науч.-практ. конф. СПб.: Вита Нова, 2000. 160 с.
9. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагіненового гострого асептичного запалення. *Фізіол. журн.* 1997; 43, 1–2: 83–88.
10. Клименко М.О., Татарко С.В. Тучні клітини у вогнищі гострого інфекційного запалення. *Фізіол. журн.* 1992; 38, 1: 64–68.
11. Клименко Н.А. Взаимодействие тучных клеток с лейкоцитами в повышении проницаемости сосудов очага воспаления. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1992; 113, 1: 28–31.
12. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Абрамова Е.В. и др. Роль тучных клеток в реакциях системы крови при воспалении. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1991; 112, 9: 305–307.
13. Клименко Н.А., Пышинов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1993; 115, 1: 29–30.

14. Клименко М.О., Пишинов Г.Ю. Роль тучных клеток в инфильтративных явищах при запаленні. Фізіол. журн. 1997; 43, 3-4: 33-39.
15. Клименко Н.А., Татарко С.В. Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1995; 119, 3: 262-265.
16. Клименко Н.А., Татарко С.В. Механизмы стимулирующего влияния тканевых базофилов на репаративные процессы при воспалении. Морфология 1997; 111, 2: 69-72.
17. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. I. Роль лизосомальных протеиназ. Эксперим. і кліні. медицина 2001; 1: 6-10.
18. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. II. Роль активных форм кислорода. Эксперим. і кліні. медицина 2001; 4: 11-14.
19. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. III. Роль эйкозаноидов. Эксперим. і кліні. медицина 2002; 2: 11-18.

ВПЛИВ ВІБРОАКУСТИЧНОЇ ДІЇ НА РЕАКЦІЮ ТУЧНИХ КЛІТИН ПРИ ЗАПАЛЕННІ

Л.Д. Тондій, М.О. Клименко, К.В. Масло, С.В. Татарко

На моделі гострого асептичного запалення м'яких тканин стегна, викликаного карагіненом, у щурів показано, що віброакустичний вплив викликає посилену дегрануляцію тучних клітин ще до запалення і під час нього, менш виражене зниження та більш раннє відновлення їх кількості, тобто стимулює секрецію і синтез біологічно активних речовин тучних клітин.

Ключові слова: запалення, тучні клітини, віброакустичний вплив.

INFLUENCE OF VIBROACUSTIC ACTION ON REACTION OF MAST CELLS DURING INFLAMMATION

L.D. Tondij, N.A. Klimenko, K.V. Maslo, S.V. Tatarko

On the model of carrageenan-induced acute aseptic inflammation in the femur soft tissues in rats it was shown that vibroacoustic influence causes increased mast cells degranulation before and during inflammation and lesser decrease and earlier restoration of their number, that is stimulate secretion and synthesis of mast cells biologically active substances.

Key words: inflammation, mast cells, vibroacoustic influence.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Т.В. Горбач

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены особенности углеводного обмена у крыс при экспериментальном гломерулонефрите. Показано, что в разгар заболевания (8-е сутки) у крыс развивается базальная гипергликемия, показатели толерантности к глюкозе отличаются от нормы в 42 % случаев, отмечаются гиперсекреторные типы инсулиновых кривых, повышен базальный и глюкозиндуцированный уровень С-пептида. В подостром периоде заболевания (12-е сутки) установлен преимущественно торпидный тип инсулиновых кривых, степень нарушений углеводного обмена снижается. Показано, что в тканях крыс при экспериментальном гломерулонефрите снижена утилизация глюкозы.

Ключевые слова: экспериментальный гломерулонефрит, инсулин, глюкоза, С-пептид.

Интерес к изучению взаимоотношений между деятельностью почек и различными видами метаболизма в последнее время стал неуклонно возрастать. Установлено, что при заболевании почек происходят существенные нарушения в обмене углеводов. Известно, что наряду с фильтрацией и реабсорбцией профильтрованной глюкозы почка не только потребляет ее в процессе обмена, но и способна к значительной продукции глюкозы. В обычных условиях скорости этих процессов равны. На утилизацию глюкозы для выработки энергии в почке идет около 13 % общего потребления ки-

слорода почкой. Глюконеогенез происходит в коре почки, а наибольшая активность гликолиза характерна для ее мозгового вещества [1]. Гомеостатическое значение ведущих биохимических путей превращения глюкозы в почке можно показать на примере метаболизма глюкозы при сдвигах кислотно-щелочного равновесия. При хроническом метаболическом алкалозе потребление почкой глюкозы возрастает в несколько раз по сравнению с хроническим метаболическим ацидозом [2]. Существенно, что окисление глюкозы не зависит от кислотно-щелочного состояния, а увеличение рН спо-

способствует сдвигу реакций в направлении образования молочной кислоты [2]. Почка обладает весьма активной системой образования глюкозы, интенсивность глюконеогенеза при расчете на 1 г массы почки значительно больше, чем в печени. Метаболическая функция почки, связанная с ее участием в углеводном обмене, проявляется в том, что при длительном голодании почки образуют половину общего количества глюкозы, поступающей в кровь [1]. Превращение кислых предшественников (субстратов) в глюкозу, являющуюся нейтральным веществом, одновременно способствует регуляции рН крови. При алкалозе, наоборот, уменьшен глюконеогенез из кислых субстратов. Зависимость скорости и характера глюконеогенеза от величины рН отличает углеводный обмен почки от такового печени.

Изменение скорости образования глюкозы в почке сопряжено с изменением активности ряда ферментов, играющих ключевую роль в глюконеогенезе. Среди них в первую очередь следует назвать фосфоэнолпируваткарбокксилазу, пируваткарбокксилазу, глюкозо-6-фосфатазу и др. Особенно важно, что организм способен к локальному изменению активности ферментов при генерализованных реакциях. Так, при ацидозе увеличивается активность фосфоэнолпируваткарбокксикиназы только в коре почки, в печени активность такого же фермента не меняется. В условиях ацидоза в почке возрастает глюконеогенез преимущественно из тех предшественников, которые участвуют в образовании щавелевоуксусной кислоты (оксалацетат).

Важную роль в регуляции скорости глюконеогенеза в почке играют гормоны (паратгормон, глюкагон) и медиаторы, увеличивающие образование цАМФ в клетках канальцев [3]. Циклический АМФ способствует усилению процессов превращения в митохондриях ряда субстратов (глутамин, сукцинат, лактат и др.) в глюкозу. Важное значение в регуляции имеет содержание ионизированного кальция, который участвует в увеличении митохондриального транспорта субстратов, обеспечивающих образование глюкозы.

Почка является основным органом окислительного катаболизма инозитола. В ней миоинозитол окисляется в ксилулозу и затем через ряд стадий — в глюкозу. Синтез глюкуроновой кислоты важен для образования кислых мукополисахаридов. Их много в интерстиции внутреннего мозгового вещества почки, что существенно для процесса осмотического разведения и концентрирования мочи [2].

Учитывая важную роль почки в углеводном обмене, представляется интересным изучение особенностей углеводного обмена при гломерулонефрите.

Известно, что одним из часто возникающих гомеостатических нарушений при заболеваниях почек является патология углеводного обмена [2]. Как показали исследования, у большинства больных с нарушенной функциональной способностью почек снижается толерантность к глюкозе [4]. Частота этого снижения у больных с заболеваниями почек, по данным разных исследователей, колеблется от 54 до 100 %, что послужило основанием для введения термина «уремический-азотемический псевдодиабет». При изучении секреции иммунореактивного инсулина установлено, что развитие хронической почечной недостаточности сопровождается базальной и реактивной гиперинсулинемией и одновременно снижением толерантности к глюкозе [5]. Известно, что почки наряду с печенью принимают активное участие в процессах катаболизма инсулина [3]. В исследованиях [5, 6] установлено, что при гломерулонефрите увеличивается полупериод жизни инсулина. Это нарушение трактуется как следствие недостаточного разрушения инсулина тканью пораженной почки. Подтверждением этому служат данные о том, что уремическая сыворотка тормозит инсулиноразрушающую способность почечных энзимов [6].

У животных при экспериментальном гломерулонефрите особенности секреции инсулина не изучались, нет также данных о содержании С-пептида. В то же время известно, что продукт превращения проинсулина в инсулин (С-пептид) деградирует главным образом в почках.

Целью нашего исследования было изучение уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в крови в динамике экспериментального гломерулонефрита (натощак и через 60–120 мин после углеводной нагрузки), а также особенностей утилизации глюкозы в печени и эритроцитах.

Материал и методы. Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самцах популяции Вистар массой 150–180 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Моделирование экспериментального гломерулонефрита производилось путем введения нефротоксической сыворотки в дозе 1,5 мл/100 г с титром антипочечных антител в реакции пассивной гемагглютинации 1:2560 [7]. Исследования проводились на 8-е (разгар заболевания) и 12-е сутки (подострая стадия) с момента введения нефротоксической сыворотки. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом с помощью наборов реактивов фирмы LaChema (Чехия). Содержание инсулина определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов Insulin ELISA (USA, Webster, Texas), а С-пептида — радиоиммунологическим методом с по-

мощью наборов реактивов фирмы Hoechst. Инсулиновые кривые классифицировали как нормальные, гиперсекреторные и торпидные [8]. Аналогичный принцип использовали при оценке кривых динамики уровня С-пептида. Эритроциты отделяли от плазмы по общепринятой методике (дифференциальное центрифугирование 10 мин при 50 c^{-1}). Выделенные эритроциты суспендировали в буферной среде без глюкозы [9]. Суспензию эритроцитов (гематокрит — 50 %; рН=7,4; $t=37^\circ\text{C}$) инкубировали в течение 1 ч, непрерывно помешивая, после добавления в среду глюкозы до конечной концентрации 5 мМ. Скорость гликолиза определяли по снижению концентрации глюкозы и увеличению лактата за время инкубации и выражали в миллимолях глюкозы или лактата на 1 л клеток в 1 ч. Часть той же суспензии, но без добавления глюкозы, инкубировали в тех же условиях в течение 1 ч. Во всех опытах до и после инкубации отбирали пробы суспензии для определения в эритроцитах концентрации глюкозы глюкозооксидазным методом, лактата [10], АТФ [11] и 2,3-дифосфоглицерата — ферментативным методом с использованием наборов реактивов фирмы Sigma (США). Кроме того, определяли фосфофруктокиназную активность эритроцитов [12].

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты исследования, в разгар заболевания для крыс характерна базальная гипергликемия (табл. 1), снижающаяся в период подострого течения заболевания. Показатели теста на толерантность к глюкозе в разгар заболевания отличались от нормы в 42 % случаев, наиболее часто отмечался сомнительный характер кривых (30 %), у 17 % животных отмечался диабетический тип сахарной кривой. Показатели теста на толерантность к глюкозе в подостром периоде заболевания практически не отличались от контроля (табл. 1). Реакция инсулярного аппарата в ответ на углеводную нагрузку изменялась при развитии гломерулонефрита. У всех животных в разгар заболевания отмечен гиперсекреторный тип инсулиновых кривых. В подостром периоде заболева-

ния установлен преимущественно торпидный тип секреции инсулина (70 % животных), однако в 30 % случаев отмечен гиперсекреторный тип инсулиновых кривых. Анализ динамики содержания инсулина у животных в разгар заболевания при проведении теста на толерантность к глюкозе показал, что концентрация инсулина после приема глюкозы значительно выше, чем в контрольной группе, медленнее снижается в последующем (продолжительная гиперинсулинемия).

По-видимому, снижение клубочковой фильтрации в разгар заболевания вызывает увеличение периода циркуляции инсулина, что при сохраненной тканевой чувствительности может привести к гипогликемическому состоянию. Однако при гломерулонефрите авторы [5, 6] отметили снижение периферической чувствительности к инсулину при изменении рецепторных отношений гормон-ткань. Это приводит к одновременному увеличению уровня инсулина и сахара в крови. Подобное состояние может быть обусловлено также активизацией контринсулярных гормонов при гломерулонефрите.

У всех животных установлены значительные изменения как базального, так и глюкозоиндуцированного уровня С-пептида (табл. 2). Максимальный уровень С-пептида в ответ на углеводную нагрузку у животных в разгар заболевания в 3,2 раза превышал таковой у животных контрольной группы и в 1,6 раза — у животных в период ремиссии. Высокая концентрация С-пептида у животных обеих экспериментальных групп отмечалась и на 60-й, и 120-й минуте. Кривая постнагрузочной концентрации С-пептида у экспериментальных животных носила платообразный характер, и высота ее увеличивалась по мере снижения функции почек.

В литературе активно обсуждается вопрос, касающийся причины снижения толерантности к глюкозе при гломерулонефрите. Существует мнение, что метаболический ацидоз уменьшает толерантность к глюкозе и может препятствовать действию инсулина [5]. У

Таблица 1. Содержание глюкозы и инсулина в крови крыс при экспериментальном гломерулонефрите во время теста на толерантность к глюкозе ($M \pm t$)

| Срок исследования | Глюкоза в крови, ммоль/л | | | Инсулин в крови, мкЕд/мл | | |
|-------------------|--------------------------|----------------------|---------------|--------------------------|----------------|---------------|
| | натощак | после приема глюкозы | | базальный уровень | после нагрузки | |
| | | через 60 мин | через 120 мин | | через 60 мин | через 120 мин |
| Контроль | 2,32±0,18 | 3,13±0,21 | 2,18±0,11 | 18,42±1,00 | 49,21±2,11 | 24,36±1,11 |
| 8-е сутки | 3,18±0,12* | 4,07±0,15* | 3,49±0,22* | 62,63±3,11* | 148,61±11,21* | 91,11±6,13* |
| 12-е сутки | 3,16±0,11* | 4,29±0,13* | 3,09±0,18* | 54,71±2,38* | 142,71±12,11* | 100,61±9,23* |

Примечания: Здесь и в табл. 2–4

1. * $p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной группы.

2. $n=30$.

Таблица 2. Содержание С-пептида в крови крыс при гломерулонефрите во время теста на толерантность к глюкозе ($M \pm t$)

| Срок исследования | С-пептид, нг/мл | | | Индекс С-пептид/инсулин | | |
|-------------------|-------------------|----------------------|---------------|-------------------------|----------------------|---------------|
| | базальный уровень | после приема глюкозы | | базальный уровень | после приема глюкозы | |
| | | через 60 мин | через 120 мин | | через 60 мин | через 120 мин |
| Контроль | 0,35±0,33 | 1,18±0,08 | 0,79±0,05 | 0,93±0,08 | 1,10±0,20 | 1,25±0,18 |
| 8-е сутки | 2,70±0,30* | 5,17±0,37* | 6,43±0,45* | 6,04±0,40* | 3,88±0,36* | 5,42±0,38* |
| 12-е сутки | 1,06±0,11* | 3,34±0,38* | 2,74±0,37* | 1,68±0,18* | 1,51±0,12 | 1,90±0,19* |

крыс с экспериментально индуцированным ацидозом (с помощью хлорида аммония) обнаружено угнетение гликолиза на уровне фосфофруктокиназы. Отмечено уменьшение толерантности к глюкозе при внутривенном введении препаратов кальция больным с хронической почечной недостаточностью при гипокальциемии [13]. Авторы установили, что инфузия кальция не влияла на концентрацию инсулина крови в течение теста на толерантность к глюкозе, за исключением базальной точки, в которой инсулинемия снижалась. Коэффициент ассимиляции глюкозы коррелировал с кальциемией. Установлено также, что калиевое истощение влечет за собой снижение толерантности к глюкозе [14]. Это, очевидно, связано как с прямым влиянием калия на метаболические процессы в клетке, так и с его способностью увеличивать продукцию инсулина. Исследования, проведенные *in vitro* на ткани поджелудочной железы, показали, что влияние катионов натрия и калия на секрецию инсулина осуществляется в связи с изменением мембранной проницаемости для кальция [14]. Некоторые исследователи высказывают предположение о том, что снижение утилизации глюкозы при уремии отражает какой-то общий для всех тканей дефект «захвата» глюкозы на клеточном уровне. Повышенное содержание пировиноградной кислоты и нормальное содержание лактата в сыворотке крови больных хроническим гломерулонефритом позволило предположить наличие «метаболического блока» на уровне продукции лактата и ацетилкоэнзима А. Данные физиологических экспериментов показали, что гликемия, по-видимому, в большой степени зависит от интенсивности захвата глюкозы печенью [15]. Для выяснения особенностей метаболизма глюкозы в печени при эксперимен-

тальном гломерулонефрите определяли содержание гликогена и активность ключевых ферментов гликолиза (гексокиназа, фосфофруктокиназа) в печени крыс в разгар заболевания и в период подострого течения (табл. 3).

Установлено, что в разгар заболевания содержание гликогена в печени опытных крыс в 1,5 раза ниже, чем у контрольных животных. В подостром периоде (12-е сутки) содержание гликогена остается сниженным. Можно предположить, что при гломерулонефрите печень либо испытывает «углеводный голод», либо утилизация глюкозы резко увеличена в связи с энергодефицитным состоянием. Известно, что поглощение глюкозы печеночными клетками может осуществляться и без непосредственного участия инсулина [5]. Следовательно, снижение захвата глюкозы печенью связано с угнетением ее утилизации в ткани. Изучена активность ключевых ферментов гликолиза — гексокиназы и фосфофруктокиназы: в гомогенатах тканей печени интактных (контрольная группа) и экспериментальных (разгар, подострый период заболевания) животных. Установлено, что у экспериментальных животных на 8-е и 12-е сутки активность ферментов снижена (в большей степени — фосфофруктокиназы). В гомогенатах сердца и почек экспериментальных животных в разгар заболевания снижена только активность фосфофруктокиназы: в сердце — (0,85±0,04) ммоль/г белка против (2,47±0,11) ммоль/г белка в контрольной группе; в почках — (1,12±0,09) ммоль/г белка против 2,05 ммоль/г белка в контроле. Эти данные дают возможность предположить, что снижение утилизации глюкозы тканями связано с изменением активности фосфофруктокиназы.

Удобной моделью для изучения особенностей протекания гликолиза являются эритроциты, в которых гликолиз — единственный

Таблица 3. Содержание гликогена и активность ключевых ферментов гликолиза в печени крыс при развитии гломерулонефрита ($M \pm t$)

| Срок исследования | Гликоген, мг/г ткани | Гексокиназа, ммоль/г белка | Фосфофруктокиназа, ммоль/г белка |
|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Контроль | 314,58±12,36 | 3,82±0,17 | 1,04±0,11 |
| 8-е сутки | 208,65±10,48* | 2,18±0,19* | 0,75±0,03* |
| 12-е сутки | 237,11±9,47* | 2,45±0,21* | 0,72±0,04* |

путь синтеза АТФ. Изучив энергетический метаболизм в эритроцитах экспериментальных животных, мы установили, что скорость гликолиза и концентрация АТФ и 2,3-дифосфоглицерата достоверно ниже в эритроцитах в разгар заболевания (табл. 4).

та в эритроцитах, установили ее достоверное снижение при гломерулонефрите. Таким образом, одной из причин снижения АТФ в эритроцитах при гломерулонефрите является уменьшение скорости гликолиза из-за снижения активности ключевого фермента.

Таблица 4. Скорость гликолиза и изменение концентраций АТФ и 2,3-дифосфоглицерата у крыс при гломерулонефрите

| Группа животных | Скорость гликолиза, мМ/ч | | Исходная концентрация, мМ | | Изменение концентрации при инкубации в среде без глюкозы, мМ | |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|--|---------------------|
| | потребление глюкозы | образование лактата | АТФ | 2,3-дифосфоглицерат | АТФ | 2,3-дифосфоглицерат |
| Контроль | 0,85±0,06 | 1,70±0,14 | 0,963±0,011 | 4,83±0,08 | 0,402±0,006 | 0,58±0,09 |
| Гломерулонефрит (8-е сутки) | 0,54±0,06* | 1,0±0,12 | 0,678±0,017* | 3,53±0,09* | 0,245±0,019* | 0,41±0,05 |

Уменьшение скорости гликолиза, как известно, вызывает снижение содержания органических фосфатов в эритроцитах, поэтому можно полагать, что одна из причин снижения концентрации АТФ и 2,3-дифосфоглицерата при гломерулонефрите — замедление гликолиза. Другой фактор, определяющий содержание органических фосфатов в эритроцитах, — скорости распада АТФ и 2,3-дифосфоглицерата. Для их определения проводили инкубацию эритроцитов в среде без глюкозы, т. е. без гликолиза. При этом наблюдается снижение органических фосфатов в эритроцитах (табл. 4).

Из полученных данных следует, что снижение концентрации АТФ и 2,3-дифосфоглицерата достоверно выше у животных при гломерулонефрите. Известно, что распад АТФ и 2,3-дифосфоглицерата под действием 2,3-дифосфоглицератфосфатазы приводит к ресинтезу АТФ в пируваткиназной реакции. При этом из 1 моля 2,3-дифосфоглицерата ресинтезируется 1 моль АТФ. Следовательно, скорость потребления АТФ в этих условиях равна сумме скоростей снижения концентрации АТФ и 2,3-дифосфоглицерата, выраженных в миллимолях в 1 ч. В результате расчета величин потребления АТФ установлено, что при гломерулонефрите этот показатель увеличивается с (0,625±0,048) мМ у здоровых животных до (0,874±0,078) мМ при гломерулонефрите. Таким образом, снижение концентрации АТФ в эритроцитах — результат замедления синтеза в процессах гликолиза и активации распада.

Представляет интерес вопрос о причинах снижения скорости гликолиза в эритроцитах при гломерулонефрите, так как именно этот процесс оказывает влияние на их кислородо-транспортную функцию. Одним из ключевых ферментов гликолиза является фосфофруктокиназа. Изучив активность данного фермен-

На фоне снижения уровня основного физиологического лиганда гемоглобина — 2,3-дифосфоглицерата — гемоглобин может образовывать прочные связи с АТФ, выключая последний из гликолиза и еще больше нарушая синтез 2,3-дифосфоглицерата. Следствием развивающегося порочного круга метаболических блоков гемогликолиза является повышение сродства гемоглобина к кислороду и затруднение оксигенации тканей. Регистрируемое у животных при гломерулонефрите снижение концентрации лактата является неблагоприятным фактором, так как затрудняет диссоциацию гемоглобина посредством эффекта Бора.

Уменьшение концентрации АТФ в эритроцитах приводит к снижению скорости образования восстановительных эквивалентов, повышает опасность окислительного разрушения эритроцитов, является причиной снижения деформируемости эритроцитов. Уменьшение способности эритроцитов к деформации повышает вязкость крови, тормозит прохождение эритроцитов по капиллярам и замедляет газообмен в тканях.

Таким образом, при экспериментальном гломерулонефрите имеются нарушения углеводного обмена, связанные с изменением утилизации глюкозы тканями, толерантности к глюкозе, секреции инсулина. Не вызывает сомнения тот факт, что эти изменения приводят к нарушениям энергетического обмена и могут иметь отношение к механизмам прогрессирования заболевания. В последнее время признается ведущая роль липидов в прогрессировании заболеваний почек, однако механизмы возникновения и развития гиперлипидемии пока не выяснены. Можно предположить, что они связаны с особенностями углеводного обмена, так как во многих работах отмечается связь между тяжестью нарушений

углеводного и липидного обменов. Мы считаем, что дальнейшее комплексное изучение динамики показателей липидного, белкового и углеводного обменов при развитии экспериментального гломерулонефрита поможет выявить ведущий фактор в генезе метаболических расстройств, что создаст предпосылки

для разработки эффективных мер профилактики и терапии заболевания. Перспективным, на наш взгляд, является также изучение содержания глюкозы и липидных фракций в моче в динамике развития гломерулонефрита, так как такое исследование поможет разработать методы ранней диагностики патологии.

Список литературы

1. Nahas A.M.E. Mechanisms of experimental and clinical renal scarring. Oxford Textbook of Clinical Nephrology; Ed. by Davison, Cameron, Grunfeld et al. 1998; 3: 1749–1776.
2. Нефрология; Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. 687 с.
3. Seldin D.W., Giebish G. The Kidney Physiology and pathology. N. Y.: Raven Press, 1992: 30039–30061.
4. Anderson S.H., Kennefick T.M., Brenner B.M. Renal and systemic manifestation of glomerular disease. The Kidney 1996; 4: 1981–2010.
5. Roth D.A., Meade R.C., Barboriac J.T. Glucose, insuline and free fatty acids in uremia. Diabets 1973; 22, 2: 111–114.
6. Mac R.H.K., De Fronzo R.A. Glucose and insuline metabolism in uremia. Nephron. 1992; 61, 3: 377–382.
7. Саркисов Д.С., Ремезов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.: Медицина, 1960. 780 с.
8. Славнов В.Н. Радиоизотопные и радиоиммунные исследования функции эндокринных желез. К.: Здоров'я, 1978. 150 с.
9. Латуллаханов Ф.И., Витвицкий В.М., Жаботинский А.М. Влияние гликолиза на метаболизм аденилатов в эритроцитах человека. Биохимия 1984; 49, 1: 104–110.
10. Биохимические методы исследования в клинике; Под ред. А.А. Покровского. М.: Медицина, 1969: 324–326.
11. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках Silufol. Лаб. дело 1980; 12: 735–738.
12. Крюцова Л.В. Физико-химические и цитометрические методы исследования эритроцитов. Барнаул: Алт. книж. изд-во, 1976. 112 с.
13. Karamanos B.G., Chisacopoulos L.D. Abnormal oral glucose tolerance test in uremic patients and its relation to immunoreactive insuline. Diabets 1995; 24, 2: 437.
14. Henquin J.C., Lambert A.E. Cationic environment and dynamics of insuline secretion. 2. Effect of a high concentration of potassium. Diabets 1994; 23, 12: 933–942.
15. Cahil G.F., Renold A.E. Blood glucose and the liver. Amer. J. Med. 1999; 26, 2: 264–282.

ДИНАМИКА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

Т.В. Горбач

Вивчено особливості вуглеводного обміну у щурів при експериментальному гломерулонефриті. Показано, що на 8-му добу (розпал захворювання) у щурів розвивається базальна гіперглікемія, показники толерантності до глюкози відрізняються від норми у 42 % випадків, відмічаються гіперсекреторні типи інсулінових кривих, підвищено базальний та глюкозіндукований рівень С-пептиду. У підгострому періоді захворювання встановлено переважно торпідні типи інсулінових кривих, порушення вуглеводного обміну зменшуються. Доведено, що у тканинах щурів при експериментальному гломерулонефриті утилізація глюкози знижена.

Ключові слова: експериментальний гломерулонефрит, інсулін, глюкоза, С-пептид.

DYNAMICS OF CARBOHYDRATE'S METABOLISM INDEXES AT EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS

T.V. Gorbach

The peculiarities of the carbohydrate's metabolism at rats with experimental glomerulonephritis was investigated. Results of research have shown that at the acute stage of the disease (8th day) of rats had basal hyperglycemia, the glucose-tolerance indexes was pathological at 42 % of animals, all rats had hypersecretion type of the insuline curves, and the concentration of the basal and glucose-stimulated C-peptide was increased. At the subacute stage of disease the disturbances of the carbohydrates metabolism were deminished. It was shown, that utilization of glucose in the rat's tissues during experimental glomerulonephritis was deminished.

Key words: experimental glomerulonephritis, insuline, glucose, C-peptide.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА УРОВНЯ РЕЗЕКЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ПО СОСТОЯНИЮ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Е.Б. Чемоданов, И.Д. Сапегин

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь*

В экспериментах на бодрствующих кроликах установлено, что острая кишечная непроходимость, моделируемая путем наложения лигатуры на тонкую кишку, вызывает фазовые изменения локального кровотока и реактивности сосудов, которые завершаются снижением изучаемых показателей, а также прогрессирующее падение напряжения кислорода в тканях. Степень отрицательных сдвигов изучаемых величин обратно пропорциональна расстоянию от места перевязки кишки. Для каждого расстояния от места перевязки выделены два временных интервала — абсолютно безопасный для операции (кровоток не ниже контрольного уровня, реактивность приближается к максимальному значению) и критический, после которого оперировать на этом уровне совершенно недопустимо (прогрессирующее падение кровотока ниже контрольного уровня и прекращение дальнейшего угнетения реактивности, т. е. ее истощение). По мере удаления от места перевязки растет безопасный временной интервал и уменьшается разница между безопасным и критическим временем. Показана целесообразность интраоперационного определения локального кровотока и реактивности в стенке кишки для определения безопасного уровня резекции.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, кровоток, реактивность сосудов, напряжение кислорода в тканях, критерии уровня резекции.

Основными задачами лечения пациентов с острой непроходимостью кишечника являются выбор правильной хирургической тактики, которая включает в себя достоверную оценку жизнеспособности кишки и определения оптимальных границ ее резекции [1]. При всей сложности и многообразии патологических механизмов синдрома острой кишечной непроходимости различной этиологии общим ключевым звеном, определяющим глубину и обратимость поражения, являются микроциркуляторные нарушения в стенке кишечника, которые носят односторонний характер и зависят от сроков ишемии и степени сдавления сосудов [2]. Однако не разработаны научно-обоснованные критерии выбора уровня резекции кишечника при данном заболевании, основанные на достоверной оценке кровообращения в стенке кишки. В то же время достаточно четко определены взаимосвязи между кровообращением и функциональным состоянием ткани мозга, что позволило использовать для оценки ее жизнеспособности интраоперационное исследование локального мозгового кровотока и реактивности сосудов [3].

В связи с этим целью нашего исследования явилось экспериментальное обоснование целесообразности применения интраоперационных методов изучения кровообращения в стенке кишечника и выработка на их основе критериев определения безопасных уровней резекции при острой кишечной непроходимости.

Материал и методы. Опыты проведены на бодрствующих кроликах, которым под кетаминным наркозом (4 мг/кг внутривенно) в стенку кишечника вживлялись электродные блоки нашей конструкции, состоящие из трех игольчатых платиновых электродов (рис. 1). Применение игольчатых, а не пластинчатых электродов обусловлено тем, что серозная оболочка кишечника в отличие от стенки сосуда является непроницаемой для ионов водорода [4].

Электрод представляет собой отрезок платиновой проволоки (1) диаметром 0,3 мм, место спаивания которого (2) с медным многожильным отводящим проводом во фторопластовой изоляции (3) помещено в отрезок полиолефиновой трубки и герметизировано винипластом. Каждый отводящий провод (4) имеет на конце независимый разъем (5). Основой электродного

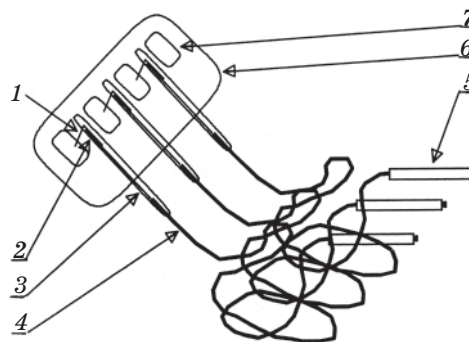


Рис. 1. Конструкция электродов

блока является отмытый от эмульсии кусок фотопленки (6), перфорационные отверстия которого (7) служат для проведения лигатур при пришивании к стенке кишки. Конец платинового электрода (1), выведенный через боковое отверстие в полиолефиновой трубке (3), проводят через подготовленное отверстие в корпусе электродного блока (6) на сторону, прилежащую к кишке, а полиолефиновую трубку приклеивают к корпусу электродного блока. После полного высыхания клея конец платиновой проволоки подрезают до длины выступающей части в 1 мм. В результате рабочей поверхностью электрода является только неизолированный торец платиновой проволоки, для погружения которого в ткань при операции необходимо предварительно проколоть серозную оболочку. Полученная конструкция электрода обеспечивает регистрацию показателей в объеме ткани, диаметр которого в 9 раз превышает рабочую поверхность электрода. Таким образом изучается локальная гемодинамика. В то же время в связи с хорошо развитым коллатеральным кровообращением изучение регионарных изменений нецелесообразно.

Объемную скорость локального кровотока (КТ) и реактивность сосудов в стенке кишки изучали методом регистрации клиренса водорода [5]. КТ вычисляли по известной формуле [6], полученные данные выражали в $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 100 \text{ г ткани}$. Оценку реактивности сосудов проводили по вазодилаторному и вазоконстрикторному коэффициентам реактивности. Вазодилаторный коэффициент реактивности (KrCO_2) определяли как отношение КТ на фоне ингаляции 7 % смеси углекисло-

го газа с воздухом к исходному значению КТ в данный момент времени. Вазоконстрикторный коэффициент реактивности (KrO_2) получали аналогично с помощью ингаляции чистого кислорода. Напряжение O_2 в тканях (pO_2) регистрировали полярографическим методом [7], а изменения оценивали в процентах к исходным значениям.

Острую обтурационную кишечную непроходимость моделировали путем наложения лигатуры на тонкую кишку в бессосудистой зоне на расстоянии 25–30 см от илеоцекального угла. Лигатуру сразу не завязывали, а ее концы выводили между кожными швами на переднюю брюшную стенку. Электроды фиксировали на расстоянии 5 см от места перевязки в отводящем, а также 5, 10 и 15 см — в приводящем (на графиках — привод. 1, 2 и 3 соответственно) отделах кишечника. После ушивания раны и прекращения действия наркоза регистрировали контрольные показатели. Затем завязывали лигатуры на кишке и регистрировали опытные показатели через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 и 24 ч. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Острая кишечная непроходимость вызывает замедление КТ в отводящем (относительно места перевязки) отделе кишечника с развитием относительной стабилизации снижения показателя к 12 ч наблюдения (рис. 2). В приводящем отделе кишечника изменения КТ носят фазовый характер. Вначале наблюдается ускорение КТ, затем замедление и стабилизация на сниженном уровне. По мере удаления от места перевязки фаза ускорения КТ более выражена и

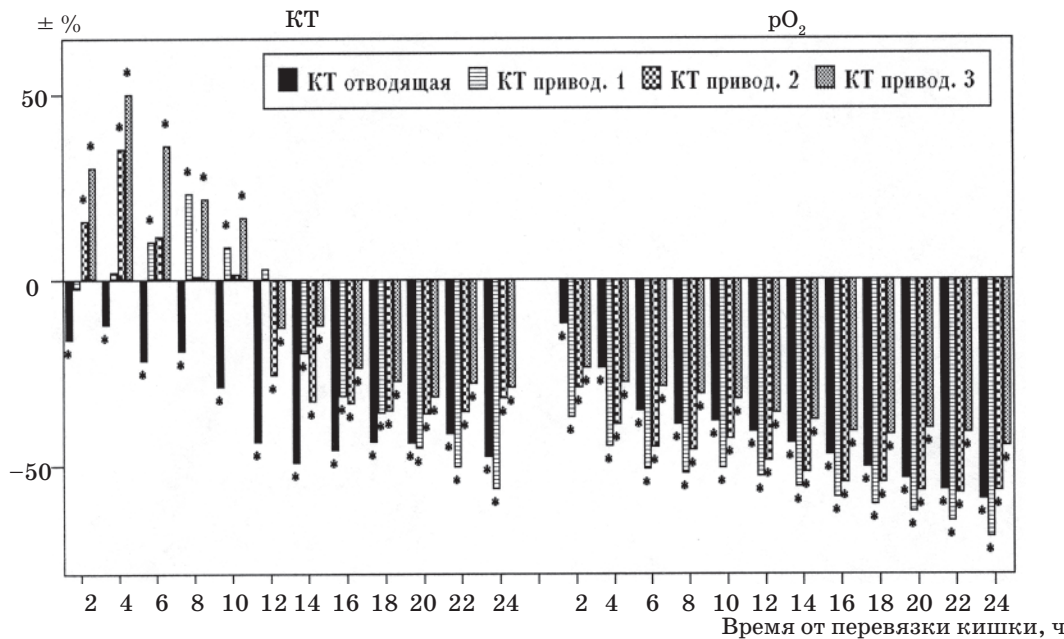


Рис. 2. Динамика КТ и pO_2 в стенке кишечника бодрствующих кроликов при моделировании острой кишечной непроходимости в зависимости от расстояния от места перевязки (* $p < 0,05$)

развивается раньше. В то же время под электродами, расположенными ближе к месту развития непроходимости, замедление КТ достигает больших величин и медленнее стабилизируется, а в 1-м приводящем отделе КТ уменьшается на протяжении всего наблюдения. Во всех исследованных точках наблюдается прогрессирующее падение pO_2 , степень выраженности которого распределяется следующим образом: приводящий-1 > приводящий-2 > отводящий > приводящий-3 (рис. 2).

KpO_2 угнетается значительно больше $KpCO_2$, однако оба показателя испытывают однотипные фазовые изменения, оставаясь при этом ниже контрольного уровня на протяжении всего эксперимента (рис. 3). В первые 8–10 ч отмечается угнетение реактивности, обусловленное, по нашему мнению, ускорением КТ, на фоне которого приспособительные возможности сосудов уменьшаются.

Наблюдаемое через 8–14 ч частичное возвращение реактивности к исходному уровню является, скорее всего, результатом замедления КТ и напряжением механизмов регуляции кровообращения. Последующее угнетение реактив-

ления уровней резекции в зависимости от расстояния от места перевязки и времени обтурации. Для каждого изученного нами расстояния от места перевязки выделены два временных интервала – абсолютно безопасный для операции на этом уровне и критический, после которого проведение операции на данном участке недопустимо. Абсолютно безопасным следует считать временной интервал, при котором кровоток не опускается ниже контрольного уровня, а реактивность находится на вершине 2-й фазы — фазы напряжения. Критическим является момент времени, когда прогрессирующее замедление кровотока сочетается с истощением реактивности, приближающимся к максимальному. По мере удаления от места перевязки растет безопасный временной интервал и уменьшается разница между безопасным и критическим временем.

Кроме того, необходимо выяснить наиболее информативные и подходящие для интраоперационного определения показатели. Учитывая тот факт, что pO_2 в тканях прогрессивно падает, а применяемая нами методика полярографии дает лишь относительные данные и для по-

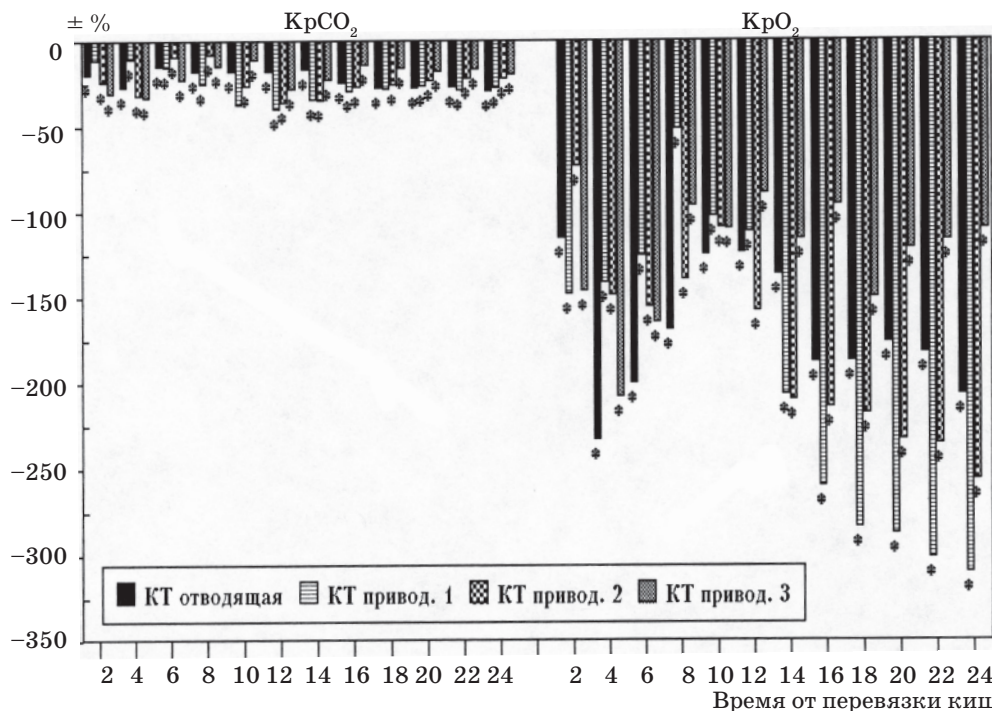


Рис. 3. Динамика $KpCO_2$ и KpO_2 в стенке кишечника бодрствующих кроликов при моделировании острой кишечной непроходимости в зависимости от расстояния от места перевязки (* $p < 0,05$)

ности и ее стабилизация на сниженном уровне вызваны, по всей видимости, истощением энергетических запасов в гладкомышечных клетках, ведущим к потере их сократительной способности в результате гипоксии, а также сдавлением сосудов в результате развития отека.

Важным результатом проведенных исследований является выработка методики опреде-

ления абсолютных показателей требуется достаточно сложная калибровка электродов, этот метод позволяет лишь констатировать динамику гипоксии, но не дает возможности выявить ее критический уровень. Поэтому при выборе указанных интервалов мы использовали показатели локального кровотока и особенно реактивности сосудов, которые определяют после-

довательно в одном эксперименте, в то время как изучение pO_2 требует перевода приборов в другой режим и повторного 20–40-минутного ожидания дрейфа остаточного тока. Так как динамика KpO_2 более значительная и для ее определения требуются всегда имеющиеся в операционных карбоген и кислород, изучение этого показателя наиболее целесообразно, при этом неизбежно будут установлены КТ и KpCO_2 .

Выводы

1. Острая кишечная непроходимость вызывает фазовые изменения локального крово-

тока и реактивности сосудов, которые завершаются снижением всех изученных показателей, а также прогрессирующее падение напряжения кислорода в тканях.

2. Степень отрицательных сдвигов изучаемых величин обратно пропорциональна расстоянию от места перевязки кишки.

3. Наиболее значимыми для определения места операции в зависимости от времени непроходимости являются изученные показатели, такие, как локальный кровоток, вазодилаторная и особенно вазоконстрикторная реактивность.

Список литературы

1. Чернов В.Н., Белик Б.М. Выбор хирургической тактики и методов дезинтоксикации при острой непроходимости кишечника. Хирургия 1999; 5: 45–47.
2. Пучков К.В., Гаусман Б.Л., Селиверстов Д.В. Патогенез нарушений и методы коррекции регионарной гемодинамики при ее ишемии. Хирургия 1997; 7: 64–68.
3. Гайдар Б.В., Семерня В.Н., Вайнштейн Г.Б. О взаимосвязи уровня кровотока и реактивности мозговых сосудов с функциональным состоянием ткани мозга. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1986; 72, 5: 603–611.
4. Скоромный А.Н., Старосек В.Н. Изменение гемодинамики в печени, почках, тонком кишечнике и поджелудочной железе при экспериментальном остром панкреатите. Клин. хирургия 1998; 12: 46–48.
5. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1981; 67, 1: 178–183.
6. Lassen N., Ingvar D.N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. Eurparentia 1961; 17: 42–45.
7. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярнографическое определение кислорода в организме. М.: Медицина, 1975. 231 с.

КРИТЕРІЙ ВИБОРУ РІВНЯ РЕЗЕКЦІЇ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ЗА СТАНОМ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

Є.Б. Чемоданов, І.Д. Сапегін

В експериментах на ненаркотизованих кроликах встановлено, що гостра кишкова непрохідність, яку моделювали шляхом накладення лігатури на тонку кишку, викликає фазові зміни локального кровотоку та реактивності судин, що завершуються зниженням вивчаємих показників, а також прогресуюче падіння напруги кисню у тканинах. Ступінь негативних зрушень величин, що досліджувалися, зворотно пропорційна відстані від місця перев'язки кишки. Для кожної відстані від місця перев'язки виділено два тимчасових інтервали — абсолютно безпечний для операції (кровообіг не нижче контрольного рівня, реактивність наближається до максимального значення) і критичний, після якого оперувати на цьому рівні зовсім неприпустимо (прогресуюче падіння кровообігу нижче контрольного рівня й припинення подальшого пригнічення реактивності, тобто її виснаження). В міру віддалення від місця перев'язки збільшується безпечний часовий інтервал і зменшується різниця між безпечним і критичним часом. Показана доцільність інтраопераційної реєстрації локального кровотоку й реактивності в стінці кишки для визначення безпечного рівня резекції.

Ключові слова: гостра кишкова непрохідність, кровообіг, реактивність судин, напруга кисню в тканинах, критерій рівня резекції.

CRITERIA OF THE CHOICE OF A LEVEL OF RESECTION IN MODELLING SHARP INTESTINAL IMPASSABILITY ON A CONDITION OF MICROCIRCULATION

E.B. Chemodanov, I.D. Sapegin

In experiments on awake rabbits it is established, that the sharp intestinal impassability modeled by imposing ligature on a thin gut, causes phase changes of the local blood flow and reactivity of vessels which are ended with decreasing of all specified parameters, and also progressive dropping of oxygen tension in tissues. The degree of negative shifts of investigated values is inversely proportional to distance from the place of bandaging of a gut. For each distance from the place of bandaging are 2 time intervals — absolutely safe for operation (a bloodstream not below a test objective level, reactance comes nearer to the maximal value) and critical after which to operate at this level is completely inadmissible (progressing falling of a blood-groove below a test objective level and the termination of the further oppression of reactance, its exhaustion). On a measure of removal from a place of bandaging the safe time interval grows and the difference between safe and critical time decreases. The expediency intraoperative definitions of a local blood-groove and reactance in a wall of a gut for definition of the safe level of a resection are shown.

Key words: sharp intestinal impassability, blood flow, reactivity of vessels, oxygen tension in tissues, criterion of resection level.

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗМЕРОВ БОЛЬШОГО ОТВЕРСТИЯ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ТИПОМ ЧЕРЕПА ЧЕЛОВЕКА

О.Ю. Вовк

Луганский государственный медицинский университет

Изучена краниометрическая характеристика большого отверстия в зависимости от морфологического типа черепа. Определены основные показатели большого отверстия у наиболее распространенных морфотипов черепа человека.

Ключевые слова: *большое отверстие, морфотипы черепа, краниометрия.*

Одним из важных разделов современной нейроморфологии является изучение строения, положения, формы и топографоанатомических особенностей краниовертебральной зоны, где находятся важнейшие образования ствола мозга, отверстия с проходящими через них сосудами и нервами. В совокупности возможных путей распространения и роста опухолевых процессов, образования грыжевидных вклинений, сдавлений при отеках и набуханиях головного мозга немаловажную роль играет большое отверстие (БО). Эта зона является наиболее опасной в плане возможных сдавлений жизненно важных центров — дыхательного и сосудодвигательного, приводящих к летальному исходу.

Вопросы детального изучения особенностей строения большого отверстия, по нашему мнению, представляют большой интерес для специалистов для понимания возникновения таких тяжелых осложнений, как аксиальные, стволые и грыжевидные вклинения.

В литературе встречаются противоречивые сведения, касающиеся строения большого отверстия (БО) черепа человека [1–5].

Ю.Н. Задворнов рентгенологически выявил три основных формы БО: овальную (69,3 % случаев), круглую (23,0 % случаев), неправильную (7,7 % случаев) [6].

J. Lang (1983) описал форму БО в виде двух полукругов, овала, ромба, овоида и круга. Чаще всего встречается форма двух полукругов (41,7 % случаев) и овальная форма (23,35 % случаев).

Согласно данным Ю.Н. Вовк [7], длина БО на протяжении плодного периода варьирует от 5 до 21 мм, ширина — от 4 до 17 мм. У плодов форма обычно овальная, края отверстий гладкие, без утолщений. К концу плодного периода БО приобретает отвесно-овальную форму. У детей длина БО увеличивается с 23 до 38 мм, а ширина — с 17 до 32 мм.

У взрослых людей длина БО варьирует от 32 до 48 мм, а ширина — от 26 до 41 мм [7].

Целью данного исследования явилось определение краниометрических показателей БО, а также их зависимость от морфологических типов черепа.

Материал и методы. Исследование проводилось на 32 препаратах черепа человека обоего пола и различного возраста. Препараты для исследования были взяты из музейной коллекции кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ЛГМУ. Измерения были выполнены с соблюдением общепринятых краниометрических методик стандартным набором инструментов (краниоциркуль, штангенциркуль, угломер, измерительная лента и т. д.).

Результаты и их обсуждение. Первоочередной задачей исследования являлось определение морфотипа имеющихся препаратов. В основу исследования положен принцип краниометрических индексов (указателей), а именно: поперечно-продольного; высотного-продольного; высотного-широтного. Согласно упомянутым индексам были получены следующие процентные отношения морфотипов у препаратов обследуемой группы:

| <i>Индекс</i> | <i>Морфотип черепа</i> | <i>%</i> |
|----------------------|------------------------|----------|
| Поперечно-продольный | Долихокраны | 13,3 |
| | Мезокраны | 36,7 |
| | Брахиокраны | 50,0 |
| Высотного-продольный | Хамекраны | 5,0 |
| | Ортокраны | 30,0 |
| | Гипсикраны | 65,0 |
| Высотного-широтный | Тапейнокраны | 45,0 |
| | Метриокраны | 50,0 |
| | Акрокраны | 5,0 |

Оценку морфометрических показателей БО проводили по основным параметрам (длина, ширина). Согласно полученным данным длина БО варьирует от 30 до 43 мм, ширина — от 26 до 37 мм. Для характеристики формы

БО применен индекс, определяемый по формуле

$$\text{Ind. БО} = \frac{\text{ширина БО} \times 100}{\text{длина БО}},$$

значения которого находились в пределах от 69,8 до 94,1. Кроме того, проведены вычисления площади БО и установлено, что она равнялась от 660,2 до 1163,6 мм².

Исходя из полученных данных, необходимо отметить, что выраженных зависимостей между морфотипом черепа человека и базовыми краниометрическими параметрами БО установить не удалось, что связано с небольшим количеством наблюдений. Однако в процессе исследования выявлены некоторые морфологические, индивидуальные особенности БО, а

Краниометрические показатели БО в зависимости от морфотипа черепа

| Морфотип черепа | Длина БО, мм | Ширина БО, мм | Площадь БО, мм ² | Индекс БО |
|-----------------|--------------|---------------|-----------------------------|-----------|
| Долихокраны | 31–39 | 26–34 | 683,1–1045,8 | 70,3–90,3 |
| Мезокраны | 31–43 | 27–34 | 683,1–1074,7 | 69,8–91,4 |
| Брахиокраны | 30–40 | 28–37 | 660,2–1163,6 | 80,6–94,1 |
| Хамекраны | 30–32 | 27–29 | 660,2–683,1 | 90,0–90,6 |
| Ортокраны | 32–38 | 29–33 | 683,1–989,3 | 81,1–91,4 |
| Гипсикраны | 31–40 | 28–37 | 683,1–1163,6 | 80,6–94,1 |
| Тапейнокраны | 30–40 | 28–37 | 660,2–1163,6 | 80,6–93,3 |
| Метриокраны | 31–38 | 27–32 | 683,1–961,6 | 81,6–91,4 |
| Акрокраны | 38–40 | 33–35 | 989,3–1103,9 | 86,8–87,5 |

Нами определены основные краниометрические показатели БО в зависимости от морфологического типа черепа человека, полученные результаты были занесены в таблицу.

также целый ряд пространственных взаимосвязей БО с внутренним основанием черепа, изучению и анализу которых мы планируем посвятить нашу дальнейшую работу.

Список литературы

1. Анисимова Е.А., Сперанский В.С., Зайченко А.А., Алешкина О.Ю., Загоровская Т.М., Музурова Л.В. Изменчивость морфометрических и пространственных характеристик затылочно-позвоночной области. Актуальные вопросы современной неврологии: Мат. конференции. Саратов: Изд-во СГМУ, 1997: 121.
2. Зайченко А.А., Анисимова Е.А., Алешкина О.Ю. Стереотопометрия краниовертебральной области человека. Макро- и микроморфология: Межвуз. сб. науч. работ. Саратов: Изд-во СГМУ, 1999; 4: 73–76.
3. Задворнов Ю.Н. Затылочное отверстие в норме и при патологии костносуставного аппарата краниовертебральной области. Вопросы нейрохирургии 1978; 5: 33–39.
4. Звягин В.Н., Мусаев Ш.М., Самоходская О.В., Иванов Н.В., Аль-Момани Р.Д. Краниометрическая индивидуальность черепа человека. Суд.-мед. экспертиза 1996; 2: 27–30.
5. Naidich T.P., Braffman B., Altman N.R., Birchansky S.B. Аномалии задней черепной ямки и черепно-позвоночного сочленения. Riv. neuroradiol. 2000; 45–61.
6. Задворнов Ю.Н. Варианты формы большого затылочного отверстия и строение его заднего края. Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии 1972; LXIII, 7: 42–49.
7. Вовк Ю.Н. Индивидуальная анатомическая изменчивость задней черепной ямки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харьков, 1991. 36 с.

ВЗАСМОЗВ'ЯЗОК РОЗМІРІВ ВЕЛИКОГО ОТВОРУ З МОРФОЛОГІЧНИМ ТИПОМ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ

О.Ю. Вовк

Вивчена краниометрична характеристика великого отвору в залежності від морфологічного типу черепа. Визначено основні показники великого отвору у найрозповсюджених морфотипів черепа людини.

Ключові слова: великий отвір, морфотипи черепа, краниометрія.

THE FORAMEN MAGNUM SIZES AND THEIR CORRELATION WITH MORPHOLOGICAL TYPE OF A SKULL OF THE HUMAN

O.Yu. Vovk

The craniometry characteristic of the foramen magnum is investigated depending from morphological type of a skull. The basic parameters of the foramen magnum at the most widespread morphotypes of a skull of the human are determined.

Key words: foramen magnum, morphotypes of a skull, craniometry.

ТЕРАПИЯ

ГУМОРАЛЬНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЛИЦ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.Д. Бабаджан

Харьковский государственный медицинский университет

Установлено, что гуморальный эффект различных режимов терапии при умеренной артериальной гипертензии проявляется специфическим влиянием на гомеостаз, что позволяет индивидуализировать терапию. Ингибиторы АПФ эффективно корригируют факторы ремоделирования и гипертрофии миокарда больных артериальной гипертензией с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием левого желудочка. Лечение комбинацией ингибитора АПФ и β -блокатора у больных артериальной гипертензией наиболее эффективно угнетает патогенетические детерминанты концентрической гипертрофии левого желудочка. Комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция у больных артериальной гипертензией эффективно оптимизирует соотношение гуморальных факторов как при концентрической, так и при эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, гуморальные факторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, β -блокаторы.

При артериальной гипертензии (АГ) происходят значительные изменения в сердце, проявляющиеся в гипертрофии (утолщении) миокарда. Полагают, что стимулами к развитию гипертрофии миокарда являются механическое воздействие на стенку сердца высокого АД (повышенный сдвиговый стресс) и влияние ростковых факторов, основным из которых считают ангиотензин II [1].

Частота развития осложнений АГ прямо коррелирует с тяжестью поражения органов-мишеней, поэтому благоприятное влияние препарата на состояние и функцию последних, в том числе и на уменьшение гипертрофии миокарда, замедление ремоделирования стенки сосудов путем нормализации функции эндотелия, помимо эффективного снижения АД, носит приоритетный характер в его выборе [2–4].

В рандомизированных исследованиях не обнаружено значимых преимуществ какого-либо из пяти классов антигипертензивных препаратов: диуретиков, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II — в снижении уровня АД, их способности уменьшать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при сохранении хорошего качества жизни [5].

Исследования В. Dahlof, К. Pennert, L. Hansson (1992), F.T. Tazek, G.A. Antinios, A. MacGregor (1995) показали, что иАПФ более активно, чем другие препараты, вызывают регрессию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ, и объяснили данное свойство их способностью позитивно влиять на пусковые стимулы гипертрофического процесса: механический стресс (высокое АД) и воздействие на миокард основного прессорного гормона — ангиотензина II [5, 6].

У большинства больных АГ не удается стойко нормализовать уровень АД назначением только одного гипотензивного препарата, в частности иАПФ. В связи с этим возникает необходимость в их комбинировании с другими гипотензивными препаратами для повышения эффективности лечения [7].

Целью исследования явилось обоснование дифференцированного использования комбинаций иАПФ с антагонистами кальция и β -адреноблокаторами у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от типа ГЛЖ сердца.

Материал и методы. В исследование включены 95 больных ГБ с умеренной АГ. Группу контроля составили 26 практически здоровых лиц.

Назначению лекарственных препаратов больным с умеренной АГ на амбулаторном этапе предшествовал 7-дневный период плацебо. В первые сутки после поступления в клинику в базальных условиях больным определяли гемодинамические и гуморальные показатели.

В течение первого лечебного периода (7–10 дней монотерапии) больные с умеренной АГ получали один из препаратов: иАПФ — эналаприла малеат (ренитек, энап, эднит) в дозе 20 мг/сут, периндоприл (престариум) в дозе 8 мг/сут, каптоприл (капотен) в дозе 75 мг/сут; антагонист кальция из группы дигидропиридинов — нифедипин (коринфар, адалат, финигидин) в дозе 40 мг/сут, нифедипин-ретард (адалат-ретард, коринфар СР) в дозе 80 мг/сут; β-адреноблокатор — атенолол в дозе 100 мг/сут, метопролол в дозе 150 мг/сут. Рандомизацию пациентов по вариантам лечения проводили методом последовательных номеров.

Полным гипотензивным эффектом считали снижение к концу первого лечебного периода систолического АД ниже 140 мм рт. ст., а диастолического — ниже 90 мм рт. ст. В этих случаях больные продолжали получать монотерапию еще 20 дней. Остальные больные включались во второй лечебный период (3 нед) — период комбинированной терапии. Больные с не-

полным лечебным эффектом в течение первых двух недель терапии в последующие 7–10 дней получали комбинации препаратов: эналаприла малеат (20 мг/сут) и нифедипин (40 мг/сут) или нифедипин-ретард (80 мг/сут); эналаприла малеат (20 мг/сут) и атенолол (100 мг/сут) или метопролол (150 мг/сут).

Исследование показателей центральной гемодинамики проводили методом двухмерной ЭХО-кардиографии на аппарате Aloka SSD-240 (Япония). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли в граммах по формуле

$$\text{ММЛЖ} = \left[\frac{7,0}{[2,4 + (\text{КДР} + 2\text{ТЗСД})]} \times (\text{КДР} + 2\text{ТЗСД})^3 - \frac{7,0}{(2,4 + \text{КДР})} \times \text{КДР}^3 \right] \times 1,5,$$

где КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ; ТЗСД — толщина задней стенки левого желудочка сердца в диастолу. Относительную толщину стенок миокарда левого желудочка (ОТМ) определяли по формуле

$$\text{ОТМ} = \frac{\text{ТМЖП} + \text{ТЗС}}{\text{КДР}},$$

где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки сердца в диастолу [8].

Таблица 1. Соотношения гуморальных и клеточных показателей при различных

| Показатель | Нормальная геометрия ЛЖ (n=10) | | Концентрическое |
|---|--------------------------------|---------------|-----------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения |
| Ренин, нг/(мл·ч) | 1,88±0,61 | 7,93±1,01* | 2,34±0,24 |
| Ангиотензин II, нмоль/л | 31,40±1,54 | 17,10±1,29* | 29,73±0,95 |
| АПФ, ЕД/мл | 57,76±7,80 | 23,50±1,45* | 54,32±4,55 |
| ЭТ-1, пг/мл | 4,99±0,70 | 3,99±0,77 | 5,29±0,42 |
| цАМФ, пмоль/мл | 29,31±2,32 | 35,22±2,32* | 31,23±1,46 |
| цГМФ, пмоль/мл | 11,71±0,87 | 15,55±0,43* | 11,96±0,31 |
| Na ⁺ -K ⁺ -АТФаза, нМ Рн·мг белка/мин | 13,68±0,28 | 14,76±0,12* | 13,25±0,29 |
| ЭДФ, нмоль/л | 64,30±3,40 | 36,04±2,37* | 55,41±1,48 |
| Калликреин, ЕД/мл | 60,72±6,63 | 59,14±7,36 | 65,23±2,72 |
| Брадикинин, нмоль/л | 4,64±0,35 | 8,02±0,61* | 4,56±0,31 |
| Ca ²⁺ -АТФаза, нМ Рн·мг белка/мин | 23,18±0,41 | 24,04±0,30* | 24,42±0,27 |
| Баз. конц. Ca ²⁺ в кл., нМ/л | 117,18±3,27 | 94,50±1,46* | 106,35±2,18 |
| Ст. конц. Ca ²⁺ в кл., нМ/л | 206,22±7,05 | 157,80±2,40* | 198,72±3,77 |
| Прирост Ca ²⁺ в кл., нМ/л | 89,04±4,56 | 63,30±2,03* | 92,57±4,49 |
| ПК-С, пкмоль ³² P/мг белка/мин | 1,52±0,03 | 1,31±0,02* | 1,49±0,02 |
| Химаза, % | 10,72±2,18 | 7,11±1,12 | 11,22±1,34 |
| α ₁ -ИП, г/(л·ч) | 8,83±0,18 | 7,65±0,13* | 9,22±0,19 |
| α ₂ -МГ, г/(л·ч) | 0,64±0,03 | 0,64±0,02 | 0,68±0,02 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 * p<0,05 в сравниваемых группах.

Типы структурно-геометрических изменений ЛЖ определяли по соотношению индекса ММЛЖ и относительной толщины стенок миокарда (ОТМ) по классификации А. Ganau (1992). Конечно-систолический, конечно-диастолический и ударный объемы и ММЛЖ индексировали к поверхности тела [9, 10].

Определение эндотелина 1 (ЭТ-1), циклического аденозин-монофосфата (цАМФ), циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ), химазы, α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), ангиотензина II производили иммуноферментным методом, определение активности протеинкиназы С (ПК-С), ренина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), брадикинина — радиоиммунным методом, показатели рецепторзависимого транспорта кальция исследовали спектрофлуориметрическим методом, активности калликрейна, Ca^{2+} - и Na^+ - K^+ -АТФазы, эндогенного дигиталисоподобного фактора (ЭДФ) — спектрофотометрическим.

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с помощью метода вариационной статистики с вычислением средней величины M , среднеквадратичного отклонения σ средней ошибки средней величины m , значения достоверности p и критерия достоверности t .

Результаты и их обсуждение. Влияние иАПФ на гуморальные показатели у больных умеренной АГ с нормальной геометрией ЛЖ заключалось в появлении значимой положительной их динамики, характеризующейся снижением АПФ-опосредованной активности РАС, что проявилось в достоверном увеличении активности ренина, уменьшении концентрации ангиотензина II и снижении уровня АПФ ($p < 0,05$) (табл. 1). Наблюдалось увеличение концентрации брадикинина в плазме крови ($p < 0,05$). Активность химазы в сыворотке крови имела тенденцию к снижению на фоне достоверного снижения уровня α_1 -ингибитора протеиназ, что свидетельствует об ограничении АПФ-независимого пути превращения ангиотензина.

Динамика гуморальных и мембранных факторов в процессе терапии иАПФ у больных умеренной АГ с концентрическим ремоделированием ЛЖ была в основном сходной с таковой при нормальной структуре ЛЖ. Однако у больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ в динамике терапии в большей степени увеличивался прирост кальция и активность α_2 -МГ. В то же время динамика показателей РАС (активность ренина, ангиотензина II, АПФ), эндотелина, ЭДФ и брадики-

типах ГЛЖ в динамике терапии иАПФ при умеренной АГ

| ремоделирование ЛЖ (n=10) | Концентрическая ГЛЖ (n=11) | | Эксцентрическая ГЛЖ (n=10) | |
|---------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| после лечения | | | | |
| 8,14±0,62* | 1,58±0,26 | 8,23±1,09* | 2,45±0,74 | 9,39±0,56* |
| 18,15±1,06* | 34,67±2,72 | 15,37±0,50* | 27,50±3,18 | 14,95±0,81* |
| 35,46±3,67* | 63,10±2,39 | 31,23±3,54* | 51,95±7,29 | 20,80±3,11 |
| 4,54±0,42 | 7,15±1,70 | 4,68±0,36 | 3,37±0,13 | 3,85±0,93 |
| 38,12±1,27* | 32,87±1,82 | 40,37±3,29 | 27,82±0,25 | 31,10±1,04* |
| 14,44±0,54* | 11,01±0,68 | 14,45±0,37 | 11,38±0,76 | 14,42±1,67* |
| 13,98±0,31 | 13,73±0,41 | 14,77±0,20 | 14,20±0,21 | 14,75±0,11* |
| 44,22±1,54 | 58,17±2,90 | 35,03±1,63* | 57,01±3,11 | 35,70±1,84* |
| 56,12±2,47 | 56,50±0,92 | 48,87±3,22 | 57,50±0,71 | 54,05±0,95 |
| 6,45±0,36* | 4,94±0,24 | 7,18±0,33* | 5,94±0,14 | 8,60±1,53 |
| 25,11±0,22* | 23,53±0,47 | 24,10±0,45* | 22,95±0,46 | 23,75±0,32* |
| 93,37±1,84* | 116,57±4,64 | 94,90±0,53 | 114,90±0,21 | 92,05±0,25* |
| 153,65±2,82* | 197,17±10,41 | 157,77±2,94 | 203,90±2,33 | 155,40±2,40* |
| 60,28±1,47* | 80,60±6,05 | 62,87±3,47* | 89,01±2,55 | 63,35±2,16* |
| 1,37±0,02* | 1,48±0,04 | 1,31±0,02* | 1,54±0,03 | 1,34±0,03* |
| 6,72±1,35 | 12,89±2,01 | 6,76±1,51* | 5,88±1,25 | 5,53±0,93 |
| 8,34±0,15* | 8,55±0,02 | 7,59±0,20 | 9,17±0,05 | 8,07±0,01* |
| 0,83±0,02* | 0,63±0,02 | 0,65±0,02 | 0,77±0,02 | 0,62±0,01* |

нина была меньше, чем в предыдущей группе (табл. 1).

Основные тенденции динамики гуморальных факторов в процессе терапии иАПФ у больных умеренной АГ с концентрической гипертрофией ЛЖ сохранялись с таковыми при его концентрическом ремоделировании. Установлено несколько большее влияние монотерапии иАПФ на активность химазы, проявившееся в достоверном снижении ее уровня в сыворотке крови ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности иАПФ корректирующе влиять на АПФ-независимый путь превращения ангиотензина, т. е. снижать активность тканевого звена РАС (табл. 1).

Вместе с тем у больных умеренной АГ с концентрической ГЛЖ после курсовой терапии иАПФ активность химазы, несмотря на ее достоверное снижение, осталась более чем в 1,5 раза выше нормы, что свидетельствует о сохраняющейся активации тканевого звена РАС и, возможно, является признаком неполного, недостаточного гуморального эффекта монотерапии иАПФ у этой категории больных.

Особенности влияния иАПФ на гуморальные факторы у больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ были сходными с таковыми в группе с нормальной геометрией ЛЖ и характеризовались снижением АПФ-опосредованной активности РАС (табл. 1).

Активность химазы в сыворотке крови больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ была исходно незначительно повышена и оставалась без существенной динамики в процессе терапии, а уровень α_1 -ИП после лечения достоверно снизился, что, как и у больных с нормальной геометрией ЛЖ, свидетельствует о сохраняющейся напряженности в функционировании тканевого звена РАС как до, так и после терапии иАПФ.

Данный вывод подтверждают результаты анализа мембранных факторов и показателей внутриклеточной трансдукции у больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ: монотерапия иАПФ приводила к достоверному снижению активности ПК-С, ЭДФ, повышению активности Ca^{2+} - и Na^+ - K^+ -АТФазы ($p < 0,05$), что обеспечивало значительное улучшение функционирования катионтранспортирующих систем клеток (уменьшение базальной и стимулируемой концентрации внутриклеточного кальция и натрия), способствовало снижению вазоконстрикторного потенциала ГМК ($p < 0,05$) (табл. 1). Эндотелийопосредованные эффекты иАПФ проявлялись в увеличении концентрации циклических нуклеотидов (цГМФ и цАМФ) ($p < 0,05$) и брадикинина.

Таким образом, терапия иАПФ в группе больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ приводила к нормализации большинст-

Таблица 2. Соотношения гуморальных и клеточных показателей при различных типах ГЛЖ

| Показатель | Нормальная геометрия ЛЖ (n=10) | |
|--|--------------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения |
| Ренин, нг/(мл·ч) | 4,25±0,67 | 10,92±0,94* |
| Ангиотензин II, нмоль/л | 32,50±1,77 | 22,85±3,92* |
| АПФ, ЕД/мл | 61,10±6,43 | 23,40±1,48* |
| Эндотелин, пг/мл | 5,68±0,28 | 3,33±0,67* |
| цАМФ, пмоль/мл | 29,61±2,29 | 35,21±0,75* |
| цГМФ, пмоль/мл | 8,28±0,57 | 13,00±0,43* |
| Na^+ - K^+ -АТФаза, нМ Рн-мг белка/мин | 14,15±0,32 | 14,85±0,32 |
| ЭДФ, нмоль/л | 58,95±0,25 | 40,80±1,13* |
| Калликреин, ЕД/мл | 49,25±5,69 | 57,65±1,38 |
| Брадикинин, нмоль/л | 4,68±0,54 | 5,69±0,06 |
| Ca^{2+} -АТФаза, нМ Рн-мг белка/мин | 23,45±0,32 | 24,45±0,39* |
| Баз. конц. Ca^{2+} в кл., нМ/л | 112,70±1,56 | 93,65±0,81* |
| Ст. конц. Ca^{2+} в кл., нМ/л | 201,90±1,98 | 159,70±2,11* |
| Прирост Ca^{2+} в кл., нМ/л | 89,20±0,42 | 66,05±0,81* |
| ПК-С, пкмоль ^{32}P /мг белка/мин | 1,53±0,01 | 1,38±0,01* |
| Химаза, % | 10,03±0,32 | 6,92±0,17* |
| α_1 -ИП, г/(л·ч) | 8,58±0,03 | 7,78±0,07* |
| α_2 -МГ, г/(л·ч) | 0,63±0,03 | 0,66±0,02 |

ва гуморальных и клеточных факторов при сохраняющейся некоторой напряженности в функционировании тканевого звена РАС.

Нормализующий эффект иАПФ на признаки-регуляторы нормальной геометрии и концентрического ремоделирования ЛЖ был менее выраженным по силе, по сравнению с детерминантами, определяющими ГЛЖ, что объясняется их меньшим по величине отклонением от нормы, по сравнению с показателем группы больных, имеющих ГЛЖ. Вместе с тем при применении иАПФ наилучшие соотношения гуморальных факторов по сравнению с контролем были достигнуты у больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием.

Анализ влияния иАПФ на показатели, формирующие тип ГЛЖ, позволил установить, что лучший их эффект отмечен в отношении показателей, связанных с формированием эксцентрической ГЛЖ (АПФ и стим. конц. Ca^{2+} в кл.), умеренное влияние оказывали иАПФ на параметры, определяющие формирование концентрической ГЛЖ (цГМФ, ЭДФ).

Комбинация иАПФ и антагониста кальция оказала значимое влияние на большинство гуморальных показателей у больных умеренной АГ с нормальной геометрией ЛЖ, что проявлялось в уменьшении активации как АПФ-опосредованного звена РАС (увеличение

активности ренина, уменьшение концентрации ангиотензина II и активности АПФ, $p < 0,05$), так и активности ее АПФ-независимого звена (снижение активности химазы и уровня α_1 -ИП, $p < 0,05$) (табл. 2). Обнаружено улучшение функции эндотелия (уменьшение концентрации эндотелина, увеличение брадикинина и цГМФ в плазме крови, $p < 0,05$). Следствием обнаруженных гуморальных сдвигов явилось увеличение активности Ca^{2+} -АТФазы, уменьшение концентрации ЭДФ, активности ПК-С и перегрузки клеток кальцием.

У больных умеренной АГ с концентрической ГЛЖ после терапии комбинацией иАПФ и антагониста кальция гуморальные сдвиги носили сходный характер при более выраженном снижении уровня эндотелина, ангиотензина II, α_1 -ИП, прироста внутриклеточного кальция в ответ на стимуляцию и более выраженном повышении уровня брадикинина, активности Ca^{2+} -АТФазы, что закономерно приводило к несколько более выраженному уменьшению перегрузки клеток кальцием (табл. 2). Необходимо отметить несколько более высокий уровень активности химазы после лечения у данных пациентов, по сравнению с больными, имевшими нормальную геометрию ЛЖ, что может указывать на напряженность в функционировании тканевого звена РАС.

в динамике терапии комбинацией иАПФ и антагониста кальция у больных умеренной АГ

| Концентрическая ГЛЖ (n=11) | | Эксцентрическая ГЛЖ (n=11) | |
|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| 2,78±1,29 | 8,78±1,85* | 3,57±0,10 | 10,18±0,59* |
| 34,50±1,77 | 15,60±0,85* | 35,00±1,63 | 23,37±2,31* |
| 74,05±3,78 | 24,80±0,28* | 73,90±2,08 | 22,30±0,69* |
| 5,95±0,16 | 3,26±0,43* | 7,65±1,06 | 3,65±1,10* |
| 33,77±0,21 | 41,27±2,61* | 39,46±1,27 | 45,29±2,54* |
| 8,78±0,64 | 14,60±0,74* | 9,52±0,24 | 15,64±0,61* |
| 12,95±0,32 | 14,20±0,21 | 13,57±0,07 | 14,70±0,05* |
| 81,70±7,14 | 43,40±0,14* | 59,97±1,03 | 40,13±0,61* |
| 40,70±2,97 | 54,95±1,73* | 46,30±4,86 | 56,13±2,68 |
| 3,15±0,03 | 6,57±0,05* | 4,31±0,50 | 5,86±0,19 |
| 23,70±0,42 | 24,75±0,32 | 23,73±0,22 | 24,87±0,19 |
| 116,30±5,30 | 92,30±0,35* | 117,37±0,38 | 94,17±0,54* |
| 211,30±4,81 | 154,65±1,31* | 214,70±1,78 | 159,27±2,09* |
| 95,00±0,49 | 62,35±1,66* | 97,33±1,61 | 65,10±2,62* |
| 1,56±0,02 | 1,39±0,01* | 1,58±0,01 | 1,36±0,01* |
| 13,23±1,13 | 7,85±1,08* | 12,56±1,22 | 7,66±1,37* |
| 8,78±0,08 | 7,64±0,05* | 8,99±0,12 | 7,71±0,09* |
| 0,61±0,01 | 0,57±0,01* | 0,67±0,05 | 0,63±0,02 |

Динамика гуморальных факторов в процессе терапии комбинацией иАПФ и антагониста кальция у больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ характеризовалась сходными изменениями с таковыми в группе с нормальной геометрией ЛЖ и концентрической ГЛЖ, однако уровень ангиотензина II и активности химазы в сыворотке крови были более высокими при сравнительно низкой активности АПФ, что свидетельствует о сохранении остаточной активации тканевого звена РАС (табл. 2). Подтверждением данного положения является обнаружение более высокой концентрации ангиотензина II и внутриклеточного кальция после лечения. Более высокие уровни цГМФ и активности Ca^{2+} -АТФазы, чем в вышеназванных группах больных, носят компенсаторный характер.

Ранговый анализ влияния терапии иАПФ и антагониста кальция на показатели, вовлеченные в формирование ГЛЖ, позволил установить, что выраженный нормализующий эффект комбинации препаратов наблюдался при эксцентрической ГЛЖ, умеренное влияние установлено при концентрической ГЛЖ, более слабый эффект отмечен при нормальной геометрии ЛЖ.

Преимущественную эффективность комбинации иАПФ и антагониста кальция при концентрической и эксцентрической ГЛЖ можно объяснить тем, что у больных с нормальной геометрией ЛЖ преобладала активация циркулирующего звена РАС, а у больных с ГЛЖ — циркулирующего и тканевого звеньев РАС, и динамика ее показателей была более выраженной в группах с ГЛЖ, максимально — в группе с концентрической ГЛЖ. Уровень эндотелина до лечения был более низким в группе с нормальной геометрией ЛЖ, а его снижение в динамике терапии и прирост циклических нуклеотидов — более выражены в группах с концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Концентрация внутриклеточного кальция и его прирост, а также концентрация ПК-С до лечения были меньшими у больных с нормальной геометрией ЛЖ и повышенными у больных с ГЛЖ, но комбинированная терапия оказала примерно равный эффект на указанные показатели. Уровень химазы и ее ингибитора α_1 -ИП были меньшими в группе с нормальной геометрией ЛЖ по сравнению с больными с ГЛЖ, где химаза обеспечивала дополнительный прирост активности ангиотензина II, но динамика этих показателей в процессе терапии носила примерно равный характер в сравниваемых группах.

Следовательно, показаниями для назначения комбинации иАПФ и антагониста кальция является наличие у больных умеренной АГ концентрической и эксцентрической ГЛЖ. У больных с нормальной геометрией

ЛЖ преимуществ назначения комбинации иАПФ и антагониста кальция по сравнению с терапией иАПФ не выявлено. Назначение комбинации иАПФ и антагониста кальция имеет преимущества у больных умеренной АГ с гуморальными проявлениями эндотелиальной дисфункции.

Влияние комбинации иАПФ и β -блокатора на гуморальные показатели у больных умеренной АГ с нормальной геометрией ЛЖ заключалось в снижении как АПФ-опосредованной активности РАС (увеличение активности ренина, уменьшении концентрации ангиотензина II и уровня АПФ, $p < 0,05$), так и АПФ-независимого пути превращения ангиотензина (снижение активности химазы и α_1 -ИП по принципу отрицательной обратной связи) (табл. 3). Наблюдалось увеличение концентрации брадикинина, цГМФ, цАМФ, калликрейна и снижение уровня эндотелина в плазме крови ($p < 0,05$), что свидетельствует о нормализации функции эндотелия у больных умеренной АГ с нормальной геометрией ЛЖ в процессе терапии комбинацией иАПФ и β -блокатора.

Основная направленность динамики гуморальных факторов при терапии комбинацией иАПФ и β -блокатора у больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ была в сторону нормализации циркулирующего звена РАС (снижение уровня АПФ и ангиотензина II). В отличие от монотерапии иАПФ лечение комбинацией иАПФ и β -блокатора сопровождалось значительно меньшим повышением активности ренина, что объясняется особенностями действия β -блокатора (табл. 3). Прием комбинации иАПФ и β -блокатора сопровождался увеличением концентрации брадикинина, цГМФ, калликрейна и снижением уровня эндотелина в плазме крови ($p < 0,05$), что свидетельствует о ее нормализующем действии на функцию эндотелия у больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ.

У больных умеренной АГ с эксцентрической ГЛЖ после терапии комбинацией иАПФ и β -блокатора активность химазы снизилась, что не привело, однако, к нормализации ее уровня и явилось показателем сохраняющейся напряженности в функционировании тканевого звена РАС (табл. 3).

Воздействие на клетку изучаемых гуморальных факторов в динамике терапии комбинацией иАПФ и β -блокатора у больных АГ как с нормальной геометрией ЛЖ, так и с эксцентрической ГЛЖ носили сходный характер и проявлялись в увеличении активности Ca^{2+} -АТФазы, снижении активности ПК-С, что закономерно приводило к уменьшению перегрузки клеток кальцием (снижение базальной и стимулируемой внутриклеточной концентрации кальция) (табл. 3).

Таблица 3. Соотношения гуморальных и клеточных показателей при различных типах ГЛЖ в динамике терапии комбинацией иАПФ и β -блокатором у больных умеренной АГ

| Показатель | Нормальная геометрия ЛЖ (n=11) | | Эксцентрическая ГЛЖ (n=11) | |
|---|--------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Ренин, нг/(мл·ч) | 3,05±0,74 | 10,42±2,12* | 2,57±1,16 | 8,22±1,61* |
| Ангиотензин II, нмоль/л | 26,50±3,89 | 18,35±4,35* | 32,44±3,23 | 24,10±1,13* |
| АПФ, ЕД/мл | 73,20±5,30 | 25,00±1,63* | 72,90±0,49 | 25,35±0,04* |
| Эндотелин, пг/мл | 5,57±1,43 | 1,81±0,14* | 10,12±0,30 | 5,88±0,07* |
| цАМФ, пмоль/мл | 34,43±0,10 | 27,38±0,60* | 33,05±2,26 | 24,84±1,01 |
| цГМФ, пмоль/мл | 8,42±0,04 | 13,44±0,36* | 9,28±0,78 | 14,14±0,26* |
| Na ⁺ -K ⁺ -АТФаза, нМ Рн-мг белка/мин | 13,40±0,07 | 14,70±0,07 | 13,20±0,42 | 14,15±0,04 |
| ЭДФ, нмоль/л | 60,15±2,51 | 43,85±0,53* | 83,60±7,78 | 44,35±3,64* |
| Калликреин, ЕД/мл | 52,50±5,16 | 57,75±3,50* | 42,15±3,08 | 50,95±4,49* |
| Брадикинин, нмоль/л | 4,10±0,17 | 5,83±0,38* | 3,74±0,49 | 5,24±0,01* |
| Ca ²⁺ -АТФаза, нМ Рн-мг белка/мин | 24,95±0,04 | 25,60±0,14* | 23,55±0,11 | 24,55±0,16* |
| Баз. конц. Ca ²⁺ в кл., нМ/л | 114,55±8,52 | 96,95±2,02* | 117,50±0,14 | 90,85±0,18* |
| Ст. конц. Ca ²⁺ в кл., нМ/л | 208,80±0,14 | 164,75±0,53* | 215,65±9,44 | 154,35±1,17* |
| Прирост Ca ²⁺ в кл., нМ/л | 91,30±1,86 | 67,80±2,55* | 101,10±0,92 | 63,50±1,34* |
| ПК-С, пкмоль ³² P/мг белка/мин | 1,56±0,01 | 1,36±0,02* | 1,59±0,01 | 1,36±0,01* |
| Химаза, % | 10,36±0,70 | 6,22±0,15* | 11,78±1,46 | 7,82±0,43* |
| α_1 -ИП, г/(л·ч) | 8,03±0,02 | 7,46±0,02* | 8,96±0,04 | 7,36±0,08* |
| α_2 -МГ, г/(л·ч) | 0,63±0,02 | 0,65±0,02 | 0,64±0,01 | 0,64±0,01 |

Ранговый анализ влияния терапии иАПФ и β -блокатором на показатели, формирующие ГЛЖ, позволил установить, что сильный терапевтический эффект наблюдался при эксцентрической ГЛЖ и сравнительно более слабый — при нормальной геометрии ЛЖ.

Преимущественную эффективность комбинации иАПФ и β -блокатора при эксцентрической ГЛЖ можно объяснить тем, что у больных с нормальной геометрией ЛЖ преобладала активация циркулирующего звена РАС, а у больных с эксцентрической ГЛЖ — как циркулирующего, так и тканевого звеньев РАС. Уровень эндотелина до лечения был немного ниже в группе с нормальной геометрией ЛЖ, а его снижение в динамике терапии и прирост циклических нуклеотидов — более выражены в группе с эксцентрической ГЛЖ. Концентрация внутриклеточного кальция и активность ПК-С до лечения были сравнительно меньше у больных с нормальной геометрией ЛЖ, чем у больных с эксцентрической ГЛЖ. Комбинированная терапия у больных с эксцентрической ГЛЖ привела к несколько меньшему приросту уровня внутриклеточного кальция в ответ на стимуляцию и относительно большему

снижению активности ПК-С по сравнению с показателем у больных с нормальной геометрией ЛЖ. Активности химазы и ее ингибитора α_1 -ИП были меньшими в группе с нормальной геометрией ЛЖ, чем в группе больных с эксцентрической ГЛЖ, где химаза обеспечивала дополнительный прирост активности ангиотензина II. Динамика этих показателей в процессе терапии носила схожий характер в сравниваемых группах. Следовательно, комбинацию иАПФ и β -блокатора предпочтительно назначать при эксцентрической ГЛЖ, а также при высоких значениях α_1 -ИП, АПФ и низком уровне Ca²⁺-АТФазы.

Выводы

1. Гуморальный эффект различных режимов терапии умеренной артериальной гипертензии проявляется специфическим влиянием на показатели гомеостаза, что позволяет индивидуализировать антигипертензивную терапию.

2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно корригируют патогенетические факторы, вовлеченные в развитие ремоделирования и гипертрофии мио-

карда у больных артериальной гипертензией при нормальной его геометрии и концентрическом ремоделировании.

3. Монотерапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента менее эффективно по сравнению с комбинированной терапией нормализует соотношения гуморальных факторов, вовлеченных в развитие и прогрессирование гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией.

4. Терапия комбинацией ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β -бло-

катора у больных артериальной гипертензией наиболее эффективно подавляет патогенетические детерминанты концентрической гипертрофии левого желудочка.

5. Лечение комбинацией ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция у больных артериальной гипертензией эффективно оптимизирует соотношения гуморальных факторов, вовлеченных в ремоделирование левого желудочка, как при концентрической гипертрофии левого желудочка, так и при эксцентрической.

Список литературы

1. *Maisch B.* Ventricular remodelling. *Cardiology* 1996; 87, 1: 2–10.
2. *Kannel W.B.* Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 1992; 13, D: 82–88.
3. *Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 345–351.
4. *Мазур Н.А.* Гипертоническая болезнь: индивидуальный подход к выбору терапии. *Русск. мед. журн.* 1997; 5, 9: 26–34.
5. *Dahlof B., Pennert K., Hansson L.* Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 95–110.
6. *Tazek F.T., Antinios G.A., MacGregor A.* Angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension: potential problems. *J. Hypertens.* 1995; 13, 3: S11–S16.
7. *Кобалава Ж.Д.* Эволюция комбинированной антигипертензивной терапии: от многокомпонентных высокодозовых свободных комбинаций до низкодозовых фиксированных комбинаций как средств первого выбора. *Русск. мед. журн.* 2001; 9, 18: 18–26.
8. *Мухарьямов Н.М.* Клиническая ультразвуковая диагностика. Т. 1. М.: Медицина, 1987. 327 с.
9. *Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J. Amer. Coll. Cardiology* 1992; 19: 1550–1558.
10. *Шляхто Е.В., Конрали А.О., Захаров А.В., Рудоманов О.Г.* Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1999; 2: 49–55.

ГУМОРАЛЬНІ ДЕТЕРМІНАНТИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ОСІБ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

В.Д. Бабаджан

Встановлено, що гуморальний ефект різних режимів терапії при помірній артеріальній гіпертензії виявляється специфічним впливом на гомеостаз, що дозволяє індивідуалізувати терапію. Інгібітори АПФ ефективно коригують фактори ремоделювання та гіпертрофії міокарда хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною геометрією та концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Лікування комбінацією інгібітору АПФ та β -блокатора у хворих на артеріальну гіпертензію найбільш ефективно пригнічує патогенетичні детермінанти концентричної гіпертрофії лівого шлуночка. Комбінація інгібітору АПФ та антагоніста кальцію у хворих на артеріальну гіпертензію ефективно оптимізує співвідношення гуморальних факторів як при концентричній гіпертрофії лівого шлуночка, так і при эксцентричній.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, гуморальні фактори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, β -блокатори.

HUMORAL DETERMINANTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY DURING VARIOUS TYPES OF LEFT VENTRICLE REMODELING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.D. Babadzhian

It was determined, that humoral effect of various modes of therapy moderate arterial hypertension has specific influence on homeostasis that allows to individual therapy. ACE inhibitors effectively correct pathogenic factors of myocardial remodeling and hypertrophy in patients with arterial hypertension with normal geometry and concentric remodeling. The combination ACE inhibitor and β -blocker in patients with arterial hypertension most effectively suppresses pathogenic determinants concentric left ventricle hypertrophy. The combination ACE inhibitor and calcium canal blocker in patients with arterial hypertension effectively optimizes ratio of humoral factors concentric and eccentric left ventricle hypertrophy.

Key words: arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, humoral factors, ACE inhibitors, antagonists of calcium, β -blockers.

СОСТОЯНИЕ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л.М. Пасиешвили, Е.В. Власенко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено содержание кальция в сыворотке крови и желчи. Доказаны изменения данного показателя у пациентов с хроническим бескаменным холециститом и сопутствующей гипертонической болезнью. Показана зависимость содержания кальция от типа дискинезии и литогенности желчи.

Ключевые слова: хронический бескаменный холецистит, патогенез, кальций, гипертоническая болезнь.

Частота заболеваний органов пищеварения выросла во всем мире, в том числе и в Украине. Согласно данным НИИ гастроэнтерологии, за последнее десятилетие этот показатель в нашей стране увеличился на 53 % [1]. Одной из ведущих нозологических форм в структуре заболеваний пищеварительного тракта является хронический бескаменный холецистит (ХБХ). Уровень распространенности заболеваний желчного пузыря и желчевыводительной системы вырос в Украине на 5,1 %, а уровень заболеваемости — на 3,5 %, достигая в ряде областей 373–460 случаев на 100 тыс. взрослых и подростков [2].

Несмотря на достигнутые успехи в разработке вопросов патогенеза, диагностики и лечения ХБХ, довольно часто отмечается рецидивирование заболевания, в процессе лечения не всегда удается достичь клинической ремиссии, значительный процент случаев протекает с различными осложнениями, что требует хирургической коррекции.

Наличие сопутствующих заболеваний, количественный показатель которых увеличивается с возрастом больных, также оказывает негативное влияние на течение основного процесса: может удлинять период обострения, провоцировать развитие осложнений или оказывать взаимоотношающее влияние, а проводимые схемы терапии подлежат пересмотру.

При изучении патогенеза ХБХ в последние годы исследователями установлено, что ведущими звеньями в развитии и прогрессировании ХБХ являются: активация свободнорадикального окисления (СРО) на фоне подавления антирадикальной защиты (АРЗ), развитие вторичного иммунного дефицита, а также изменения в составе микроэлементов и гормонов [3, 4].

В проведенных работах по изучению отдельных механизмов формирования ХБХ так-

же показано, что обострение процесса не всегда связано с наличием очага инфекции. В его развитии и прогрессировании существенная роль отводится неадекватному реагированию или истощению системы АРЗ, осуществляющей контроль над процессами ПОЛ. Кроме того, активная стадия ХБХ сопровождается повышением содержания ФНО- α , величина которого коррелирует с типом дискинезии желчного пузыря и наличием возбудителя в желчи [5].

В последние годы важная роль в патогенезе многих заболеваний отводится нарушению кальциевого обмена, постоянство содержания которого в организме рассматривается как гомеостатическая константа [6]. Ионы кальция являются важнейшими клеточными мессенджерами, которые способны инициировать различные биохимические процессы. Так, процесс сокращения — расслабления мышц зависит прежде всего от содержания цитоплазматического кальция. Кальциевая помпа эндоплазматического ретикулума и электрофоретическая кальциевая транспортная система митохондрий составляют систему активного транспорта кальция [7–10]. Кальцию отводится существенная роль в снижении выработки гормонов поджелудочной железы [11], его концентрация в костной ткани определяет ее состав, а снижение — развитие остеопороза [12–14].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение состояния и уточнение роли изменений кальциевого обмена у больных ХБХ, протекающего на фоне гипертонической болезни (ГБ).

Материал и методы. Для проведения данной работы обследовано 102 больных ХБХ, 87 из которых имели сопутствующее заболевание — ГБ. Большинство обследованных были женщины (67) в возрасте от 24 до 52 лет. Все

больные находились на стационарном лечении в связи с обострением ХБХ. Данный контингент лиц не был подобран целенаправленно, а проведенное клиническое наблюдение в значительном проценте случаев выявило сочетание данных заболеваний, что послужило основанием к формированию такой группы больных. С учетом наличия сопутствующей патологии были сформированы две группы сопоставления, в которых больные имели одну нозологическую форму: ХБХ — 15 пациентов и ГБ — 27 больных.

Верификацию ХБХ проводили путем оценки результатов комплексного обследования больных, включавших в себя: жалобы, анамнез, данные объективного и дополнительных методов исследования (УЗИ, фракционное дуоденальное зондирование с последующим биохимическим и бактериологическим изучением желчи, у части больных — холецистография).

Для оценки кальциевого обмена изучали уровень кальция в сыворотке крови и желчи с помощью наборов PLIVA-Lachema (Чешская республика). Контрольные показатели кальциевого обмена получили при обследовании 25 здоровых лиц, репрезентативных основной группе по полу и возрасту.

Результаты исследования обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Проведенное клиническое и инструментальное обследование больных с ХБХ и сопутствующей ГБ позволило определить тип дискинезии желчного пузыря (ДЖП). Так, среди обследованных лиц основной группы преобладали больные с гиперкинетическим типом ДЖП (47 больных); в 24 случаях выявлялась гипокинезия и только в 16 — смешанный тип ДЖП. В группе сопоставления гипокинетический тип дискинезии был диагностирован у 9 больных (60 %).

Из 87 больных с сочетанной патологией ГБ I ст. была выявлена у 31 больного, ГБ II ст. — у 56. В группе сопоставления распределение было следующим: соответственно 11 и 16 больных.

Содержание белковосвязанного кальция в сыворотке крови обследованных больных было следующим:

| Группа наблюдения | Кальций, ммоль/л | p |
|-------------------|------------------|--------|
| Контрольная | 2,62±0,04 | |
| ХБХ | 2,26±0,02 | <0,001 |
| ГБ | 2,32±0,03 | <0,05 |
| ХБХ +ГБ | 2,17±0,03 | <0,001 |

Примечание. p — достоверность изучаемого показателя при сравнении с контрольным.

Результаты исследования уровня кальция в сыворотке крови показали, что во всех груп-

пах обследуемых отмечается снижение данного показателя, причем в группе с сочетанной патологией выявленные изменения были максимальны.

Таким образом, как ХБХ, так и ГБ приводят к изменениям в кальциевом обмене, что проявляется гипокальциемией, механизм развития которой при данных нозологических формах, по-видимому, различен. Однако при сравнении данных показателей достоверных различий между группами не выявлено. В то же время сочетание ХБХ и ГБ усугубляет нарушения кальциевого обмена, что, по нашему мнению, можно рассматривать как отрицательный тандем при сочетанной патологии.

Исследование содержания кальция проведено в желчи больных ХБХ, полученной при дуоденальном зондировании.

Концентрация кальция в желчи у больных с ХБХ следующая:

| Группа наблюдения | Кальций желчи (порция В), ммоль/л |
|-------------------|-----------------------------------|
| Контрольная | 1,47±0,04 |
| ХБХ | 6,90±0,07* |
| ХБХ+ГБ | 7,20±0,08* |

* p<0,01 по сравнению с контролем.

Полученные данные содержания кальция в желчи обследованных больных ХБХ достоверно отличались от таковых группы контроля, но не имели достоверных различий при сопоставлении групп больных. Такое недостоверное различие содержания кальция в желчи при сопоставлении результатов между обследованными группами, по-видимому, можно объяснить выделением кальция при ГБ не через желчь, а через другие среды, в частности через мочу.

Следовательно, развитие ХБХ приводит к изменениям в кальциевом обмене, что проявляется гипокальциемией и более чем четырехкратным увеличением содержания кальция в желчи.

Дана оценка изучаемых показателей с учетом типа ДЖП. Так, наибольшие изменения в кальциевом обмене отмечены у больных с ДЖП по гипомоторному типу, в то время как у лиц с гипермоторной дискинезией данные величины имели меньшее значение (таблица).

При этом проведенное изучение концентрации кальция в желчи с учетом результатов посева желчи на стерильность не выявило какой-либо закономерности, т. е. содержание кальция в желчи не зависело от наличия или отсутствия возбудителя.

При сопоставлении результатов исследования концентрации данного микроэлемента в желчи холатохолестериновым коэффициентом выявлена обратная зависимость (r=-0,72),

Показатели концентрации кальция в сыворотке крови и желчи у больных ХБХ и ГБ с учетом типа ДЖП, ммоль/л

| Показатель | Тип ДЖП | | p |
|-------------------------|--------------|---------------|--------|
| | гипомоторный | гипермоторный | |
| Кальций сыворотки крови | 1,98±0,04 | 2,59±0,2 | >0,05 |
| Кальций желчи | 8,6±0,63 | 5,1±0,54 | <0,001 |

Примечание. p — достоверность при сравнении показателей больных различных групп.

т. е. чем меньше холатахолестериновый коэффициент, тем выше концентрация кальция в желчи. Таким образом, изменение литогенности и, следовательно, физико-химических свойств желчи, проявляющееся снижением холатахолестеринового коэффициента и одновременным повышением уровня кальция в желчи у больных с ХБХ и гипокинетическим типом ДЖП, дает основание рассматривать данный результат как индикатор склонности к камнеобразованию и формированию хронического калькулезного холецистита. Полученные данные обосновывают необходимость коррекции кальциевого обмена у больных ХБХ в целях профилактики камнеобразования.

Выводы

Развитие хронического бескаменного холецистита сопровождается изменениями в

кальциевом обмене, которые проявляются гипокальциемией и накоплением кальция в желчи.

Сопутствующая гипертоническая болезнь у лиц хроническим бескаменным холециститом приводит к усугублению гипокальциемии, но не оказывает существенного влияния на выделение его с желчью.

Наибольшие изменения в кальциевом обмене наблюдаются у больных с дискинезией желчного пузыря гипомоторного типа, что наряду со снижением холатахолестеринового коэффициента может служить индикатором возможного развития калькулезного холецистита.

В дальнейшем планируется отобразить пути коррекции при терапии у пациентов с хроническим бескаменным холециститом и сопутствующей гипертонической болезнью.

Список литературы

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів. Сучасна гастроентерологія і гематологія 2000; 2: 53–55.
2. Філіппов Ю.О., Шмігель З.М., Котельникова Г.Л. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків. Гастроентерологія: Міжвід. зб. Дніпропетровськ, 2001; 32: 3–6.
3. Гилмочко М.Ф., Кобилінська Л.І. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль. Мед. хімія 1999; 1: 19–25.
4. Nagata H., Takekoshi S., Takagi T. et al. Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase. J. Exp. Clin. Med. 1999; 24, 1: 1–11.
5. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Лунева Е.А. Фактор некроза опухолей-альфа при артериальной гипертензии. Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века: Сб. науч. тр. Харьков, 2000: 148–151.
6. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. М.—СПб.: БИНОМ—Невский диалект, 2000. 560 с.
7. Медведко Г.Ф. Порушення метаболізму кальцію в новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією. Буковин. мед. вісн. 2003; 7, 1–2: 60–62.
8. Пищулина С.В. Гомеостаз кальция и циклические нуклеотиды в раннем посттравматическом периоде. Буковин. мед. вісн. 2003; 7, 1–2: 126–128.
9. Христинич Т.М., Мельничук З.А. Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, активність глутатионової системи при хронічному панкреатиті у хворих похилого віку. Проблеми екології та медицини 1999; 5: 21–22.
10. Stellan A.J., Webb A., Compston J., Williams R. Lack of osteomalacia in chronic cholestatic liver disease. Bone 1999; 7: 181–185.
11. Janes C.H., Dickson E.R., Bonde S., McDonagh A.F., Riggs B.L. Role of hyperbilirubinemia in inhibition of osteoblast proliferation in patients with chronic cholestatic jaundice. J. Bone Miner Res. 1998; 7 (1): S98 (abst).
12. Митник З.М. Стан кальцієво-фосфорного обміну і кальцієрегулювальних систем у хворих з патологією печінки. Сучасна гастроентерологія 2002; 1 (7): 67–69.
13. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патология эндокринной системы. М.—СПб.: БИНОМ—Невский диалект, 2001: 145–175.
14. Suzuki K., Arakawa Y., Chino S., Yagi K. Hepatic osteodystrophy. 1998; 56, 6: 1604–1608.

**СТАН КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ
З СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ****Л.М. Пасієшвілі, О.В. Власенко**

Вивчено вміст кальцію в сироватці крові та жовчі. Доведено зміни даного показника у пацієнтів з хронічним безкам'яним холециститом та супутньою гіпертонічною хворобою. Показана залежність вмісту кальцію від типу дискінезії та літогенності жовчі.

Ключові слова: хронічний безкам'яний холецистит, патогенез, кальцій, гіпертонічна хвороба.

**THE STATE OF CALCICUM METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS
ACCOMPANIED BY HYPERTENSION DISEASE****L.M. Pasieshvili, O.V. Vlasenko**

Blood serum and bile calcium amount have been studied. Changes of these parameters in patients with chronic acalculous cholecystitis accompanied by hypertension disease were proven. Correlation of calcium amount and the type of dyskinesia and bile lithogenicity was shown.

Key words: chronic acalculous cholecystitis, pathogenesis, calcium, hypertension disease.

**РОЗИГЛИТАЗОН: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА****И.И. Ермакович, В.А. Чернышов, С.П. Молотягина, С.В. Белозерова****Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков**

Обзор литературы посвящен актуальной проблеме коррекции инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств у больных сахарным диабетом с помощью розиглитазона, являющегося представителем относительно нового класса противодиабетических препаратов — тиазолидиндионов. Приведены современные данные, касающиеся многочисленных механизмов действия розиглитазона, его эффективности и безопасности в применении, что будет способствовать улучшению качества лечения больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: тиазолидиндионы, метаболические расстройства, сахарный диабет.

Значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), наблюдаемый в последние годы, позволяет говорить о «глобальной эпидемии диабета» во всем мире.

В 1994 г. в мире насчитывалось 110 млн. больных СД, в 2000 г. — 175 млн., а к 2010 году их количество возрастет до 239 млн. человек [1]. Из выявленных 940 тыс. больных СД в Украине около 800 тыс. страдают диабетом II типа [2]. В основе его развития лежит относительная инсулиновая недостаточность вследствие снижения чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентности) и ухудшения функционирования инсулярного аппарата β -клеток поджелудочной железы [3]. Под инсулинорезистентностью (ИР) следует понимать снижение опосредованного инсулином захвата глюкозы периферическими тканями, приводящее к росту уровня глюкозы в крови и компенсаторному увеличению секреции инсулина в ответ на этот рост [4]. Хроническая гипергликемия является важнейшим патогенетическим фактором развития практически всех осложнений СД II типа, именно она ведет к даль-

нейшему ухудшению функционирования β -клеток поджелудочной железы и формированию «феномена глюкотоксичности» [5].

Согласно современным требованиям, компенсация СД подразумевает поддержание показателей гликемии до 7,0 ммоль/л натощак и до 10,0 ммоль/л в течение дня после еды и уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — показателя, отражающего уровень гликемии в течение 3 мес до момента обследования не выше 7 % [3].

Достаточно сложной проблемой лечения пациентов с СД II типа является проведение адекватной индивидуальной сахароснижающей фармакотерапии, обеспечение ее должной эффективности и безопасности. Среди основных направлений современной патогенетической терапии СД II типа таким, как стимуляция инсулиновой секреции, торможение глюконеогенеза, замедление всасывания глюкозы в кровь, коррекции ИР (т. е. повышению чувствительности периферических тканей к инсулину), отводится второе место после стимуляции секреции инсулина [2].

Способностью уменьшать ИР обладают бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы — относительно новый класс противодиабетических препаратов, основным механизмом действия которых является повышение чувствительности периферических тканей, главным образом миоцитов и адипоцитов, к инсулину [3, 6]. Представителями данного класса препаратов являются троглитазон (ризулин), пиоглитазон (актос), розиглитазон (авандиа), циглитазон, энглитазон. Эти препараты лишь недавно были предложены в странах Северной Америки и Западной Европы, и еще нет достаточного клинического опыта их применения. Некоторые представители класса тиазолидиндионов уже изучались в клинике. Среди них следует назвать циглитазон, энглитазон (энглитон), пиоглитазон и троглитазон [7]. Наряду с этим в публикациях последних лет имеется немало сообщений о высокой эффективности, безопасности применения в коррекции ИР и связанных с ней метаболических нарушений при СД II типа представителя класса тиазолидиндионов — розиглитазона (авандиа).

Розиглитазон (авандиа), как и другие представители тиазолидиндионов, относится к агонистам рецепторов активированного пролифератора пероксисом подтипа гамма (γ -РАПП). Как известно, РАПП контролируют многие процессы. Они являются факторами транскрипции и принадлежат к семейству лиганд-стимулирующих ядерных рецепторов. Три подтипа таких рецепторов идентифицированы в нижних отделах позвоночника и молочных железах и названы α -РАПП, β/δ -РАПП и γ -РАПП.

Подтипы α - и γ (γ_1, γ_2)-РАПП локализуются в ткани молочной железы, а подтипы β и δ экспрессируются в любой ткани [8]. Плотность указанных подтипов рецепторов в тканях различна, и каждый из изоформ рецепторов выполняет свои специфические функции. Подтип γ -РАПП обнаруживается преимущественно в жировой ткани [9], где играет ведущую роль в дифференцировке адипоцитов и аккумуляции жира, в то время как подтип α -РАПП локализован преимущественно в печени, где он отвечает за окисление липидов [10]. α - и γ -РАПП контролируют энергетический гомеостаз и воспалительные ответные реакции [11]. Активность этих изоформ рецепторов может изменяться под влиянием фибратов и тиазолидиндионов (роzigлитазона и пиоглитазона). α - и γ -РАПП вовлечены в регуляторные механизмы при таких хронических заболеваниях, как СД, ожирение, атеросклероз. Совсем мало известно об основных функциях β -РАПП, но, как было установлено, они причастны к туморогенезу в толстом кишечнике, обратному транспорту холестерина и, как недавно сооб-

щалось, к заживлению кожных ран [10, 11]. Экспрессия γ -РАПП в мышечной ткани, которую классически связывали с утилизацией глюкозы, оказалась очень низкой из-за малой плотности этого подтипа рецепторов в миоцитах [12]. По этой причине влияние тиазолидиндионов на чувствительность мышечной ткани к инсулину опосредуется их агонистическим действием на γ -РАПП в жировой ткани. Полагают, что захват свободных жирных кислот (СЖК) в мышечной ткани уменьшается в ответ на увеличение их поступления в жировые клетки вследствие активации γ -РАПП под влиянием тиазолидиндионов. Уменьшение липотоксического действия СЖК на мышечную ткань приводит к улучшению чувствительности мышц к инсулину, а следовательно, и к улучшению утилизации глюкозы мышечной тканью [13]. Интересно отметить, что увеличение массы жировой ткани вследствие гипертрофии и гиперплазии адипоцитов под влиянием тиазолидиндионов объясняется не только селективным перераспределением СЖК в эту ткань, но и подавлением экспрессии гена (ов) ожирения и снижением продукции лептина [14, 15].

Таким образом, взаимодействие тиазолидиндионов с γ -РАПП приводит к активизации или подавлению различных генов, модулирующих эффекты инсулина и метаболизм липидов [16]. Применение этих препаратов приводит к улучшению не только контроля гликемии, но и других нарушений, являющихся компонентами синдрома ИР [7]. Установлено, что прием тиазолидиндионов приводит к снижению уровня HbA_{1c} на 1 % [3]. Пероральное применение тиазолидиндионов вызывает повышение чувствительности к инсулину в жировой ткани, скелетных мышцах и печени. Потенцирование эффектов инсулина осуществляется посредством влияния этих препаратов на внутриклеточное действие инсулина. Лечение тиазолидиндионами сопровождается увеличением окисления глюкозы, снижением синтеза гликогена и липидов из глюкозы и уменьшением гликогенолиза [7]. Тиазолидиндионы снижают гиперинсулинемию, подавляют продукцию глюкозы печенью и корректируют уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после углеводной нагрузки [16].

Розиглитазон (авандиа) кроме перечисленных общих эффектов, присущих тиазолидиндионам, продемонстрировал противовоспалительное действие у мышей без ожирения с СД I типа, чем привлек к себе внимание как препарат, уменьшающий воспалительные изменения в островках поджелудочной железы с участием Т-клеток. Как полагают, этот эффект препарата является следствием угнетения экспрессии провоспалительных генов, детермини-

рующих цитокины и металлические протеазы. Обнаруженная в эксперименте противовоспалительная активность препарата открывает перспективы его применения в качестве средства для защиты структуры и функции β -клеток поджелудочной железы у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом [17].

Под влиянием лечения розиглитазоном отмечено снижение уровня С-реактивного белка на 27 %, уменьшение системного воспаления. Это имеет существенное клиническое значение, поскольку уровень С-реактивного протеина коррелирует с 5,5-кратным повышением частоты инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [18].

Розиглитазон предупреждает прогрессирование атеросклероза благодаря следующим механизмам: повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению липидного профиля и сосудистой реактивности, повышению фибринолиза, снижению артериального давления (АД), уровня матричной металлопротеиназы-9 (маркера разрыва бляшки), содержания в крови ингибитора активатора пламиногена 1-го подтипа (ИАП-1), угнетению системного воспаления, уменьшению миграции моноцитов и гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, а также окисления липидов [18–20].

Так, розиглитазон способен повышать индекс эластичности артериол на 50 %, снижать систолическое АД на 14 % (9,8–20,0 мм рт. ст.), диастолическое — на 22,8 % (8–17 мм рт. ст.) и общее периферическое сосудистое сопротивление на 25 % при применении в течение 6 мес, что сопровождается снижением уровня ангиотензина II. Препарат снижает плазменный уровень ИАП-1 на 34 % [20].

В эксперименте на животных с СД II типа розиглитазон продемонстрировал кардиопротекторные свойства. Препарат ограничивал постишемическое повреждение в изолированном сердце, а это подтверждает важную функцию γ -РАПП в миокарде. Розиглитазон существенно улучшал аортальный кровоток во время реперфузии как в нормальном, так и в «диабетическом» сердце. Препарат предупреждал постишемическое повреждение миокарда и значительно ускорял восстановление его функции. Сделано предположение, что кардиопротекторное действие розиглитазона связано с подавлением фосфорилирования Jun NH(2)-конца киназы как в нормальном, так и в «диабетическом» сердце, а также с угнетением ДНК-связывающей активности, индуцированной протеином-1 [21].

Лечение розиглитазоном крыс линии Zucker с ожирением устраняло ИР и ишемическое повреждение миокарда. Как показали исследования, во время ишемии в сердцах крыс с

ожирением снижается захват глюкозы и возрастает расщепление АТФ, что существенно затрудняет восстановление сократительной функции миокарда во время реперфузии. Более того, у животных с ожирением обнаружена ИР миокарда, характеризовавшаяся сниженной экспрессией транспортера глюкозы — белка GLUT-4. Лечение розиглитазоном нормализовало чувствительность миокарда к инсулину и привело к восстановлению содержания протеина GLUT-4 в миокарде крыс с ожирением. Розиглитазон также нормализовал захват глюкозы миокардом во время ишемии, а следовательно, предупреждал более выраженные потери АТФ и ускорял восстановление сократительной способности миокарда до аналогичной у животных без избыточной массы. Таким образом, полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что лечение розиглитазоном, нормализуя захват глюкозы миокардом, защищает сердца крыс с ожирением от ишемического повреждения [22].

Важным свойством розиглитазона, как и других представителей класса тиазолидиндионов (троглитазона и пиоглитазона), является способность препарата подавлять индуцированную ангиотензином II гипертрофию кардиомиоцитов через угнетение синтеза α -актина. Супрессирующее действие розиглитазона на экспрессию гена предсердного натрийуретического пептида предупреждает перегрузку сердца объемом и давлением, что способствует уменьшению степени гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов у экспериментальных животных с дефицитом γ -РАПП [23].

Розиглитазон оказывает существенное влияние на регуляцию липолиза и липогенеза в абдоминальной подкожной жировой ткани у человека. Розиглитазон потенцирует стимулирующие эффекты инсулина на липопротеидлипазу и гормончувствительную липопротеидлипазу в жировой ткани благодаря самостоятельному влиянию на экспрессию этих двух типов липаз. Препарат увеличивает их экспрессию и снижает секрецию фактора некроза опухолей α в жировой ткани, блокирует его ингибирующее влияние на действие инсулина [24].

Розиглитазон способен уменьшать объем висцерального жира на 10 % через 4 мес лечения. При этом происходит перераспределение жировой клетчатки — уменьшение толщины висцерального жирового слоя, снижение степени жирового гепатоза и увеличение толщины подкожного жирового слоя [25].

Сравнительное изучение влияния розиглитазона и пиоглитазона на липидный и углеводный обмен у пациентов СД II типа, ранее принимавших троглитазон, показало значительное улучшение липидного профиля под

влиянием терапии пиоглитазоном по сравнению с терапией розиглитазоном. Особенно выраженным было среднее снижение содержания общего холестерина при лечении пиоглитазоном приблизительно на 20 мг/дл. Не выявлено достоверных различий уровня HbA1c в динамике лечения препаратами. Обе группы пациентов продемонстрировали равную прибавку в массе приблизительно на 2,0 кг по сравнению с исходным через 4 мес терапии. Комбинация тиазолидиндионов с ингибиторами гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины) оказывала существенное и независимое влияние на липидный профиль пациентов [26].

По данным других рандомизированных исследований, изучавших влияние пиоглитазона и розиглитазона на липиды крови и гликемический контроль у пациентов с СД II типа, розиглитазон уступал пиоглитазону по влиянию на динамику показателей липидного обмена, в то время как по гликемическому контролю оба препарата проявляли одинаковое действие [27].

Лечение розиглитазоном способствует увеличению сывороточной концентрации кардиопротекторных липопротеидов высокой плотности подфракции 2 (ЛПВП₂), уменьшению атерогенности мелких плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При комбинации препарата со статинами по сравнению с сочетанным применением метформина и статинов отмечено уменьшение частоты побочных эффектов в 3 раза [25].

Розиглитазон хорошо сочетается с аторвастатином в дозе 20 мг/сут. Через 16 нед такой комбинированной терапии отмечены не только стойкая компенсация диабета, но и более выраженное повышение уровня ЛПВП в сочетании с существенным снижением концентрации ЛПНП, общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) [28].

Розиглитазон оказывает благоприятное влияние практически на все компоненты синдрома ИР: уменьшает ИР, обеспечивает эффективный, надежный и длительный гликемический контроль, повышает содержание в сыворотке крови холестерина (ХС) ЛПВП и снижает концентрацию малых плотных частиц ЛПНП, уменьшает выраженность микроальбуминурии, улучшает функцию эндотелия, снижает систолическое и диастолическое АД, способствует уменьшению продукции эндогенного инсулина, благоприятно влияет на маркеры воспаления, уменьшает объем висцерального жира, снижает уровень ИАП-1 [29, 30].

Розиглитазон улучшает чувствительность тканей к инсулину на 91 %. При приеме в течение 8–26 нед в суточной дозе 4–8 мг препарат существенно снижает уровень глюкозы на-

тощак (на 2–3 ммоль/л в дозе 8 мг/сут) и уровень HbA1c на 0,6–1,5 % при применении в суточной дозе 8 мг. Розиглитазон уменьшает выраженность постпрандиальной гипергликемии, которая, как известно, в значительной мере связана с увеличением частоты ИМ и общей смертности [18, 31].

Применение розиглитазона у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) в суточной дозе 8 мг на протяжении 12 нед способствовало нормализации толерантности к углеводам в 44 % случаев, при этом не отмечено ни одного случая перехода НТГ в СД II типа. В то же время в группе плацебо через 12 нед СД II типа выявлен у 11 % пациентов, а случаев восстановления нормальной толерантности к глюкозе не отмечено вообще. Все это характеризует розиглитазон как эффективный способ предупреждения СД II типа [32].

У пациентов с СД и тяжелой первичной ИР вследствие мутаций инсулиновых рецепторов терапия розиглитазоном в комбинации с инсулином и метформином практически не влияла на динамику показателей углеводного и липидного обмена. Эти данные позволяют предположить, что влияние розиглитазона на обмен глюкозы и липидов зависит от наличия интактного белка инсулинового рецептора [33].

Наряду с этим изучение влияния розиглитазона на чувствительность тканей к инсулину, липолиз и содержание ТГ в печени и скелетных мышцах у пациентов с СД II типа показало, что лечение препаратом в суточной дозе 4 мг в течение 3 мес приводит к улучшению стимулированного инсулином метаболизма глюкозы во время внутривенного капельного введения низкой и высокой доз инсулина соответственно на 68 % ($p < 0,002$) и 20 % ($p < 0,016$). Розиглитазон вызывал снижение плазменной концентрации СЖК на 40 % и печеночного содержания ТГ ($p < 0,05$). Эти изменения ассоциировались с 39 % повышением экстрамиоцеллюлярного липидного содержимого ($p < 0,05$) и 52 % повышением чувствительности периферических адипоцитов к ингибирующему влиянию инсулина на липолиз ($p = 0,04$). Приведенные данные свидетельствуют о выраженной терапевтической эффективности розиглитазона у пациентов с СД II типа. Вероятно, препарат повышает чувствительность тканей к инсулину прежде всего за счет периферических адипоцитов, что приводит к снижению содержания в плазме крови жирных кислот и перераспределению липидов от инсулинзависимых органов к периферическим адипоцитам [34].

Розиглитазон (авандиа) способен не только улучшать чувствительность тканей к инсулину, но и снижать плазменные концентрации асимметричного диметиларгинина на 30 % ($p = 0,001$) у пациентов с синдромом ИР

[35]. Этот эффект препарата свидетельствует о положительном влиянии розиглитазона на функцию сосудистого эндотелия, поскольку известно, что повышенные уровни асимметричного диметиларгинина ассоциируют с эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском сердечно-сосудистых событий.

В дополнение к механизмам действия розиглитазона необходимо указать на способность препарата повышать плазменные уровни адипонектина у пациентов с СД II типа. Напомним, что адипонектин — плазменный протеин, синтезируемый и высвобождаемый исключительно жировой тканью и, как недавно выяснилось, обладающий противовоспалительными и антиатерогенными свойствами. Более низкие плазменные уровни адипонектина обнаружены у пациентов с метаболическим синдромом и коронарной болезнью сердца. Лечение пациентов с СД II типа розиглитазоном по сравнению с плацебо приводило к увеличению среднего плазменного уровня адипонектина более чем в 2 раза ($p < 0,0005$) [36]. Сделано предположение о том, что противовоспалительные и антиатерогенные эффекты розиглитазона опосредуются повышением содержания адипонектина в плазме крови.

Розиглитазон уменьшает выраженность микроальбуминурии на 54 % и тем самым величину соотношения альбумин/креатинин. Снижение экскреции альбумина с мочой является важным звеном профилактики почечных и сосудистых осложнений СД II типа [37].

Как известно, в США разрешены к применению два представителя тиазолидиндионов — розиглитазон и пиоглитазон. Третий представитель троглитазон из-за значительной гепатотоксичности исключен из применения [38].

Устранение троглитазона с фармацевтического рынка из-за его гепатотоксичности заставило исследователей более углубленно подойти к изучению токсического влияния тиазолидиндионов на печень.

Так, в экспериментальных исследованиях установлено, что троглитазон был более токсичным для мышей, чем розиглитазон (10 смертей животных по сравнению с 1 соответственно). Животных вскармливали кормом, содержащим одинаковые дозы препаратов — 400 мг/кг [17].

Исследования с розиглитазоном и пиоглитазоном показали, что гепатотоксичность нельзя отнести к общему побочному эффекту всего класса тиазолидиндионов. Как полагают, различия в профиле безопасности применения этих препаратов могут исходить из окислительного метаболизма каждого из тиазолидиндионов, в котором задействованы различные цитохромы: троглитазон и пиоглитазон окисляются с участием цитохромов СYP3A4 и

СYP2C8, в то время как розиглитазон метаболизируется с участием цитохрома СYP2C8. Цитохром СYP3A4 задействован в метаболизме более чем 150 лекарств. Следовательно, можно ожидать более высокую вероятность взаимодействия лекарств с троглитазоном и пиоглитазоном, нежели с розиглитазоном [39]. Сообщалось о двух случаях гепатотоксического эффекта розиглитазона. Остается непонятным, присуща ли гепатотоксичность всему классу этих препаратов или она имеет отношение к токофероловой боковой цепи троглитазона. И тем не менее, как свидетельствуют исследования, частота гепатотоксических эффектов розиглитазона значительно меньше, чем у троглитазона. До сих пор не известно, присуща ли гепатотоксичность пиоглитазону [40]. Имеется сообщение о случае гранулематозного гепатита, ассоциированного с применением розиглитазона [41].

Оценка функционального состояния печени у пациентов с СД II типа во время клинических исследований свидетельствует о том, что розиглитазон не вызывает нарушения функции печени. Подтверждением этому может служить анализ данных о функции печени у больных СД II типа в исходном состоянии и в динамике наблюдения из 13 двойных слепых, 2 открытых активно контролируемых и 7 открытых продолжительных исследований по лечению розиглитазоном, выполненных в амбулаторных центрах Северной Америки и Европы. В целом, исследованиями было охвачено 6000 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет, страдающих СД II типа [42]. Пациенты проходили обследование функции печени до назначения розиглитазона и исключались из исследования, если в исходном состоянии уровни печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы в 2,5 раза превышали верхнюю границу нормы. В исходном состоянии 5,6 % пациентов с СД II типа (средний уровень HbA1c 8,5–9,0 %) имели уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) в 1,0–2,5 раза выше верхней границы нормы. При антидиабетической терапии у большинства (83 %) пациентов отмечено снижение уровней АлАТ практически до нормальных значений. Процент больных, у которых на фоне терапии содержание АлАТ в сыворотке крови в 3 раза превышало верхнюю границу нормы, был следующим: при лечении розиглитазоном — 0,32; при приеме плацебо — 0,17; при лечении производными сульфонилмочевины, метформином или при инсулинотерапии — 0,40. Соответствующая этим показателям частота повышения АлАТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы в пересчете на 100 чел. в год составила 0,29; 0,59 и 0,64. Таким образом, не получено доказательств гепатотоксичности в исследованиях,

охвативших за год 5 006 пациентов, получавших монотерапию розиглитазоном, и 5 508 пациентов с комбинированной терапией. Более того, обнаружено снижение умеренно повышенных уровней АлАТ до практически нормальных после адекватного гликемического контроля розиглитазоном или другими антигипергликемическими средствами.

Эффективность и безопасность комбинации розиглитазона с метформином изучали в рандомизированном двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании, проводившемся в 4 медицинских центрах Мехико [43]. 116 пациентов с СД II типа были рандомизированы на следующие группы: метформин 2,5 г/сут + плацебо (n=39); метформин 2,5 г/сут + розиглитазон 2 мг 2 раза в день (n=37) и метформин 2,5 г/сут + розиглитазон 4 мг 2 раза в день (n=40). Продолжительность терапии составляла 26 нед. Уровни HbA1c к 26-й неделе лечения достоверно снизились при приеме розиглитазона 4 мг/сут (на 0,7 %; p=0,0052) и значительно — при дозе розиглитазона 8 мг/сут (на 1,2 %; p=0,0008), а в группе плацебо возросли на 0,3 % (p=0,2651). Показатели глюкозы и фруктозамина натощак также в сравнении с плацебо существенно улучшились при комбинации метформина с розиглитазоном в зависимости от дозы последнего (p=0,0019 и p=0,0006 соответственно). В обеих группах с розиглитазоном отмечено снижение уровней С-пептида и иммунореактивного инсулина. Несмотря на относительное повышение в группах пациентов с розиглитазоном ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, соотношение ОХС/ХС ЛПВП не изменялось. Во всех трех группах пациентов соотношение лиц с одними и теми же побочными явлениями было приблизительно одинаковым. Случаев гепатотоксичности не зарегистрировано. Таким образом, добавление розиглитазона в дозах 4 и 8 мг/сут к метформину улучшает гликемический профиль у пациентов с СД II ти-

па без адекватного контроля заболевания на монотерапии метформином. Более того, комбинация розиглитазона с метформином хорошо переносится.

Описан клинический случай лечения розиглитазоном (авандиа) пациентки с вторично инсулинзависимым СД II типа с микро- и макроангиопатиями и выраженной ИР [44]. Спустя 3 мес лечения розиглитазоном дозы инсулина у пациентки снизились на 36 % (со 176 до 112 ЕД в сутки) и, соответственно, снизились уровни HbA1c эритроцитов с 8,4 до 5,3 %. Несмотря на результаты лечения, превосшедшие все ожидания, терапия розиглитазоном была прекращена по причине тяжелой застойной сердечной недостаточности.

По данным рандомизированных исследований, общими побочными эффектами розиглитазона (авандиа) были отеки, небольшое снижение гемоглобина и гематокрита (вследствие гемодилюции), увеличение массы тела и отклонения в липидном спектре, в частности гиперхолестеринемия из-за увеличения содержания ОХС в сыворотке крови в результате повышения содержания ХС в составе ЛПНП и ЛПВП [27, 39].

В заключение отметим, что тиазолидин-дионы произвели значительный и уникальный фармакологический прорыв в лечении лиц с СД II типа. На наш взгляд, представленный обзор данных по применению представителя этого класса препаратов розиглитазона (авандиа) в коррекции ИР и связанных с ней метаболических расстройств у больных СД II типа позволит правильно сориентировать врачей на рациональном, подкрепленном информацией выборе препарата.

Обеспечивая компенсацию СД II типа путем непосредственного влияния на ИР, розиглитазон (авандиа) представляет собой важный новый терапевтический «инструмент» для врачей практического здравоохранения.

Список литературы

1. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. К.: Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 1996. 152 с.
2. Ефімов А.С., Ткач С.Н. Современная пероральная сахароснижающая терапия сахарного диабета 2 типа. *Діабет і життя* 2001; 2: 6–8.
3. Маньковский Б.Н. Сахароснижающая терапия при сахарном диабете 2 типа. *Лікування та діагностика* 2000; 2: 39–42.
4. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X. Харьков: Гриф, 2002. 250 с.
5. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 1995; 75 (3): 473–486.
6. Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Чернова Н.А., Карпов Ю.А. Метаболический синдром: возможности применения метформина. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (2): 77–81.
7. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. *Кардиология* 2001; 3: 4–9.
8. Genevieve M., Schoonjans K., Staels B., Auwerx J. PPAR activators improve glucose homeostasis by changing fatty acid partitioning. *Atherosclerosis XI*; Ed. by P. Jacotot, D. Mathe, J.C. Fruchart. Paris: Elsevier, 1998: 35–47.

9. *Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B.M.* Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994; 79: 1147–1156.
10. *Braissant O., Foufelle F., Scotto C., Dauca M., Wahli W.* Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors: tissue distribution of PPAR α , β and γ in the adult rat. *Endocrinology* 1995; 137: 354–366.
11. *Wahli W.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med. Weekly* 2002; 132, 7–8: 83–91.
12. *Fajas L., Auboeuf D., Raspe E. et al.* Organization, promoter analysis and expression of the human PPAR γ gene. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 18779–18789.
13. *Boden G., Chen X., Ruiz J., White J.V., Rossetti L.* Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2438–2446.
14. *De Vos P., Defebvre A.M., Miller S.G. et al.* Thiazolidinediones repress ob gene expression via activation of PPAR γ . *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1004–1009.
15. *Kallen C.B., Lazar M.A.* Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1996; 93: 5793–5796.
16. *Lebovitz H., Banerji M.* Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog. Horm. Res.* 2001; 56: 265–294.
17. *Beales P.E., Pozzilli P.* Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in non-obese diabetic (NOD) mouse: implications for human type I diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18 (2): 114–117.
18. *Haffner S.M., Greenberg A.S., Weston W.M. et al.* Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106 (6): 679–684.
19. *Marx N., Froehlich J., Siam L. et al.* Antidiabetic PPAR gamma — activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (2): 283–288.
20. *Viberti G.C.* Rosiglitazone: potential beneficial impact on cardiovascular disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 5, 7 (p. 2): 128–134.
21. *Khandoudi N., Delerive P., Berrebi-Bertrand I. et al.* Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, inhibits the Jun NH(2)-terminal kinase activating protein 1 pathway and protects the heart from ischemia reperfusion injury. *Diabetes* 2002; 51 (5): 1507–1514.
22. *Sidell R.J., Cole M.A., Draper N.J. et al.* Thiazolidinedione treatment normalizes insulin resistance and ischemic injury in the Zucker Fatty rat heart. *Diabetes* 2002; 51 (4): 1110–1117.
23. *Asakawa M., Takano H., Nagai T. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Circulation* 2002; 105 (10): 1152–1154.
24. *McTernan P.G., Harte A.L., Anderson L.A. et al.* Insulin and rosiglitazone regulation of lipolysis and lipogenesis in human adipose tissue in vitro. *Diabetes* 2002; 51 (5): 1493–1498.
25. *Virtanen K.A., Hallsten K., Parkkola R. et al.* Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 2003; 52 (2): 283–290.
26. *Khan M.A., St. Peter J.V., Kue J.L.* A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25 (4): 708–711.
27. *Boyle P.J., King A.B., Olansky L. et al.* Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin. Ther.* 2002; 24 (3): 378–396.
28. *Freed M.I., Ratner R., Marcovina S.M. et al.* Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (9): 947–952.
29. *Stumvoll M., Haring H.U.* Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann. Med.* 2002; 34 (3): 217–224.
30. *Pittas A.G., Greenberg A.S.* Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002; 3 (5): 529–540.
31. *Carey D.G., Cowin G.L., Galloway G.J. et al.* Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. *Obes. Res.* 2002; 10 (10): 1008–1015.
32. *Wagstaff A.J., Goa K.L.* Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62 (12): 1805–1837.
33. *Vestergaard H., Lund S., Pedersen O.* Rosiglitazone treatment of patients with extreme insulin resistance and diabetes mellitus due to insulin receptor mutations has no effects on glucose and lipid metabolism. *J. Intern. Med.* 2001; 250 (5): 406–414.
34. *Mayerson A.B., Hundal R.S., Dufour S. et al.* The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (3): 797–802.
35. *Stuhlinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. et al.* Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287 (11): 1420–1426.
36. *Yang W.C., Jeng C.Y., Wu T.J. et al.* Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25 (2): 376–380.
37. *Barkis G., Viberti G., Weston W.M. et al.* Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17 (1): 7–12.

38. Goldstein B.J. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on efficacy. *Metab. Res. Rev.* 2002; 18 (2): S16–S22.
39. Lebovitz H.E. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18 (2): S23–S29.
40. Tolman K.G. Thiazolidinedione hepatotoxicity: a class effect? *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 113: 29–34.
41. Dhawan M., Agrawal R., Ravi J. et al. Rosiglitazone — induced granulomatous hepatitis. *Clin. Gastroenterol.* 2000; 34 (5): 82–84.
42. Lebovitz H.E., Kreider M., Freed M.I. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2001; 25 (5): 815–821.
43. Gomez-Perez F.J., Fanghanel-Salmon G., Antonio Barbosa J. et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18 (2): 127–134.
44. Redderstrale M., Groop L. A case report. Rosiglitazone treatment was highly effective yet had to be terminated. *Lakartidningen.* 2002; 99 (5): 407–410.

РОЗИГЛИТАЗОН: НОВІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ ІІ ТИПУ

I.I. Єрмакович, В.А. Чернишов, С.П. Моложягіна, С.В. Белозьорова

Огляд літератури присвячено актуальній проблемі корекції інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних розладів у хворих на цукровий діабет за допомогою розиглітазону, який є представником відносно нового класу антидіабетичних препаратів — тiazолідиндіонів. Наведено сучасні дані, що стосуються численних механізмів дії розиглітазону, його ефективність й безпеку в застосуванні, що сприятиме покращанню якості лікування хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: тiazолідиндіони, метаболічні розлади, цукровий діабет.

THE NEW POSSIBILITIES OF INSULIN RESISTANCE CORRECTION DURING DIABETES MELLITUS OF TYPES II WITH ROSIGLITAZONE

I.I. Yermakovych, V.A. Chernyshov, S.P. Molotyagina, S.V. Belozorova

The review is devoted to the actual problem of insulin resistance correction and correction of associated metabolic disorders diabetes mellitus in type II with rosiglitazone that belongs to the relatively new class of antidiabetic drugs thiazolidinediones. The modern data about numerous mechanisms of rosiglitazone action and about its efficacy and safety in clinical usage are adduced. The introduction with them will promote to improvement of treatment quality in patients with diabetes mellitus of type II.

Key words: thiazolidinediones, metabolic disorders, diabetes mellitus.

ФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ ИНОЗИТОЛФОСФАТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

О.А. Чучелина

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты исследования фракционного состава инозитолфосфатов плазмы крови у больных хроническим гломерулонефритом. Установлено, что при различных клинических вариантах хронического гломерулонефрита наблюдаются характерные изменения инозитолфосфатного спектра плазмы крови, которые отражают усиление процессов гидролиза мембранных фосфоинозитидов и нарушение транспорта ионов кальция через клеточные мембраны, что приводит к дальнейшему прогрессированию гломерулонефрита.

Ключевые слова: гломерулонефрит, внутриклеточный кальций, фосфолипиды, инозитолфосфаты, клеточные мембраны.

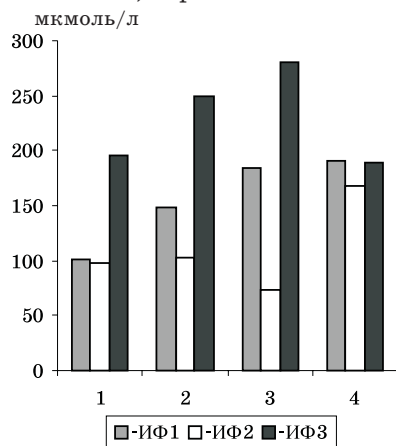
При иммуновоспалительных реакциях в почках отмечается высокое содержание антител к отрицательно заряженным фосфолипидам клеточных мембран, в том числе и к фосфоинозитидам (ФИ) [1–3]. Данный факт дает основание предположить, что в патогенезе хронического гломерулонефрита (ХГН) важную роль играют нарушения метаболизма ФИ.

Материал и методы. Фракционный состав инозитолфосфатов (ИФ) исследовали у 70 пациентов с ХГН (28 муж., 42 жен.) в возрасте от 16 до 65 лет. Гломерулонефрит с сохраненной функцией почек и мочевым синдромом диагностирован у 27 пациентов, ХГН с нарушением функции почек в стадии ХПН II — у 43, из них у 14 установлена нефротическая

форма ХГН и у 29 — гипертензивная форма ХГН. Контрольную группу составили 20 относительно здоровых лиц.

Фракционный состав ИФ в плазме крови изучали методом колоночной хроматографии [4].

Результаты и их обсуждение. По данным исследования суммарный уровень ИФ в плазме крови повышен у всех больных ХГН (рисунок). Однако фракционный состав ИФ различается при различных клинических вариантах течения ХГН. Так, у больных с сохраненной функцией почек было повышено содержание фракций ИФ (ИФ1 — в 1,46 раза и ИФ3 — в 1,26 раза) по сравнению с уровнем в группе контроля. Важно отметить значительное увеличение концентрации ИФ1 в 1,82 раза и ИФ3 в 1,43 раза в плазме крови больных с нефротической формой ХГН по сравнению с контролем. В данной группе обследуемых также отмечалось незначительное статистически достоверное снижение фракции ИФ2 в 0,73 раза. У больных с гипертоническим вариантом течения ХГН значительно увеличен уровень ИФ2 и ИФ1 в 1,73 и 1,89 раза соответственно по сравнению с контролем. Суммарный показатель ИФ был достоверно выше контрольного при всех клинических вариантах ХГН: при латентном течении ХГН — в 1,26 раза, при нефротическом — в 1,35 раза и при гипертоническом — в 1,38 раза.



Содержание инозитолфосфатов в плазме крови больных контрольной группы (1) и группы больных хроническим гломерулонефритом латентной (2), нефротической (3) и гипертензивной (4) форм

Полученные данные позволяют предположить у всех обследованных больных значительное усиление гидролиза ФИ, что может привести к нарушению проницаемости мембран и увеличению содержания ИФ в плазме. При ХГН с достаточной функцией почек, вероятно, усилен как гидролиз ФИ, так и метаболизм ИФ (увеличение концентрации всех фракций ИФ). Возможно, что нарушение проницаемости мембран в данном случае будет ми-

нимальным. Учитывая тот факт, что при нефротическом варианте ХГН суммарное содержание ИФ достоверно выше, чем при ХГН с достаточной функцией почек, можно говорить об интенсивном гидролизе на фоне снижения ресинтеза ФИ биомембран. Маркером данных процессов является увеличение фракции ИФ1 при сниженном уровне ИФ2. У больных с гипертензивной формой ХГН ИФ3, вероятно, используется не только как мессенджер, но и в качестве энергоисточника. Наблюдаемое преобладание ИФ2 над показателем контроля связано с активацией ресинтеза ФИ. Учитывая связь гидролиза ФИ с транспортом кальция через мембраны клеток, можно предположить, что у больных с достаточной функцией почек изменение содержания внутриклеточного кальция незначительно (суммарный уровень ИФ меньше, чем в других группах обследованных). При нефротическом варианте ХГН увеличение внутриклеточной концентрации кальция происходит преимущественно вследствие увеличения количества ИФ1, который участвует в регуляции «входа» кальция через цитоплазматическую мембрану. Содержание кальция при гипертоническом варианте ХГН выше, чем в остальных группах обследованных, о чем свидетельствует увеличение показателя суммарного содержания ИФ. Повышение содержания внутриклеточного кальция происходит в результате роста показателей ИФ1 и ИФ2. Увеличение концентрации кальция в цитоплазме влечет за собой активизацию процесса аккумуляции его в митохондриях, что является основной причиной разобщения процессов клеточного дыхания и фосфорилирования, т. е. приводит к снижению синтеза АТФ [5]. При этом в тканях возникает энергодефицитное состояние, которое является дополнительным механизмом в цепи факторов, способствующих прогрессированию ХГН.

Выводы

1. Все клинические варианты хронического гломерулонефрита сопровождаются повышением суммарного содержания инозитолфосфатов в плазме крови.

2. При различных клинических вариантах хронического гломерулонефрита наблюдаются характерные изменения фракционного состава инозитолфосфатов.

3. У больных с хроническим гломерулонефритом значительно усилен гидролиз фосфинозитидов, что может приводить к нарушению проницаемости клеточных мембран и увеличению содержания инозитолфосфатов в плазме крови.

4. Отмечаемые изменения метаболизма инозитолфосфатов влекут за собой повышение концентрации внутриклеточного кальция и,

как следствие, приводят к разобщению механизмов клеточного дыхания и фосфорилирования, что способствует дальнейшему прогрессированию хронического гломерулонефрита.

В перспективе изучение обмена инозитолфосфатов позволит полнее раскрыть цепь патогенетических неиммунных механизмов прогрессирования гломерулонефрита.

Список литературы

1. Stephen B., Shears Ph. D. Inositol Signaling. Cell. Signal. 1994; 6, 4: 433–438.
2. Meneton P., Imbert-Teboul M., Bloch-Faure M. Colinergic agonists increase phosphoinositide metabolism and cell calcium in isolated rat renal proximal tubule. Am. J. Physiol. 1996; 271, 2: 382–390.
3. Spath M., Pavenstadt H., Muller C., Petersen J. et al. Regulation of phosphoinositide hydrolysis and cytolitic free calcium induced by endothelin in human glomerular endothelial cells. Nephrol. Dial. Transplant. 1995; 10, 8: 1299–1304.
4. Фундлей Д.Ж., Эванз У. Биологические мембраны. Методы. М.: Мир, 1990. 440 с.
5. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.: Наука, 1994. 225 с.

ФРАКЦІЙНИЙ СКЛАД ІНОЗИТОЛФОСФАТІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

О.А. Чучеліна

Наведено результати дослідження фракційного спектра інозитолфосфатів у хворих на хронічний гломерулонефрит. Встановлено, що при різних клінічних варіантах хронічного гломерулонефриту спостерігаються характерні зміни інозитолфосфатного спектра плазми крові, які відбивають посилення процесів гідролізу мембранних фосфінозитидів та порушення транспорту іонів кальцію крізь клітинні мембрани, що призводить до подальшого прогресування гломерулонефриту.

Ключові слова: гломерулонефрит, внутрішньоклітинний кальцій, фосфоліпіди, інозитолфосфати, клітинні мембрани.

FACTIONAL COMPOSITION OF PLASMA INOSITOLPHOSPHATES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

О.А. Chuchelina

Factional composition of plasma inositolphosphates has been studied in patients with chronic glomerulonephritis. It was established, that the level of inositolphosphates depends from clinical types of disease. These changes of plasma inositolphosphates show the activation of phosphoinositides hydrolysis and violation of calcium transport through cellular membranes. All these mechanisms lead to the development and progress of glomerulonephritis.

Key words: glomerulonephritis, intracellular calcium, phospholipids, inositolphosphates, cellular membrane.

УРОВЕНЬ ПАРАТГОРМОНА И КАЛЬЦИТОНИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Е.А. Броше

Харьковский государственный медицинский университет

Иммуноферментным методом определено, что у больных распространенным псориазом концентрации основных гормонов, регулирующих уровень кальция в крови, в среднем повышены. Установлено, что повышение концентрации этих гормонов имеет место только у части больных. Представлено гипотетическое объяснение механизма развития данного дисгормонального состояния и значения его в патогенезе псориаза.

Ключевые слова: паратгормон, кальцитонин, псориаз.

Большие площади кожи, пораженной псориазическим процессом при наличии диссеминированного псориаза, позволяют предположить резкое уменьшение синтеза в коже витамина D_3 , обеспечивающего всасывание кальция в тонком кишечнике. К тому же у больных псориазом, согласно результатам клинко-морфологического анализа висцеральных проявлений псориазической болез-

ни, формируется дерматогенная энтеропатия [1], т. е. создаются местные условия, затрудняющие всасывание кальция в тонком кишечнике. У больных псориазом, действительно, имеет место гипокальциемия [2–4]. Однако в доступной литературе нет данных об изменении концентрации в крови паратгормона и кальцитонина — гормонов, регулирующих кальциевый обмен, у больных псориазом.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения содержания паратгормона и кальцитонина в крови больных псориазом.

Материал и методы. Обследовано 45 больных диссеминированным псориазом (25 муж., 21 жен.) в возрасте от 19 до 52 лет во время весеннего обострения. Анамнез болезни — от 1 мес до 17 лет. Площадь пораженной кожи составляла от 0,7 до 1,6 м². Забор венозной крови осуществляли утром натощак в начале рецидива, в 1-й день обращения к врачу-дерматологу. Группу контроля составили 18 доноров — практически здоровых людей в возрасте 20–45 лет. Соотношение полов в группе контроля близко к 1:1.

Концентрацию паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов фирмы ELISA (США).

Результаты и их обсуждение. Средние значения концентрации паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови свидетельствуют о наличии достоверной гиперпаратгормонемии и гиперкальцитонинемии (таблица).

Содержание паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови больных псориазом

| Группа обследованных | Паратгормон, пг/мл | Кальцитонин, пкг/мл |
|--------------------------|--------------------|---------------------|
| Больные псориазом (n=45) | 46,06±3,46* | 71,72±2,12* |
| Контроль (n=18) | 26,07±3,65 | 61,78±1,46 |

* Достоверно по сравнению с показателем контроля.

С учетом взаимосвязей содержания паратгормона и кальцитонина в крови составлена схема, объясняющая выявленные нарушения. Паратгормон и витамин Д₃ считают синергистами, поскольку паратгормон стимулирует превращение образованного в коже под действием УФО холекальциферола в активный 1,25-дихолекальциферол, который регулирует синтез Са-транспортного белка. Исходя из этого, можно предположить, что снижение образования витамина Д₃ у больного псориазом начинает компенсироваться гиперпродукцией паратгормона, что параллельно стимулирует и резорбцию кальция из костей. Вероятно, в динамике кальциево-гормональных отношений имеется период с наличием гиперкальциемии, что обуславливает увеличение секреции кальцитонина, т. е. кальциево-гормональный гомеостаз формируется на другом уровне.

Результаты анализа полученных данных показали, что у 12 больных псориазом отмечен нормальный уровень паратгормонемии, у остальных — повышенный. Еще большее количество больных имели нормальный уровень кальцитонинемии (28 чел.), тогда как 15 больных — повышенный.

У наблюдаемых больных выделили следующие варианты сформировавшихся взаимосвязей между уровнями паратгормонемии и кальцитонинемии.

Во-первых, у пациентов с непродолжительным анамнезом заболевания и малой площадью поражения кожи содержание в крови паратгормона и кальцитонина — на уровне нормы (за норму приняты значения в пределах $M \pm 2\delta$ в контрольной группе, что включает 95,5 % значений показателей). Можно предположить, что непораженная кожа у данных больных компенсирует понижение продукции витамина Д₃ пораженной кожей.

Во-вторых, при усилении суммарного поражения кожи, в частности при увеличении количества перенесенных обострений и площади пораженной кожи при этом, вначале усиливается продукция паратгормона и кальцитонина, т. е. формирование упомянутого другого уровня взаимосвязей паратгормона и кальцитонина. Отмечаемое после 3-недельного лечения уменьшение значений концентрации паратгормона и кальцитонина в крови

косвенно подтверждает тот факт, что гиперпаратгормонемия и гиперкальцитонинемия у этих больных напрямую связаны с поражением кожи и невозможностью выполнения ее функций.

В-третьих, долго болеющие псориазом пациенты имеют либо менее выраженную гиперпаратгормонемию и гиперкальцитонинемию, либо даже значения показателей на уровне нормальных. При этом после 3-недельного лечения имеет место некоторое повышение значений данных показателей. Объяснение подобной ситуации очень сложно. Можно предположить, что у таких больных в период рецидива происходит декомпенсация функции С-клеток щитовидной железы и паращитовидных желез, а успешное лечение, улучшение состояния кожи, видимо, ведет к усилению синтеза витамина Д₃, снижению «потребления» этих гормонов тканями-мишенями. Кроме того, можно говорить о компенсации поступления кальция в организм вследствие усиления продукции других гормонов, в частности СТГ, половых, тиреоидных.

Значение обсуждаемых патологических изменений гормональной регуляции уровня кальциемии многообразно. Одним из прояв-

ний можно считать вероятный остеопороз, а также повышение возбудимости нейронов, хотя тонус симпатической нервной системы в целом понижается. Другим проявлением можно считать включение гипокальциемии в механизм хронизации псориазического процесса.

Известно, что у больных псориазом происходит увеличенный транспорт кальция в пораженную кожу [2, 5]. Кальций является элементом, стимулирующим дифференцировку эпидермоцитов, т. е. достаточное количество кальция в эпидермоцитах шиповатого слоя и, тем более, во внеклеточном матриксе зернистого слоя препятствует развитию рецидива псориаза, поскольку дифференцированные эпидермоциты не пролиферируют [6]. Можно предположить, что обострение, т. е. резкая гиперпролиферация эпидермоцитов, разворачивается в связи с гиповитаминозом D_3 , вероятнее, осенью или весной. Снижение уровня образующегося в коже витамина D_3 обуславливает ухудшение всасывания кальция в кишечнике, формирование гипокальциемии. Пока-

зано, что рецепторы витамина D имеются не только в энтероцитах, но и во многих других клетках, в частности: в клетках печени, почек, остеокластах, кератиноцитах [8, 9]. Таким образом, можно считать, что благодаря присутствию достаточного количества витамина D_3 в клетки эпидермиса проникает кальций. Недостаточное содержание кальция в эпидермоцитах тормозит их созревание, поэтому происходит гиперпролиферация эпителия. Успешное лечение больных псориазом при использовании кальцитриола — синтетического аналога витамина D — является подтверждением высказанных предположений [10–12].

Таким образом, средние показатели паратгормонемии и кальцитонинемии в группе больных псориазом достоверно выше, чем в группе контроля. Анализ взаимосвязей этих показателей позволяет объяснить формирование звеньев патогенеза псориаза, завершающихся гиперпролиферацией эпидермоцитов и торможением их дифференцировки.

Список литературы

1. Шлопов В.Г., Шевченко Т.И. Клинико-морфологический анализ висцеральных проявлений псориазической болезни. Врач. дело 1988; 5: 88–91.
2. Гончаренко М.С., Кондакова А.К., Роцкая О.М. Состояние кальциевого гомеостаза у больных псориазом в период усиленного эпидермопоза. Вопросы мед. химии 2001; 3: 42–45.
3. Таркина Т.В., Косухин А.Б., Батпеннова Г.Р. и др. Связь степени выраженности кожного процесса и отдельных биохимических показателей сыворотки крови у детей, больных псориазом, разного возраста и пола. Новости дерматологии 2000; 4: 76–79.
4. Броше Е.А., Жукова Н.В., Подгорная Н.Б. и др. Ионный обмен у больных с распространенным псориазом. Экология и здоровье человека: XI междунар. науч.-техн. конф., 9–13 июня 2003 г., Бердянск. Харьков: Изд-во ЧП Северская, 2003: 150–155.
5. Баев А.И. Обоснование применения рамона в комплексной терапии ограниченного псориаза у детей и лиц пожилого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы, 2000. 33 с.
6. Lee E., Jeon S.H., Yi J.Y., Jin Y.I. et al. Calcipitriol inhibits autocrine phosphorylation of EGF receptor in a calciumdependent manner, a possible mechanism for its inhibition of cell proliferation and stimulation of celldifferentiation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001; 284, 2: 419–425.
7. Родионов А.Н. Вестн. дерматологии 1998; 5: 14–22.
8. Перламутров Ю.Н., Шарыпова И.В. Вестн. дерматологии 1999; 3: 55–57.
9. Van de Kerkhof. An update in vitamin D3 analogues in the treatment of psoriasis. Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol. 1998, Jan.–Feb.; 11 (1): 2–10.
10. Brown A.J. Therapeutic uses of vitamin D analogues. Am. J. Kidney Dis. 2001, Nov.; 38, 5: S3–S19.
11. Суханова Н.М., Самсонов В.А., Смоляникова В.А. Дайвонкс (кальцитриол) в комплексной терапии больных псориазом с учетом иммуногистохимических показателей кожи. Вестн. дерматологии и венерологии 2003; 4: 26–29.

РІВЕНЬ ПАРАТГОРМОНУ Й КАЛЬЦИТОНИНУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

О.А. Броше

Імуноферментним методом визначено, що в крові хворих на розповсюджений псориаз концентрації основних гормонів, що регулюють рівень кальцію в крові, в середньому підвищені. Встановлено, що підвищення концентрації цих гормонів має місце тільки у частини цих хворих. Подано гіпотетичне пояснення механізму розвитку даного дисгормонального стану і значення його в патогенезі псориазу.

Ключові слова: паратгормон, кальцитонін, псориаз.

PARATHORMON' AND CALCITONIN' LEVEL IN A BLOOD OF PATIENTS WITH PSORIASIS

E.A. Broshe

The state of hyperparathormonemia and hypercalcitoninemia was found in patients with psoriasis. It was determined, that only part of patients had high level of these hormones. Description of development of this dishormonal state and the role in pathogenesis of psoriasis was given.

Key words: parathormon, calcitonin, psoriasis.

ПЕДИАТРИЯ

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ЛИПИНА
НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ*Ю.В. Одинец, В.Г. Чернуский**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены данные, касающиеся влияния различных липосомальных форм липина на состояние иммунитета у детей, больных бронхиальной астмой, и обоснованы его преимущества перед другими препаратами, используемыми при бронхиальной астме у детей.

Ключевые слова: липосомы, лечение, бронхиальная астма, иммунная система.

Бронхиальная астма (БА) у детей является хроническим воспалительным заболеванием бронхолегочной системы и при всем многообразии полиэтиологического потенциала и клинических проявлений развивается как иммунопатологический процесс [1].

В патогенезе БА ведущее значение принадлежит механизмам, реализующимся через гуморальный и клеточный иммунитет, с последующим формированием гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, развитию вторичного иммунодефицита, снижению факторов неспецифической резистентности, формированию аутосенсibilизации, развивающейся, как правило, на первичные и вторичные антигены [2, 3].

В этой связи при лечении детей с БА существенное значение приобретают новые формы лекарственных препаратов — липосомы, обеспечивающие доставку лекарственного вещества в неизменном виде в бронхолегочную систему и во внутриклеточную среду. Липосомальные препараты могут эффективно использоваться для коррекции иммунного гомеостаза при инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях, к которым относится и БА, у детей. Они имеют несомненное преимущество перед рекомендуемыми экспертной группой Консенсуса глюкокортикостероидов, которые как при ингаляционном, так и при пероральном применении не обеспечивают эффективного контроля клинических симптомов заболевания при среднетяжелом и особенно при тяжелом ее течении, а также не приводят к восстановлению иммунного гомеостаза у данного контингента детей [4].

В связи с этим в клинической практике в целях коррекции иммунного гомеостаза все шире используют ингаляционное применение фосфодиэтилхолиновых липосом (липина). Липин представляет собой мультивезикулярную липосому, в которой каждый бислой разделен водной фазой, а наличие липидной мембраны и ее структурной «упаковки» предохраняет липосомы от действия ферментных систем крови и тканевых транссудатов. Кроме того, липосомы обладают уникальной способностью внутриклеточной доставки лекарственных препаратов, что достигается благодаря слиянию липосомы с клеточной мембраной (при этом ее липидные компоненты встраиваются в мембрану) либо при захвате липосом клетками вследствие фагоцитоза. При последнем деградация липидной оболочки начинается уже в эндовакуолях до ее попадания в лизосомы. При этом обеспечивается выход неповрежденного лекарственного препарата в клеточную цитоплазму. Это открывает перспективы повышения эффективности пролонгации терапевтического действия самих препаратов, включенных в липосомы, при одновременном снижении их доз, а также и самостоятельного влияния ненагруженных липосом на структурные компоненты эффекторных клеток, стабилизацию лизосомальных структур и ингибирование синтеза биологически активных веществ и хемоаттрактантов.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных липосомальных форм липина на состояние иммунного гомеостаза у детей, больных БА.

Различные формы липина получены с помощью изменения дисперсионной среды ли-

посом, что обеспечивает расширение терапевтического спектра их активности.

К данному спектру активности относятся:

- особая совокупность биологических свойств, характерных для функций клеточных мембран;
- фармакодинамика в организме с последовательным распределением и накоплением в бронхолегочной системе;
- биологическая совместимость с ферментными и иммунологическими системами организма;
- адгезивность;
- особый характер взаимодействия с клетками в виде эндоцитоза или прямого слияния с их мембранами;
- стимуляция фагоцитоза;
- иммунокорректирующий и иммуносупрессивный эффекты в зависимости от состава фосфолипидов и лекарственных препаратов, входящих в липосому.

Лекарственные свойства липосом базируются на варьировании некоторыми типами фосфолипидов, включении в их состав различных химических соединений, повышающих их стабильность и избирательный транспорт, этиотропизм в отношении клеток-мишеней.

В этой связи нами предлагается новый тип липосомальной формы липина на основе изменения состава дисперсионной среды путем применения растворов, обладающих биологической активностью. В качестве такого применен антибактериальный препарат «Эктерицид». В работе использованы как фосфодиэтилхолиновые липосомы (липин) без наполнителя, так и его липосомальная форма с эктерицидом.

Материал и методы. Проведено комплексное клинко-иммунологическое обследование 135 детей, больных БА, в возрасте от 3 до 14 лет, получавших курс лечения как липосомами без наполнителя (липин), так и его липосомальную форму с эктерицидом, разработанную профессором И.Л. Диким (кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармацевтического университета). Липосомальные препараты назначали ингаляционно через ультразвуковой ингалятор в дозе 5–10 мг/кг массы тела, растворенных в 20 мл эктерицида, на одну ингаляцию 3 раза в день в течение 7–10 дней.

В работе использовали иммунологические методы. Иммуноглобулины (Ig) классов М, А, G определяли методом реакции иммунодиффузии по Манчини (1965), общий сывороточный IgE — с помощью иммуноферментной тест-системы (test-system determinational IgE hominis totum immunofermentale). Определение титра комплемента в сыворотке крови осуществляли по Л.С. Резниковой (1967), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) —

по Haskowa с соавт. (1978) спектрофотометрическим способом селективной преципитации полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000). Абсолютное число Т-лимфоцитов устанавливали непрямой реакцией иммунофлюоресценции (РИФ) с помощью моноклональных антител. Определяли следующие антигены (кластеры) дифференцировки на клетках иммунной системы: CD3 — для идентификации общей популяции Т-клеток, CD4 — для идентификации Т-хелперов (индукторов), CD8 — для идентификации Т-супрессоров/киллеров, CD19 — для идентификации В-лимфоцитов, CD95 — для идентификации мононуклеаров, несущих на клеточной мембране один из маркеров апоптоза (1990).

Результаты и их обсуждение. При проведении клинко-иммунологических исследований у детей, больных БА, отмечено повышенное содержание общей фракции системы комплемента и ЦИК, коррелирующее с тяжестью течения заболевания. При этом установлено закономерное снижение содержания в сыворотке крови фракций IgM и IgG, резкое повышение уровня IgE и незначительное — IgA, а также повышение маркеров В-лимфоцитов CD19 и мононуклеаров, несущих на клеточной мембране один из маркеров апоптоза — CD95 (табл. 1).

Изменение в иммунограммах свидетельствует о том, что патогенез БА у детей усугубляется нарушением функции гуморального иммунитета под знаком аллергической перестройки иммунной системы, а со стороны клеточного иммунитета имеет место усугубляющийся дисбаланс маркеров CD4/CD8 Т-лимфоцитов от легкого течения к тяжелому и снижение маркеров CD8 Т-супрессоров/киллеров.

Ингаляционная терапия различными формами липина способствовала нормализации содержания общей фракции системы комплемента при легком и среднетяжелом течении БА и значительное — при тяжелом, что повлияло на существенное снижение уровня ЦИК. Обращает на себя внимание и значительное снижение IgE при всех степенях тяжести течения заболевания и восстановление до нормальных значений маркеров CD8 Т-супрессоров/киллеров, а также снижение мононуклеаров, несущих на клеточной мембране один из маркеров апоптоза — CD95 (табл. 2). Клинический эффект восстановления нарушенного иммунного гомеостаза зависел прежде всего от компонентного состава фосфолипидов, входящих в состав липосом, и используемого в качестве дисперсионной среды антибактериального препарата «Эктерицид».

Эктерицид представляет собой водорастворимые продукты окисления рыбьего жира в виде низших жирных кислот, их альдегидов

Таблица 1. Данные иммунограмм у детей, больных БА, до проведения терапии различными формами липосомальных препаратов ($M \pm t$)

| Иммунологический показатель | Норма иммунологического показателя | Тяжесть течения БА | | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------|----------------|
| | | легкая (n=41) | средней тяжести (n=38) | тяжелая (n=35) |
| Со, гем. ед. | 55,4±3,2 | 58,90±2,45 | 70,30±4,18 | 81,50±4,16 |
| ЦИК, ед. опт. плот. | 10–40 | 149,80±8,16 | 180,4±11,2 | 226,90±5,94 |
| ЦИК/С | 0,18–0,72 | 2,54 | 2,56 | 2,78 |
| IgM, г/л | 1,52±0,04 | 1,28±0,36 | 1,24±0,26 | 1,14±0,23 |
| IgA, г/л | 1,20±0,06 | 1,16±0,32 | 1,74±0,38 | 2,26±0,21 |
| IgG, г/л | 13,18±0,380 | 10,40±1,36 | 9,2±1,5 | 6,50±1,11 |
| IgE, КЕ/л | 35–70 | 90,60±8,14 | 219,10±16,3 | 246,48±13,98 |
| СД19, % | 12–22 | 23,60±1,19 | 27,30±1,12 | 29,60±1,63 |
| СД3, % | 62–69 | 59,34±4,17 | 57,76±3,18 | 56,29±2,89 |
| СД4, % | 30–40 | 31,90±2,16 | 33,20±2,27 | 35,40±2,86 |
| СД8, % | 25–35 | 23,60±1,38 | 21,00±2,15 | 17,3±1,1 |
| СД4/СД8 | 1,0–1,4 | 1,4 | 1,6 | 2,0 |
| СД95, % | 5–7 | 16,32±1,14 | 27,12±2,48 | 36,72±3,15 |

Примечание. $p < 0,05$ по отношению иммунограмм до проведения терапии различными формами липосомальных препаратов.

Таблица 2. Данные иммунограмм у детей, больных БА, после лечения различными формами липосомальных препаратов ($M \pm t$)

| Иммунологический показатель | Тяжесть течения БА | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | легкая | | средней тяжести | | тяжелая | |
| | липид без наполнения (n=20) | эктерицидная форма липина (n=22) | липид без наполнения (n=20) | эктерицидная форма липина (n=22) | липид без наполнения (n=20) | эктерицидная форма липина (n=22) |
| Со, гем. ед. | 57,50±3,18 | 55,40±2,46 | 64,70±3,26 | 58,90±2,18 | 75,30±4,12 | 62,60±3,24 |
| ЦИК, ед. опт. плот. | 99,60±4,12 | 60,30±3,51 | 121,50±5,17 | 102,1±4,1 | 142,70±6,85 | 109,80±5,12 |
| ЦИК/С | 1,73 | 1,10 | 1,97 | 1,73 | 1,89 | 1,75 |
| IgM, г/л | 1,46±0,23 | 1,51±0,27 | 1,38±0,16 | 1,49±0,19 | 1,29±0,12 | 1,40±0,20 |
| IgA, г/л | 1,17±0,10 | 1,19±0,18 | 1,42±0,23 | 1,33±0,16 | 1,58±0,26 | 1,39±0,21 |
| IgG, г/л | 11,60±1,43 | 12,80±1,51 | 10,70±1,36 | 12,20±1,48 | 10,10±1,24 | 12,30±1,42 |
| IgE, КЕ/л | 79,80±6,24 | 71,30±5,16 | 134,80±7,61 | 94,80±5,35 | 141,80±8,12 | 106,70±6,11 |
| СД19, % | 22,80±1,19 | 22,10±1,29 | 24,60±1,46 | 23,50±1,37 | 26,30±1,62 | 24,20±1,56 |
| СД3, % | 61,60±3,99 | 62,80±4,25 | 59,40±3,48 | 60,10±4,83 | 58,30±3,61 | 59,10±4,15 |
| СД4, % | 30,00±1,26 | 30,60±2,18 | 31,30±1,13 | 31,70±2,28 | 32,90±1,14 | 33,40±2,37 |
| СД8, % | 24,00±1,17 | 25,70±1,18 | 23,60±1,26 | 24,60±1,31 | 22,40±2,25 | 23,50±1,33 |
| СД4/СД8 | 1,3 | 1,2 | 1,3 | 1,2 | 1,5 | 1,4 |
| СД95, % | 10,39±1,68 | 7,10±1,82 | 19,43±1,14 | 16,50±1,47 | 27,10±2,12 | 20,52±1,69 |

Примечание. $p < 0,05$ по отношению иммунограмм после проведения терапии различными формами липосомальных препаратов.

и перекисных соединений, обладающих широким спектром бактерицидного действия в отношении устойчивых к антибиотикам грамотрицательных и грамположительных микро-

организмов, а также выраженными свойствами удаления детергентов — поверхностно-активных веществ (ПАВ), иммуномодулирующими, антиоксидантными и репаративными

эффектами. Установлено, что эктерицидные липосомы обладали способностью сорбироваться на эрозивных участках слизистой бронхов, обеспечивая лечебный эффект непосредственно в зоне поражения. Эктерицидная форма липина оказывает выраженное пролонгированное действие благодаря последовательному разрушению контактных с эрозированной поверхностью липосом.

Входящий в липосому эктерицид оказывает синергизм антибактериальной направленности с фосфодиэтилхолином, что и обусловливает выраженный противовоспалительный антиоксидантный и избирательный иммуносупрессивный эффект на плазматические клетки, продуцирующие как цитотоксические антитела к структурам легочной ткани, так и IgE. Липосомальные формы липина без наполнения лекарственными препаратами и лекарственная эктерицидная фармакосомы способны препятствовать проявлению гиперреактивности и уменьшать обструкцию бронхов благодаря модулированию функциональной активности мембранных рецепторных систем, изменяя их фосфолипидное окружение, восстанавливая разрушенный слой сурфактанта и целостность плазматических мембран путем замещения нарушенного в резуль-

тате длительной гипоксии и хронического воспаления фосфолипидного слоя, а также прямого воздействия на иммунную систему, проявляя иммунокорректирующий эффект.

Таким образом, применение липосомальных форм липина в лечении детей с БА приводит к нормализации гуморального и клеточного звеньев иммунитета, эффективному купированию воспалительного процесса в бронхолегочной системе, что позволяет исключить из комплексной терапии БА у детей ингаляционное и пероральное использование глюкокортикостероидов.

Выводы

1. Применение липосомальных форм липина ингаляционно у детей, больных бронхиальной астмой, приводит к нормализации гуморального и клеточного иммунитета.

2. Липосомальные формы липина эффективно купируют воспалительный процесс в бронхолегочной системе у детей, больных бронхиальной астмой.

3. Применение эктерицидной формы липина позволяет исключить из комплексной терапии бронхиальной астмы у детей ингаляционный и пероральные глюкокортикостероиды.

Список литературы

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Совместный доклад Нац. ин-та сердца, легких и Всемир. организации здравоохранения. 1992 г., март. Пульмонология (приложение), 1996. 134 с.
2. Кобринский Г.Д. Липосомы — транспортеры лекарств. Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Медицина». М., 1989; 2: 27–32.
3. Технологические основы получения и перспективы клинического применения липосом: Метод. рекомендации; Сост. И.Л. Дикий, Л.С. Стрельников, В.И. Чуешов, В.Д. Яковенко, В.Г. Чернуский. К.: РМК МЗ УССР, 1989. 25 с.
4. Сыновец О.А., Лапшин Д.Е., Руденко Ю.В. О перспективах использования липосом в медицинской практике. Врач. дело 1991; 6: 16–18.

ВПЛИВ РІЗНИХ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ ЛІПІНУ НА СТАН ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ю.В. Одиноць, В.Г. Чернуський

Подано дані, що стосуються впливу різних ліпосомальних форм ліпину на стан імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму, та обґрунтовано їхні переваги перед іншими лікарськими препаратами, які застосовують при бронхіальній астмі у дітей.

Ключові слова: ліпосоми, лікування, бронхіальна астма, імунна система.

THE INFLUENCE OF LIPOSOMAL FORMS OF LIPIN ON THE IMMUNITY STATE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Yu.V. Odynets, V.G. Chernuskiy

The data about the use of different of liposomal Lipin in children with bronchial astma and their influence on the immunity state have been presented. Advantages of liposomal forms of preparations over other forms of drugs used in the treatment of bronchial astma are presented.

Key words: liposoma, treatment, bronchial astma, immunologic system.

НЕВРОЛОГИЯ

СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

И.А. Говбах

Городская больница № 3, г. Харьков

У больных эпилепсией пожилого возраста изучена редукция артериального кровотока различной степени выраженности. Установлено, что изменения артериального кровотока определяются в виде межполушарной асимметрии линейной скорости кровотока в артериях основания мозга, а также в изменении значений индекса пульсации. Длительная декомпенсация заболевания у больных пожилого возраста приводит к усилению дисгемических явлений в виде стойкой асимметрии линейной скорости кровотока в артериях основания мозга, а возможно, и к повышению внутричерепного давления, что, в свою очередь, ведет к формированию морфологических изменений мозговой ткани.

Ключевые слова: эпилепсия, мозговая гемодинамика, транскраниальная доплерография, индекс пульсации.

Состояние артериальной гемодинамики у больных эпилепсией пожилого возраста является одним из факторов, влияющих на метаболизм головного мозга, поскольку гемодинамические изменения во многом определяют оксигенацию и энергообеспечение головного мозга. В то же время основные показатели энергетического обмена влияют на состояние артериальной гемодинамики [1, 2].

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение состояния артериального кровоснабжения мозга у больных эпилепсией пожилого возраста.

Материал и методы. Исследование артериального кровоснабжения проводили с использованием метода транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКД) на аппарате «Medata» (Швеция). Выбор данного метода обусловлен тем, что, во-первых, он позволяет с высокой степенью точности лоцировать артерии основания мозга и определять скоростные параметры кровотока, а во-вторых, благодаря своей неинвазивности и безопасности дает возможность проводить многократные обследования в динамике.

Обследовано 66 больных в возрасте от 60 до 75 лет. Состояние артериального кровотока определяли при компенсации и декомпенсации заболевания.

На момент обследования наблюдалась стойкая клиническая и ЭЭГ-компенсация у 39 больных. У всех больных приступы отсутствовали более 6 мес.

У 27 больных наблюдалась декомпенсация эпилепсии, которая определялась значительным учащением приступов и появлением эпилептических феноменов на ЭЭГ.

Контрольная группа состояла из 15 человек 60–75 лет без эпилепсии и цереброваскулярной патологии.

Результаты и их обсуждение. Основными показателями артериальной гемодинамики по данным ТКД являются: средняя линейная скорость кровотока в сифоне внутренней сонной артерии; передней, средней и задней мозговых артериях; в основной артерии; интракраниальных сегментах позвоночных артерий; коэффициент межполушарной асимметрии линейной скорости кровотока в артериях основания мозга и индекс пульсации.

Индекс пульсации представляет собой отношение разницы максимальных систолических и диастолических скоростей к средней скорости кровотока. Пульсационный индекс был выбран для обследования, так как он характеризует упругоэластичные особенности артерий (т. е. периферическое сосудистое сопротивление), а также косвенно указывает на состояние внутреннего давления, отображая, таким образом, взаимосвязь артериального кровотока и интракраниального давления.

При обследовании линейной скорости кровотока в магистральных интракраниальных артериях установлено, что данный показатель в магистральных артериях головного мозга у больных эпилепсией пожилого возраста досто-

верно не отличается от контрольных значений (табл. 1). Среднее значение линейной скорости кровотока достоверно не изменяется при компенсации или, наоборот, декомпенсации заболевания. Четкой взаимосвязи изменений линейной скорости кровотока с локализацией эпилептического очага не установлено, однако у некоторых больных ее изменения отмечались в бассейне кровоснабжения зоны мозга, дающей при ЭЭГ-обследовании наиболее четко обозначенные эпилептические феномены.

Таблица 1. Линейная скорость кровотока у больных эпилепсией пожилого возраста, см/с

| Артерия | Декомпенсация заболевания | Компенсация заболевания | Контрольная группа |
|-------------------|--|-------------------------|--------------------|
| Внутренняя сонная | 30,3±11,4 p>0,05; p ₁ >0,05 | 31,1±6,2 p>0,05 | 31,6±6,1 |
| Передняя мозговая | 40,2±12,3 p>0,05; p ₁ >0,05 | 39,4±11,9 p>0,05 | 40,3±13,6 |
| Средняя мозговая | 51,2±8,8 p>0,05; p ₁ >0,05 | 52,4±7,2 p>0,05 | 49,4±8,4 |
| Задняя мозговая | 30,1±15,4 p>0,05; p ₁ >0,05 | 29,0±6,3 p>0,05 | 28,2±7,8 |
| Позвоночная | 27,1±10,3 p>0,05; p ₁ >0,05 | 29,2±7,3 p>0,05 | 27,9±7,8 |
| Основная | 27,1±9,2 p>0,05; p ₁ >0,05 | 30,1±6,2 p>0,05 | 28,2±6,3 |

Примечание. Здесь и в табл. 2 p — достоверность показателя по сравнению с контролем; p₁ — достоверность показателей при сравнении между группами компенсированных и декомпенсированных больных.

При обследовании артериального кровотока у больных эпилепсией пожилого возраста был определен коэффициент межполушарной асимметрии линейной скорости кровотока в артериях основания мозга. При компенсации заболевания асимметрия линейной скорости кровотока в артериях мозга встречалась чрезвычайно редко и составляла те же значения, что и в контрольной группе (20–25 %).

В период клинической декомпенсации у 24 больных наблюдались изменения артери-

Асимметрия линейной скорости кровотока в артериях основания мозга уменьшалась при компенсации эпилепсии, но сохранялась у некоторых больных. Это происходит, очевидно, вследствие развития сосудистой реакции после каждого приступа, а частое повторение приступов приводит к более стойким нарушениям артериального кровообращения, которые проявляются в виде асимметрии линейной скорости кровотока в магистральных артериях.

Исследован пульсационный индекс у лиц с эпилепсией пожилого возраста и в контрольной группе.

При компенсированном процессе индекс пульсации достоверно не отличается от показателя контрольной группы (табл. 2).

При декомпенсации заболевания у обследуемых больных происходит увеличение индекса пульсации во всех артериальных бассейнах головного мозга. Наиболее выражено и достоверно индекс пульсации повышался в перед-

Таблица 2. Значение индекса пульсации у больных эпилепсией пожилого возраста

| Артерия | Декомпенсация заболевания | Компенсация заболевания | Контрольная группа |
|-------------------|---|-------------------------|--------------------|
| Внутренняя сонная | 1,30±0,21 p<0,05; p ₁ >0,05 | 1,09±0,17 p>0,05 | 1,04±0,18 |
| Передняя мозговая | 1,37±0,18 p<0,01; p ₁ <0,01 | 1,09±0,19 p>0,05 | 1,05±0,20 |
| Средняя мозговая | 1,38±0,19 p<0,005; p ₁ <0,01 | 1,06±0,13 p>0,05 | 1,03±0,21 |
| Задняя мозговая | 1,38±0,21 p<0,005; p ₁ <0,01 | 1,01±0,19 p>0,05 | 0,99±0,22 |
| Позвоночная | 1,35±0,19 p<0,02; p ₁ <0,05 | 1,04±0,24 p>0,05 | 1,03±0,23 |
| Основная | 1,38±0,21 p<0,01; p ₁ <0,05 | 1,05±0,21 p>0,05 | 1,03±0,21 |

альной гемодинамики, проявляющиеся асимметрией линейной скорости кровотока в магистральных интракраниальных сосудах. Асимметрия составляла 25–35 % и наблюдалась в различных артериях:

- в передних мозговых — у 15 больных;
- в средних мозговых — у 18;
- в задних мозговых — у 16;
- в позвоночных — у 18.

ней, средней и задней мозговых артериях; в меньшей степени — во внутренней сонной и позвоночной. Наблюдающееся увеличение пульсационного индекса объясняется влиянием на сосуд извне, т. е. либо повышением внутричерепного давления, либо изменением состояния глиальной ткани, окружающей сосуд.

Таким образом, у больных эпилепсией пожилого возраста наблюдается различной сте-

пени выраженности редукция артериального кровотока, имеющая тенденцию к увеличению при декомпенсации заболевания. Изменения артериального кровотока определяются в виде межполушарной асимметрии линейной скорости кровотока в артериях основания мозга, а также в виде изменений значений индекса пульсации, наиболее выраженном при декомпенсации заболевания. Это свидетельствует об увеличении периферического сопротивления артериальной системы и наличии интракраниальной гипертензии сосудистого генеза при декомпенсации процесса у больных эпилепсией пожилого возраста.

Длительная декомпенсация заболевания у больных пожилого возраста приводит к усилению дисгемических явлений в виде стойкой асимметрии линейной скорости кровотока в

артериях основания мозга, а также к повышению внутричерепного давления, что, в свою очередь, ведет к формированию морфологических изменений мозговой ткани в виде лакунарных и атрофических процессов вещества мозга, определяемых впоследствии при МРТ-обследовании.

Данные изменения артериального кровотока у больных эпилепсией пожилого возраста возникают вследствие механической вазоспастической реакции сосудистой стенки, возможно, в ответ на нарушения нейромедиаторной регуляции во время судорожного разряда [3].

В дальнейшем мы считаем перспективным исследование цереброваскулярной реактивности у больных эпилепсией пожилого возраста, что позволит углубить знания о патогенезе эпилепсии в этой возрастной группе.

Список литературы

1. Борисенко В.В. Никитин Ю.С., Жекамко В.К., Клеменова Н.Н. Транскраниальная доплерография. Методика исследования и диагностические возможности. Обзор зарубежной литературы. Мед. реферат. журн. 1988; 9, 10: 18–24.
2. Практическое пособие по церебральной доплерографии; Под. ред. М.М. Одинак. СПб., 1997. 49 с.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1987. 351 с.

СТАН АРТЕРІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ПОХИЛОГО ВІКУ

І.А. Говбах

У хворих з епілепсією похилого віку вивчено редукцію артеріального кровотоку різного ступеня виразності. Встановлено, що зміни артеріального кровотоку спостерігаються у вигляді міжпівкульової асиметрії лінійної швидкості кровотоку в артеріях основи мозку, а також у зміні значень індексу пульсації. Тривала декомпенсація захворювання у хворих з епілепсією похилого віку призводить до збільшення дисгемічних явищ у вигляді стійкої асиметрії лінійної швидкості кровотоку в артеріях основи мозку, а можливо, і до підвищення внутрішньочерепного тиску, що, у свою чергу, веде до формування морфологічних змін мозкової тканини.

Ключові слова: епілепсія, мозкова гемодинаміка, транскраніальна доплерографія, індекс пульсації.

CONDITION OF AN ARTERIAL HEMODYNAMICS AT PATIENTS WITH EPILEPSY IN ADVANCED AGE

I.A. Govbakh

At patients with an epilepsy of advanced age the reduction of an arterial blood-groove is observed a various degree of an expressiveness. It was determined, that changes of an arterial blood-groove are defined as asymmetry between a half sphere linear rate of a blood-groove in arteries of the basis of a brain, and also change values of indexes of a pulsation. The long decompensation of disease at patients of advanced age results in intensifying the dysgemics phenomena as a rack asymmetry linear rate of a blood-groove in arteries of the basis of a brain, and also it is possible to rising intracranial pressure, that in turn conducts to formation of morphological changes of a cerebral tissue.

Key words: epilepsy, brain hemodynamics, transcranial dopplerography, index of a pulsation.

ХИРУРГИЯ

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ТИПОВ РАКА ЖЕЛУДКА В ХРОНОЛОГИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

В.Д. Садчиков, С.В. Ищенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

На архивном операционном материале Центрального патологоанатомического отделения 2-й городской больницы г. Харькова проанализировано наблюдение рака желудка за 40 лет (1960–2000 гг.). Установлено, что со второго десятилетия значительно уменьшилась доля экспансивных карцином и преобладающими стали инфильтративные опухоли, при которых в последние два десятилетия возросла частота поражения дистального отдела желудка и увеличилась среди пациентов доля лиц старше 60 лет. Среди больных изменилось соотношение мужчин и женщин: при инфильтративном раке — в пользу первых, а при экспансивном — в пользу вторых. В последнее двадцатилетие при экспансивных и неклассифицируемых карциномах отмечена тенденция к учащению поражения верхней трети желудка.

Ключевые слова: *естественный патоморфоз, инфильтративный и экспансивный рак желудка.*

В 1965 г. P. Lauren [1] на основании анализа 1344 наблюдений рака желудка (РЖ) показал, что данное заболевание представляет собой гетерогенную группу новообразований, и выделил два его основных типа: кишечный и диффузный. Несколько позже S.Ch. Ming [2] предложил обозначать указанные типы карцином как экспансивный и инфильтративный, поскольку использованные P. Lauren термины отражают различные по своей сущности характеристики новообразований: «кишечный» — гистогенез, а «диффузный» — характер их роста.

В настоящее время разделение РЖ на указанные типы получило широкое признание. Установлено, что они различаются по эпидемиологии, возрастному пику заболеваемости, характеру предшествующих опухолевому росту изменений слизистой оболочки желудка, генетическим механизмам онкогенеза, морфогенезу, клиническим проявлениям заболевания [3].

В последние два-три десятилетия во многих развитых странах наблюдается снижение заболеваемости РЖ, которое произошло преимущественно за счет снижения частоты экспансивных карцином, что привело к изменению соотношения частоты разных типов новообразований в пользу инфильтративных опухолей и отражает своеобразный естественный патоморфоз заболевания [4–7].

В Украине в последние два-три десятилетия также отмечено снижение заболеваемости РЖ, но не изучено, сопровождается ли оно изменением частоты различных типов последнего, хотя знание данного вопроса имеет не только теоретическое, но и практическое значение, так как изложение в литературе клинической симптоматики заболевания ориентировано в основном на экспансивный тип карцином.

Цель работы — выяснить на примере Харьковского региона, имеет ли место естественный патоморфоз РЖ в Украине.

Материал и методы. На архивном операционном материале ЦПАО 2-й горбольницы г. Харькова проанализировано наблюдение РЖ за четыре десятилетия (1960–2000 гг.). Тип опухолей верифицировали по критериям S.Ch. Ming [2]. В хронологическом аспекте (по десятилетиям) изучали частоту основных типов РЖ в целом и в зависимости от пола и возраста больных, а также распределение карцином по различным отделам желудка.

Полученные количественные показатели обрабатывали стандартными методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. За весь изученный период на операционном материале ЦПАО выявлено 1776 случаев РЖ, тип РЖ был установлен в 1046 наблюдениях (исключо-

ченые те случаи, когда рак диагностирован путем эндоскопического исследования без последующего оперативного вмешательства или операция из-за распространенности опухолевого процесса ограничилась лапаротомией). По критериям S.Ch. Ming 299 [(28,6±1,4) %] опухолей отнесены к экспансивному типу РЖ, 626 [(59,8±1,5) %] — к инфильтративному и 121 [(11,6±1,0) %] — к неклассифицируемому.

Среди больных с известным типом РЖ было 628 [(60,0±1,5) %] мужчин и 418 [(40,0±1,5) %] женщин. У мужчин экспансивный РЖ (ЭРЖ) верифицирован в (32,2±1,9) % случаев, а инфильтративный (ИРЖ) — в (56,2±2,0) %; у женщин — соответственно в (23,2±2,1) и (65,3±2,3) % наблюдений. Неклассифицируемый рак желудка (НРЖ) у мужчин и женщин встречался с одинаковой частотой: (11,6±1,3) и (11,5±1,6) % — и отмечаемые ее колебания по десятилетиям были статистически недостоверными.

Относительная частота ЭРЖ по срокам наблюдения прогрессивно снижалась: у мужчин за весь анализируемый период она уменьшилась в 3,25 раза, а у женщин — в 2,30 раза: соответственно с (57,0±3,0) до (16,2±3,0) % и с (33,0±3,7) до (14,4±3,4) %. Наиболее значительное снижение частоты ЭРЖ у мужчин отмечалось во второе и третье десятилетие, а у женщин — в третье, и, начиная со второго десятилетия, ее различия у больных разного пола стали практически недостоверными (рис. 1).

Относительная частота ИРЖ изменялась в противоположном направлении, являясь как бы зеркальным отражением таковых изменений при экспансивных карциномах (рис. 1). За весь период наблюдения данный показатель у мужчин возрос в 2,0 раза, а у женщин — в 1,4 раза: с (32,9±3,7) до (66,2±3,8) и с (54,6±

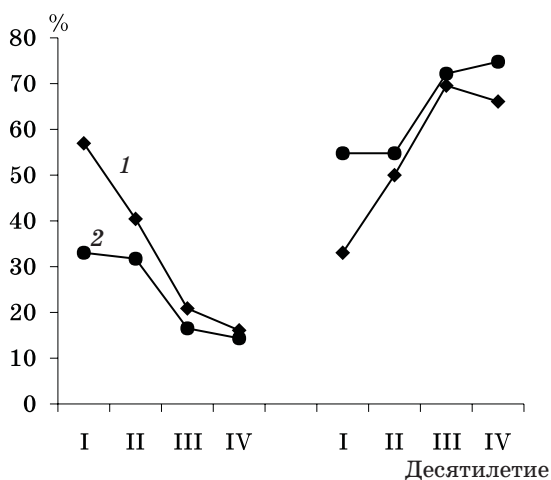


Рис. 1. Динамика относительной частоты ЭРЖ (слева) и ИРЖ (справа) по десятилетиям у мужчин (1) и женщин (2)

5,1) до (75,0±4,2) %, при этом у первых его увеличение отмечалось в течение второго и третьего десятилетия, а у последних — в течение третьего. Как и при ЭРЖ, начиная со второго десятилетия, достоверных различий относительной частоты инфильтративных новообразований у мужчин и женщин не выявлено.

На протяжении всего периода наблюдения среди больных ЭРЖ преобладали мужчины, соотношение которых к женщинам в целом составило 2,1:1. Такая же тенденция отмечалась и при ИРЖ. Количество мужчин и женщин с ИРЖ в первое и второе десятилетие было практически одинаковым, а в третье и четвертое — среди больных стали превалировать мужчины, соотношение мужчин к женщинам составило соответственно 1,6:1 и 1,3:1.

Возраст больных РЖ колебался от 17 до 88 лет и в среднем составил 58,7 лет. При ЭРЖ этот показатель равнялся 62,2 лет, при ИРЖ — 51,9 лет и при НРЖ — 61,6 лет.

Около 2/3 [(68,2±2,7) %] больных ЭРЖ было старше 60 лет, что согласуется с данными литературы [5, 6]; 1/3 пациентов относилась к возрастной группе 45–59 лет. Пациенты моложе 45 лет составили лишь (1,7±0,7) %. Достоверных различий распределения по возрастным группам как больных мужчин, так и женщин по десятилетиям не выявлено.

Распределение больных по возрастным группам при ИРЖ за весь период наблюдения и по десятилетиям было близко к таковому при ЭРЖ.

При ИРЖ за весь период наблюдения половина больных [(51,1±2,0) %] пришлась на возрастную группу 45–59 лет. У мужчин этот показатель был несколько выше, чем у женщин: (54,7±2,6) и (46,5±3,0) % ($p < 0,05$), и существенных его колебаний по десятилетиям у лиц обоего пола не выявлено.

Частота ИРЖ у пациентов в возрасте до 45 лет и старше 59 лет была практически одинакова (25,1 и 23,8 %), однако в различные сроки наблюдения отмечались значительные ее изменения (рис. 2).

Так, доля больных моложе 45 лет в первое десятилетие составила (42,8±4,8) %: (32,7±6,5) % у мужчин и (52,8±6,9) % у женщин ($p < 0,05$). Начиная со второго десятилетия определялось ее снижение и в четвертое десятилетие по сравнению с первым она уменьшилась у мужчин в 1,7 раза, а у женщин в 2,5 раза, став у лиц обоего пола практически одинаковой: (18,6±3,8) и (15,4±4,1) %. Изменения доли больных старшей возрастной группы характеризовались противоположной направленностью: со второго десятилетия обнаружено ее увеличение. В четвертое десятилетие по сравнению с первым доля больных мужчин старшей возрастной группы увеличи-

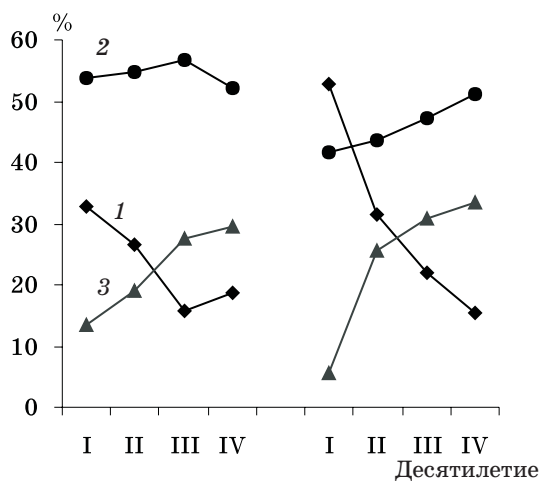


Рис. 2. Динамика распределения больных ИРЖ мужчин (слева) и женщин (справа) по возрастным группам до 45 лет (1); 45–59 лет (2) и 60 лет и более (3)

лась в 2,2 раза: с $(13,5 \pm 4,7)$ до $(29,4 \pm 4,5)$ %, а женщин — в 5,8 раза: с $(5,7 \pm 3,2)$ до $(33,3 \pm 5,3)$ %. Указанные «подвижки» в распределении больных ИРЖ по возрастным группам отразились на среднем возрасте пациентов: за четыре десятилетия он увеличился с 47,0 до 54,5 лет.

Частота локализации разных типов карцином по отделам желудка за весь период наблюдения в целом соответствует данным литературы [5, 8, 9]. $(66,2 \pm 2,7)$ % ЭРЖ располагалось в нижней трети желудка, $(29,8 \pm 2,6)$ % — в средней и $(4,0 \pm 1,1)$ % — в верхней. ИРЖ, напротив, локализовался преимущественно в средней трети последнего $(63,1 \pm 1,9)$ %, при этом почти в половине случаев отмечалось распространение опухоли на соседние регионы желудка. $(32,8 \pm 1,9)$ % инфильтративных новообразований располагалось в нижней трети органа, а в $(2,7 \pm 0,6)$ % — в верхней трети. Среди ИРЖ на опухоли верхней трети желудка пришлось $(4,9 \pm 2,0)$ %, а в средней и нижней трети они обнаруживались практически с одинаковой частотой: $(48,0 \pm 4,5)$ и $(46,3 \pm 4,5)$ %.

Отмечаемые по десятилетиям колебания частоты локализации в разных отделах желудка экспансивных и неклассифицируемых карцином были статистически недостоверными, однако за последнее двадцатилетие по сравнению с первым выявилась тенденция к увеличению доли проксимально расположен-

ных опухолей с $(2,9 \pm 1,1)$ до $(6,2 \pm 1,8)$ %. При ИРЖ за эти же периоды обнаружено достоверное уменьшение частоты опухолей средней трети желудка и увеличение — нижней трети: с $(70,2 \pm 3,2)$ до $(59,5 \pm 2,4)$ % и с $(23,5 \pm 2,9)$ до $(37,4 \pm 2,4)$ % ($p < 0,01$).

Определяемая на резекционном материале частота новообразований, ограниченных одним участком и распространяющихся за пределы одного участка желудка, отражает не только особенности роста опухолей разного типа и своевременность их клинической диагностики, но и активность хирургов. Так, в первое десятилетие исследуемого периода, когда операционный материал в ЦПАО поступал в основном из клиники, руководимой профессором А.А. Шалимовым, доля карцином, распространяющихся за пределы одного участка составила $(43,3 \pm 3,1)$ %, а в последующие сроки наблюдения снизилась до $(20,4 \pm 1,4)$ % без статистически достоверных ее колебаний по десятилетиям.

Внедрение в клиническую практику фиброгастроскопии с прицельной биопсией (III и IV десятилетие) не привело к существенному уменьшению данного показателя, при этом его величина при инфильтративном раке во все сроки наблюдения была выше, чем при экспансивных и неклассифицируемых новообразованиях (соответственно в 2,4–3,6 и 1,1–1,9 раза).

Таким образом, за четыре десятилетия при РЖ выявлено значительное снижение доли экспансивных новообразований и увеличение доли инфильтративных, в связи с чем последние стали преобладающими. Одновременно с этим среди больных обоими типами карцином произошло изменение соотношения между мужчинами и женщинами: при экспансивных — в пользу женщин, а при инфильтративных — в пользу мужчин. За последних два десятилетия при экспансивных и неклассифицируемых карциномах отмечена тенденция к увеличению частоты поражения проксимального отдела желудка, а при инфильтративных — достоверно увеличилась частота поражения дистального. Кроме того, при ИРЖ уменьшилась доля больных младшей возрастной группы при возрастании доли лиц старшей возрастной группы.

Систематизация клинико-морфологических особенностей различных типов новообразований желудка с учетом естественного патоморфоза позволит расширить возможности своевременного выявления РЖ.

Список литературы

1. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal types carcinoma. Acta Path. Microbiol. Scand. 1965; 64, 1: 31–49.
2. Ming S.Ch. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. Cancer 1977; 39: 2475–2485.

3. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин К.А. и др. Предрак и рак желудка. Этиология, патогенез, морфология, лечебный патоморфоз. К.: Книга плюс, 2001. 225 с.
4. Lenhard Raymond E. Cancer statistic: A measure of progress. *Cancer J. Clin.* 1996; 46, 1: 3–4.
5. De Stefano A., Roviello F., Marelli D., Fotia G., Messano A., Pinto E. Trends in stomach carcinoma. A statistical analysis of 1204 cases. *G. Chir.* 2000; 21, 3: 83–91.
6. Parker Sheryl L., Tong T., Bolden Sh., Wingo Phyllis A. Cancer statistics, 1996. *Cancer J. Clin.* 1996; 46, 1: 5–27.
7. Leocata P., Ventura L., Giunta M., Guadagni S., Fortunato C., Discepoli S., Ventura T. Gastric carcinoma: a histopathological study of 705 cases. *Ann. Ital. Chir.* 1998; 69, 3: 331–337.
8. Wu C.W., Tsay S.H., Hsieh M.C., Lo S.S., Lui W.Y., P'eng F.K. Clinicopathological significance of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in Taiwan Chinese. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11, 11: 1083–1088.
9. Craanen M.E., Dekker W., Blok P., Ferwerdo J., Tytgat G.N. Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location (see comments). *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87, 5: 572–579.

ДИНАМІКА ОСНОВНИХ ТИПІВ РАКУ ШЛУНКА В ХРОНОЛОГІЧНОМУ АСПЕКТІ

В.Д. Садчиков, С.В. Іщенко

На архівному операційному матеріалі Центрального патологоанатомічного відділення 2-й міської лікарні м. Харкова проаналізовано спостереження раку шлунка за 40 років (1960–2000 рр.). Встановлено, що з другого десятиріччя значно зменшилась частка експансивних карцином і переважними стали інфільтративні пухлини, при яких в останні два десятиріччя зросла частота ураження дистального відділу шлунка та збільшилася серед пацієнтів частка осіб віком понад 60 років. Змінилося серед хворих співвідношення чоловіків і жінок: при інфільтративному раці — на користь перших, а при експансивному — на користь інших. В останнє двадцятиріччя при експансивних і карциномах, що не класифікуються, відмічена тенденція до зростання частоти ураження верхньої третини шлунка.

Ключові слова: природний патоморфоз, інфільтративний та експансивний рак шлунка.

DYNAMICS OF BASIC TYPES OF A CARCINOMA OF THE STOMACH IN CHRONOLOGICAL ASPECT

V.D. Sadchikov, S.V. Ishchenko

On an archival operational material of the Central pathoanatomical department of 2nd municipal hospital of Kharkov was carried out the analysis of observations of a carcinoma of the stomach for 40 years (1960–2000). It was determined, that from second decade it is significant decreasing a share of intestinal carcinomas, and became prevailing diffuse tumours at which last two decades frequency of injuring of a distal department of a stomach and injuring of patients over 60 years has increased. The ratio between men and women has changed among patients: in diffuse cancer for the benefit of the first, and in intestinal — for the benefit of the second. In last twentieth in intestinal and not classified carcinomas the tendency to an acceleration of injuring of the top third of stomach is marked.

Key words: natural pathomorphosis, diffuse and intestinal carcinoma of the stomach.

ЛИФТИНГОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Е.П. Яковцов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Описаны лапаролифт и ретрактор эндоскопической оригинальной конструкции, которые использованы для выполнения лапароскопической холецистэктомии без использования пневмоперитонеума. На основании сравнительного анализа гемодинамических и респираторных показателей сделан вывод о перспективности использования методики у больных с высоким риском кардиореспираторных осложнений.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия, лапаролифт, ретрактор, кардиореспираторная система.

Значительные преимущества лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) перед традиционными оперативными вмешательствами не вызывают сомнений. Во многих странах данная технология используется более чем в 90 % случаев всех вмешательств по поводу желчнокаменной болезни и других заболеваний желчного пузыря неопухоловой этиологии [1–3]. Однако технологические особенности ЛХЭ привели к увеличению риска отдельных видов осложнений, среди которых важнейшее место занимают осложнения, связанные с напряженным пневмоперитонеумом. Напряженный карбоксиперитонеум может стать причиной сердечно-сосудистых, дыхательных и тромбоемболических осложнений, риск которых особенно высок у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей кардиореспираторной патологией [4–7].

Одним из перспективных направлений предупреждения неблагоприятных эффектов пневмоперитонеума является использование безгазовых (лифтинговых) технологий, которые, полностью устраняя неблагоприятные эффекты карбоксиперитонеума, могут сопровождаться техническими трудностями при выполнении лапароскопического вмешательства ввиду того, что внутрибрюшные органы (в первую очередь сальник и кишечник) в связи с отсутствием компрессии могут закрывать операционное поле. Следовательно, кроме разработки новых конструкций подъемников брюшной стенки необходимо усовершенствование и эндоскопических манипуляторов.

Целью исследования было совершенствование методики ЛХЭ с использованием безгазовой технологии.

Материал и методы. Показатели гемодинамики и респираторных функций сравнивали у 32 больных хроническим калькулезным холециститом в возрасте от 60 лет и старше с

использованием безгазовых технологий и у 37 больных аналогичного возраста, оперированных с использованием пневмоперитонеума. Характер сопутствующей патологии, подготовка к операции и анестезиологическое обеспечение в обследованных группах больных не различались.

Для оценки состояния дыхательной системы до операции и в раннем послеоперационном периоде выполняли спирометрию с помощью спирографа СТ-2М. Во время операции и в послеоперационном периоде регистрировали показатели гемодинамики: систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее динамическое давление (СДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), расчетным методом — ударный объем (УО), минутный объем сердца (МОС), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

При выполнении лапароскопического вмешательства использовали «французский» способ укладки больного. Пневмоперитонеум создавали с помощью «слепой» пункции иглой Вереша, введенной параумбиликально либо в левом гипогастрии, реже при наличии операционных рубцов атипично. При отсутствии сомнений в правильности положения иглы производили инсуффляцию углекислого газа до достижения внутрибрюшного давления в среднем 8–12 мм рт. ст. Главный 10-мм троакар для лапароскопа вводили через разрез кожи и фасции тотчас ниже пупка или по нижней полуокружности пупка. Второй 10-мм троакар («эпигастральный») устанавливали под мечевидным отростком грудины. Третий 5-мм троакар («срединно-ключичный») вводили по правой срединно-ключичной линии на два поперечных пальца ниже реберной дуги и четвертый — 5-мм («латеральный») — по правой передней подмышечной линии на три поперечных пальца ниже реберной дуги на уровне пупка.

Результаты и их обсуждение. В предыдущих публикациях [8, 9] мы сообщали о выявленных отклонениях показателей гемодинамики и респираторных функций в процессе ЛХЭ и в раннем послеоперационном периоде при использовании пневмоперитонеума. В связи с высоким риском неблагоприятных последствий напряженного пневмоперитонеума у лиц пожилого и старческого возраста изучены методы выполнения ЛХЭ по безгазовой технологии.

Основной трудностью при выполнении безгазовых методик является обеспечение адекватного операционного поля с необходимым радиусом обзора и оперативных действий. Для решения этой проблемы предложены многочисленные устройства — лапаролифты, основная задача которых заключается в поднимании и фиксации передней брюшной стенки [10]. Использование большинства лапаролифтов сопровождается дополнительной травматизацией передней брюшной стенки, и, кроме того, в условиях низкого внутрибрюшного давления визуализация операционного поля затруднена из-за «наплывания» внутренних органов. В связи с этим были разработаны и апробированы устройства и методика выполнения ЛХЭ без использования пневмоперитонеума.

Начальный этап операции (обработка операционного поля, введение троакаров и предварительная ревизия брюшной полости) выполняли также, как и при традиционной опе-

рации. Затем в правой мезогастральной области в точке, расположенной на линии между пупком и серединой правой реберной дуги, между нижней и средней ее третью вводили дополнительный 10-мм троакар и через него лапаролифт в собранном состоянии (рис. 1). Особенностью конструкции разработанного лапаролифта является раздвижение рабочих тяг брюшной стенки с помощью конусоподобного толкателя (3), который упирается в утолщения тяг (2), подвижно закрепленных на основе (4) и при продвижении разводит их концы в стороны [11]. Широкая резьба на проксимальном конце толкателя фиксирует его по отношению к основе, обеспечивая регулируемую степень разведения. Рабочие тяги представляют собой полужесткие металлические пластины с закругленными и слегка изогнутыми внутрь устройства концами. При тракции лапаролифта под действием тяжести передней брюшной стенки они дугообразно изгибаются, что способствует образованию куполообразного возвышения брюшной стенки. Вращением лапаролифта относительно оси добиваются оптимального расположения. Для извлечения лапаролифта толкатель выкручивается и тяги, потеряв противоопору, складываются.

Для обеспечения хорошей визуализации операционного поля в условиях низкого внутрибрюшного давления для отведения внутренних органов использован ретрактор эндоскопической оригинальной конструкции (рис. 2) [12].

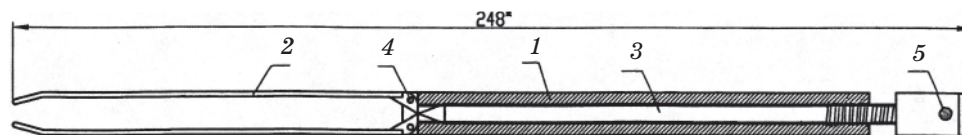


Рис. 1. Лапаролифт в собранном состоянии

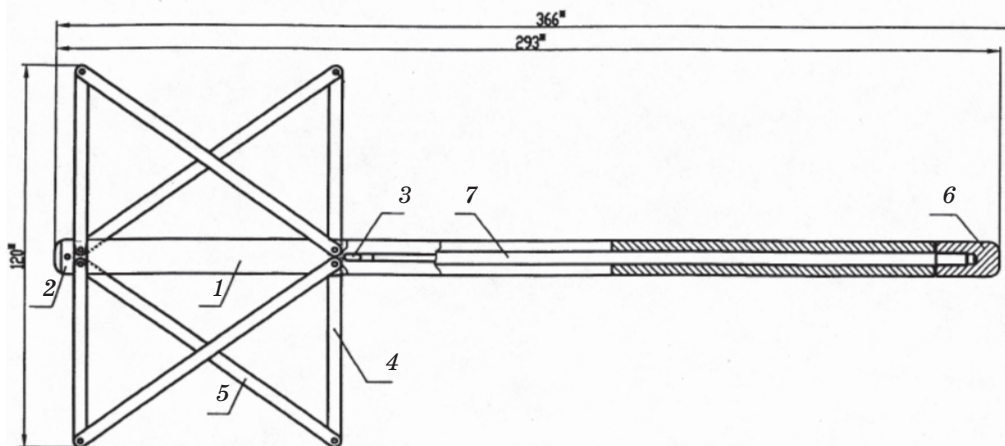


Рис. 2. Ретрактор эндоскопический в рабочем состоянии

У стандартного ретрактора, предлагаемого разработчиками эндоскопического оборудования, рабочая поверхность малой площади, что не позволяет отвести кишечник от операционного поля при умеренно повышенном или отсутствующем внутрибрюшном давлении. Особенностью предложенного ретрактора является регулируемая и большая рабочая поверхность. Ретрактор представляет собой конструкцию из несущей металлической пластины, вдоль которой передвигается рабочий стержень с подвижно закрепленными четырьмя металлическими полужесткими пластинами рабочей рамки (по две на передней и задней поверхностях). Четыре дистальных пластины рамки закреплены на конце несущей пластины также попарно по задней и передней поверхностях.

Благодаря разной длине дистальных и проксимальных пластин на передней и задней поверхностях устройства при их раздвижении образуется полужесткая рамка, площадь поверхности которой достигает 90 см². Чаще для отведения внутренних органов достаточно площади пластин рабочей рамки, но при необходимости можно использовать марлевый или резиновый чехол, соответствующий по площади максимально разведенной рамке. Дальнейшее выполнение операции осуществлялось стандартными методами с использованием необходимых дополнительных манипуляторов.

При анализе параметров гемодинамики на протяжении лапароскопического вмешательства и в послеоперационном периоде у больных, оперированных с напряженным пневмоперитонеумом, выявлено снижение САД (на 256,9 %), ДАД (на 26,6 %), СДД (на 10,3 %), УО (на 19,8 %), МОК (на 17,6 %) и СИ (на 15,8 %) во время вводного наркоза, интубации и наложения пневмоперитонеума, затем постепенное возрастание этих показателей со стабилизацией САД, ДАД и СДД к концу операции и возрастанием МОК и СИ по сравнению с исходными данными, обусловленным увеличением ЧСС (на 35,7 %). ОПСС неуклонно возрастало на протяжении всей операции (на 66,7 % от исходного уровня), что можно связать со снижением венозного возврата на фоне длительного повышения внутрибрюшного давления. Уменьшение УО можно связать с

развивающейся миокардиальной недостаточностью, а компенсаторная тахикардия, направленная на поддержание МОК, может быть причиной срыва компенсаторных механизмов. Лишь к третьим суткам происходило постепенное восстановление изучаемых показателей. При изучении респираторной функции выявлено снижение ЖЕЛ с (81,12±4,24) до (59,13±3,84) %, возрастание индекса Тиффно с (84,80±3,73) до (87,40±3,28) % от должных показателей — признак рестриктивных нарушений вентиляции. В послеоперационном периоде отмечалось снижение скоростных показателей спирограммы (максимальная скорость выдоха за 25 с снизилась с (56,09±3,44) до (46,32±3,18) % от должных показателей и максимальной вентиляции легких с (52,70±4,03) до (46,82±3,82) % от должных показателей, что было проявлением обструктивного компонента с нарушением проходимости в бронхах мелкого и среднего калибра.

У больных, которым выполнена ЛХЭ с использованием лифтинговых технологий, в целом наблюдались аналогичные тенденции динамики гемодинамических и респираторных показателей. Однако в отличие от традиционной технологии ЛХЭ в данной группе выраженность изменений была значительно меньше (в среднем в 1,5–2,0 раза), особенно это касается УО и ОПСС, отклонения которых от исходных показателей не превышало 15–20 %. При этом восстановление кардиореспираторных показателей происходило уже на вторые сутки послеоперационного периода.

Выводы

1. Выполнение лапароскопической холецистэктомии с использованием безгазовой технологии с помощью разработанного лапаролифта и ретрактора снижает риск развития кардиореспираторных нарушений у больных пожилого и старческого возраста, о чем свидетельствует оптимизация динамики соответствующих показателей во время операции и в послеоперационном периоде.

2. Использование разработанных устройств не сопровождается техническими сложностями при выполнении лапароскопической холецистэктомии и может быть рекомендовано при выполнении операции у лиц с высоким риском кардиореспираторных осложнений.

Список литературы

1. Луцевич О.Э. Возможности лапароскопической техники в лечении больных пожилого и старческого возраста. *Клин. геронтология* 1997; 2: 38–41.
2. Саенко В.Ф., Ничитайло М.Е., Дяченко В.В. и др. Лапароскопическая холецистэктомия. Первые итоги и перспективы. *Клин. хірургія* 1996; 3–6: 11–12.
3. Zacks S.L., Sandler R.S., Rutledge R., Brown R.S. A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97, 2: 334–340.
4. Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. М.: ГЭОТАР-Мед, 1998. 381 с.

5. Zollinger F., Kraner S., Singer T. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum in oldery patients with an increased cardiac risk. Eur. J. Anesthesiology 1997; 14, 5: 266–275.
6. Слесаренко С.С., Федоров В.Э., Коссович М.А. Факторы хирургической агрессии при видеоскопических операциях. Эндоскоп. хирургия 1997; 1: 100.
7. Стрекаловский В.П., Старков Ю.Т., Гришин Н.А. и др. Влияние пневмоперитонеума на венозную гемодинамику нижних конечностей при лапароскопических операциях. Эндоскоп. хирургия 1998; 4: 26–29.
8. Яковцов Е.П. Респираторные функции при оперативном лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста. Врач. практика 2004; 3: 36–39.
9. Яковцов Е.П. Состояние гемодинамики при оперативном лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста. Эксперим. и клин. медицина 2004; 3: 328–331.
10. Борисов А.Е., Архипов В.Ф., Кащенко В.А., Семенов В.А. Оценка эффективности вариантов эндолифта при выполнении лапароскопической холецистэктомии. Эндоскоп. хирургия 1997; 1: 7–12.
11. Пат. України 2505 А61В17/02. Пристрій лапароліфтингу для виконання лапароскопічних операцій за безгазовою технологією. Яковцов Є.П., Гавриков О.Є., Феськов О.Є. Опубл. 17.05.04, бюл. 5.
12. Пат. України 2507 А61В17/02. Ретрактор ендоскопічний. Яковцов Є.П., Гавриков О.Є., Феськов О.Є. Опубл. 17.05.04, бюл. 5.

ЛІФТИНГОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ВИКОНАННІ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Є.П. Яковцов

Описано лапароліфт та ретрактор ендоскопічний оригінальної конструкції, які використані для виконання лапароскопічної холецистектомії без використання пневмоперитонеума. На підставі порівняльного аналізу гемодинамічних і респираторних показників зроблено висновок про перспективність використання методики у хворих з високим ризиком кардіореспіраторних ускладнень.

Ключові слова: лапароскопічна холецистектомія, лапароліфт, ретрактор, кардіореспіраторна система.

LIFTING TECHNOLOGIES AT LAPAROSCOPY CHOLECYSTECTOMY

E.P. Yakovtsov

Original construction laparolift and endoscopy retractor, which are used for laparoscopy cholecystectomy without pneumoperitoneum, has been described. On the basis of the comparative analysis of haemodynamic and respiratory parameters conclusion about perspectivity of this technique at patients with high risk of cardio-respiratory complications is made.

Key words: laparoscopy cholecystectomy, laparolift, retractor, cardio-respiratory system.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ВАГІТНИХ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ВИКЛИКАНОЮ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ, НА ТЛІ ПАЛІННЯ

Т.Я. Москаленко

Одеський державний медичний університет

За умов водно-сольового навантаження досліджено нирковий кліренс антипірину як показника стану монооксигеназних ферментних систем у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та з фетоплацентарною недостатністю, викликану загрозою переривання, на тлі паління. Встановлено, що в усіх групах вагітних з фетоплацентарною недостатністю спостерігаються підвищення ниркової секреції антипірину, а також закономірні зміни стану нирок.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, загроза переривання, паління, антипірин.

Несприятливий екологічний стан, паління, алкоголь, хронічні інфекційні захворювання та стресові ситуації здатні блокувати механізми, які здійснюють фізіологічну інгібіцію мікросомального окиснення, що призводить до їх реактивності, яка за умов вагітності виступає як основа дисрегуляторних порушень і призводить до змін гормонального тла вже на ранніх строках вагітності з подальшим розвитком патології, у першу чергу фетоплацентарної недостатності (ФПН), яка може розглядатися як вторинна метаболічна [1–3].

Відомо також, що негативний вплив паління на перебіг вагітності супроводжується більш частим розвитком ФПН, гіпотрофією плоду та іншими ускладненнями. Однак механізми патогенного впливу паління на організм вагітних вивчені недостатньо.

Розвиток патологічних станів плаценти залежить від преморбідного тла, на якому відбувався процес зачаття, нідації плодового яйця й розвитку структурних елементів фетоплацентарного комплексу. Обтяжливими є ендо- і екзогенні фактори, зокрема несприятливі фізичні та хімічні агенти, обтяжена спадковість [4, 5].

Матеріал і методи. Досліджено 29 вагітних з ФПН на тлі загрози переривання вагітності в II триместрі, які не палили до вагітності (1-ша група); 20 вагітних з ФПН на тлі загрози пере-

ривання в II триместрі, які палили до вагітності не менше 10 цигарок на день (2-га група); 26 вагітних з ФПН на тлі загрози переривання в III триместрі, які не палили до вагітності (3-тя група); 21 вагітна з ФПН на тлі загрози переривання в III триместрі, які палили до вагітності (4-та група). Групу порівняння становили 28 здорових вагітних у II та III триместрах. Дослідження проводили амбулаторно. О 7-00 годині ранку натще збирали сечу. Разову дозу антипірину (10 мг на 1 кг маси тіла) пацієнтки запивали 2–3 ковтками води, полоскали ротову порожнину. О 8-00 годині ранку випивали 0,25 % розчин хлориду натрію з розрахунку 0,5 % маси тіла і впродовж години знаходилися в сидячому положенні. Через 60 хв жінки активно спорожняли сечовий міхур. Концентрацію антипірину в сечі визначали фотометричним методом за реакцією з нітритом натрію на спектрофотометрі СФ-46.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента загальноновизначеним методом.

Результати та їх обговорення. Стан механізмів регуляції водно-сольового обміну під час вагітності, вивчення функції нирок за умов осмотичного навантаження простежено у разі нормального перебігу вагітності та вагітності з ФПН, викликану загрозою переривання, на тлі паління. Загроза переривання вагітності су-

проводжується змінами водно-електролітного, білкового обміну та осморегулюючої функції нирок. Стан системи монооксигеназного окиснення ксенобіотиків оцінювали за кліренсом антипірину.

У табл. 1 наведені дані дослідження групи вагітних у II триместрі, які не палили або палили до вагітності з ФПН, викликану загрозою переривання, в порівнянні зі здоровими вагітними за умов спонтанного діурезу. У групі вагітних з ФПН у II триместрі, які не палили до вагітності, спостерігалось збільшення діурезу та осмоляльності сечі у порівнянні з показником здорових вагітних. Концентрація та екскреція білка у 1-й групі вагітних вірогідно зменшується у порівнянні з показниками контрольної групи. У вагітних 2-ї групи, які палили до вагітності, дані показники збільшуються. Концентрація креатиніну у вагітних 1-ї та 2-ї групи має тенденцію до зниження, але екскреція креатиніну в 1-й групі збільшується, а в 2-й — декілька зменшується. Концентрація та екскреція кальцію та фосфору у 1-й групі вагітних має тенденцію до збільшення, проте як у 2-й групі дані показники нижчі, ніж у контрольній групі вагітних.

Після водно-сольового навантаження у 1-й та 2-й групах вагітних, які не палили чи палили до вагітності з ФПН, викликану загрозою переривання, у порівнянні зі здоровими вагітними спостерігалось збільшення діурезу майже у 2 рази та зниження осмоляльності у 2-й групі

вагітних у 2 рази (табл. 2). Концентрація антипірину збільшувалась у вагітних 1-ї та 2-ї групи, а його екскреція у вагітних цих груп була майже у 2 рази вищою, ніж у здорових вагітних. Звертає на себе увагу показник концентрації та екскреції білка. Між показниками концентрації білка у всіх групах вірогідних відмінностей немає. Екскреція білка у вагітних 2-ї групи збільшується майже у 2 рази, тоді як у вагітних 1-ї групи він не відрізняється від контролю. Показник концентрації креатиніну має тенденцію до зниження, проте його екскреція декілька вище, ніж у контрольній групі. Між тим показники концентрації та екскреції фосфору у вагітних 2-ї групи мають тенденцію до зниження в порівнянні з даними здорових вагітних. Екскреція хлору у жінок 1-ї групи вірогідно вище контрольних значень.

У III триместрі вагітних до водно-сольового навантаження відмічається збільшення спонтанного діурезу та осмоляльності сечі у вагітних з ФПН 3-ї та 4-ї групи у порівнянні з показниками здорових вагітних (табл. 3). Концентрація та екскреція білка у вагітних 3-ї та 4-ї групи збільшилась більш ніж у 2 рази у порівнянні з показниками здорових вагітних. Крім того, у вагітних з ФПН 3-ї та 4-ї групи вірогідно збільшуються показники концентрації та екскреції креатиніну та фосфору.

У III триместрі після водно-сольового навантаження спостерігалось зменшення діурезу у вагітних з ФПН 3-ї та 4-ї груп (табл. 4).

Таблиця 1. Сеча (I порція) вагітних з ФПН і загрозою переривання до водно-сольового навантаження у II триместрі ($M \pm m$)

| Показник | Вагітні з ФПН, які не палили (n=17) | Вагітні з ФПН, які палили (n=10) | Здорові вагітні (n=12) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Діурез, мл/год | 257,10±45,07 | 201,30±43,77 | 196,20±32,49 |
| Осмоляльність, мосмоль/кг H ₂ O | 757,70±96,32 | 502,40±51,04 | 669,30±86,25 |
| Е ОАР, мосмоль/год | 192,70±33,47* | 96,70±26,29 | 118,30±20,68 |
| U білка, мг/л | 4,70±0,98* | 24,10±1,46 | 20,30±4,12 |
| Е білка, мг/год | 1,50±0,25* | 3,94±3,21 | 3,50±0,81 |
| U креатиніну, ммоль/л | 7,90±1,51 | 7,90±0,89 | 10,10±1,62 |
| Е креатиніну, ммоль/год | 1,90±0,59 | 1,70±0,38 | 1,80±0,36 |
| U кальцію, ммоль/л | 3,62±0,51 | 2,60±0,35 | 2,90±0,51 |
| Е кальцію, ммоль/год | 0,90±0,23 | 0,50±0,13 | 0,60±0,16 |
| U фосфору, ммоль/л | 15,60±2,49 | 13,30±3,61 | 16,10±4,33 |
| Е фосфору, ммоль/год | 4,40±0,99 | 2,70±1,06 | 4,20±1,23 |
| U NO ₂ , мкмоль/л | 1,60±0,20 | 1,64±0,34 | 1,63±0,30 |
| Е NO ₂ , мкмоль/год | 0,41±0,04 | 0,30±0,02 | 0,31±0,02 |
| U Cl, ммоль/л | 109,50±17,07 | 80,50±17,11 | 75,7±12,3 |
| Е Cl, ммоль/год | 27,10±5,28 | 16,00±4,08 | 17,1±6,3 |

Примітка. Тут і в табл. 2-4 * $p < 0,05$ у порівнянні з показником здорових вагітних.

Таблиця 2. Сеча (II порція) вагітних з ФПН і загрозою переривання після водно-сольового навантаження у II триместрі ($M \pm m$)

| Показник | Вагітні з ФПН, які не палили (n=17) | Вагітні з ФПН, які палили (n=10) | Здорові вагітні (n=12) |
|--|--|-------------------------------------|---------------------------|
| U антипірину, мг/л | 26,90±2,93 | 28,20±2,72 | 23,80±3,34 |
| E антипірину, мг/год | 2,80±0,42* | 3,50±0,54* | 1,40±0,20 |
| Діурез, мл/год | 120,00±27,08* | 141,60±23,50* | 64,00±8,04 |
| Осмоляльність, мосмоль/кг H ₂ O | 608,60±112,48 | 325,30±53,56* | 699,10±72,61 |
| E OAP, мосмоль/год | 70,00±11,27* | 38,90±6,30 | 44,90±7,50 |
| U білка, мг/л | 16,70±5,54 | 27,50±71,78 | 29,60±5,84 |
| E білка, мг/год | 1,80±0,59 | 3,79±1,80* | 1,80±0,33 |
| U креатиніну, ммоль/л | 7,90±2,02 | 6,10±1,09 | 10,50±2,21 |
| E креатиніну, ммоль/год | 1,20±0,55* | 0,70±0,13 | 0,60±0,11 |
| U кальцію, ммоль/л | 2,70±0,67 | 1,90±0,45 | 2,40±0,48 |
| E кальцію, ммоль/год | 0,30±0,08 | 0,20±0,05 | 0,20±0,04 |
| U фосфору, ммоль/л | 10,90±4,04 | 5,00±1,15* | 14,00±3,52 |
| E фосфору, ммоль/год | 1,00±0,34 | 0,60±0,14 | 0,90±0,25 |
| U NO ₂ , мкмоль/л | 1,86±0,03 | 1,72±0,19 | 1,82±0,30 |
| E NO ₂ , мкмоль/год | 0,22±0,02 | 0,24±0,04 | 0,12±0,03 |
| U Cl, ммоль/л | 79,30±19,00 | 23,40±8,44* | 66,40±9,30 |
| E Cl, ммоль/год | 9,00±2,89* | 3,20±0,88 | 3,90±1,10 |

Таблиця 3. Сеча (I порція) вагітних з ФПН і загрозою переривання до водно-сольового навантаження у III триместрі ($M \pm m$)

| Показник | Вагітні з ФПН, які не палили (n=17) | Вагітні з ФПН, які палили (n=12) | Здорові вагітні (n=10) |
|--|--|-------------------------------------|---------------------------|
| Діурез, мл/год | 144,30±33,01 | 155,80±18,77 | 108,30±21,21 |
| Осмоляльність, мосмоль/кг H ₂ O | 606,40±65,16 | 574,00±77,10 | 509,00±113,27 |
| E OAP, мосмоль/год | 81,70±18,48 | 88,20±17,77 | 71,30±20,74 |
| U білка, мг/л | 64,30±28,3* | 23,80±2,81 | 30,90±11,33 |
| E білка, мг/год | 8,70±1,03* | 4,10±0,76 | 3,30±0,94 |
| U креатиніну, ммоль/л | 10,50±1,85 | 10,50±1,18 | 7,90±1,22 |
| E креатиніну, ммоль/год | 1,30±0,25 | 1,60±0,25 | 1,10±0,37 |
| U кальцію, ммоль/л | 2,60±0,57 | 3,20±0,32 | 2,90±0,76 |
| E кальцію, ммоль/год | 0,40±0,14 | 0,46±0,10 | 0,31±0,14 |
| U фосфору, ммоль/л | 18,40±2,75* | 19,90±3,31 | 10,00±1,03 |
| E фосфору, ммоль/год | 2,50±0,58* | 3,00±0,78* | 1,00±0,46 |
| U NO ₂ , мкмоль/л | 1,45±0,30 | 1,59±0,23 | 1,67±0,20 |
| E NO ₂ , мкмоль/год | 0,19±0,01 | 0,23±0,01 | 0,17±0,02 |
| U Cl, ммоль/л | 103,20±21,54 | 104,00±18,49 | 109,0±21,3 |
| E Cl, ммоль/год | 14,0±2,1 | 16,00±3,61 | 10,7±1,1 |

Концентрація осмотично активних речовин у III триместрі вагітних з ФПН нижча, ніж у здорових вагітних. Проте концентрація та екскре-

ція антипірину й білка у вагітних 3-ї та 4-ї груп вірогідно вища, ніж у контрольній групі. Концентрація та екскреція фосфору вірогідно ви-

Таблиця 4. Сеча (II порція) вагітних з ФПН і загрозою переривання після водно-сольового навантаження у III триместрі (M±m)

| Показник | Вагітні з ФПН, які не палили (n=19) | Вагітні з ФПН, які палили (n=9) | Здорові вагітні (n=10) |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| U антипірину, мг/л | 34,90±2,18 | 38,90±2,32* | 18,00±4,71 |
| E антипірину, мг/год | 4,37±0,31* | 4,90±0,48* | 2,65±0,41 |
| Діурез, мл/год | 125,60±28,34 | 123,40±22,68 | 155,00±26,36 |
| Осмоляльність, мосмоль/кг H ₂ O | 432,60±80,31 | 336,60±73,77 | 399,50±93,06 |
| E OAP, мосмоль/год | 51,20±11,69 | 45,00±14,97 | 73,20±28,94 |
| U білка, мг/л | 54,90±15,88 | 38,60±5,9 | 46,60±18,22 |
| E білка, мг/год | 6,76±2,16 | 4,80±0,78 | 6,90±1,47 |
| U креатиніну, ммоль/л | 9,90±1,38 | 6,90±1,49 | 9,80±1,76 |
| E креатиніну, ммоль/год | 0,70±0,19 | 0,80±0,17 | 1,00±0,28 |
| U кальцію, ммоль/л | 2,20±0,54 | 2,70±0,32 | 2,30±0,51 |
| E кальцію, ммоль/год | 0,30±0,08 | 0,40±0,09 | 0,50±0,20 |
| U фосфору, ммоль/л | 8,40±1,55 | 15,80±3,33* | 8,10±2,49 |
| E фосфору, ммоль/год | 0,90±0,30 | 1,94±0,71 | 1,30±0,49 |
| U NO ₂ , мкмоль/л | 1,52±0,40 | 1,64±0,19 | 1,58±0,30 |
| E NO ₂ , мкмоль/год | 0,19±0,02 | 0,26±0,04 | 0,24±0,01 |
| U Cl, ммоль/л | 61,30±13,36 | 65,80±15,8 | 48,70±9,30 |
| E Cl, ммоль/год | 7,50±1,88 | 8,20±2,46 | 7,43±1,90 |

ще у групі вагітних з ФПН, які палили до вагітності.

Таким чином, завдяки використанню антипіринового тесту в групах вагітних з ФПН на тлі загрози переривання вагітності, які не палили й палили до вагітності, та здорових вагітних у II та III триместрах за умов водно-сольового навантаження 0,25 % розчином хлориду натрію встановлено, що в групах вагітних з

ФПН значно підвищується ниркова екскреція антипірину, особливо в групах вагітних, які палили до вагітності. Спостерігається також ряд змін у функціональному стані нирок, які виявляються в підвищенні екскреції білка, фосфатів, осмотично активних речовин та хлору. В групах вагітних, які палили до вагітності з ФПН, спостерігається висока активність мітросомального окиснення.

Список літератури

1. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Мищенко В.П. Современные взгляды на гестационные микро-элементозы. Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України 2001; 1 (11): 6–11.
2. Венцківський Б.М. Вплив шкідливих факторів зовнішнього середовища та промисловості на жіночий організм, плід та новонародженого. Екологія та репродукція. Одеса, 1992: 4–5.
3. Грищенко В.И., Кузьміна И.Ю., Кислиця В.В. Роль плаценти в иммунологических взаимоотношениях матери и плода. Медицина сегодня и завтра 1999; 1: 63–65.
4. Паращук Ю.С. Лікування вагітних з фетоплацентарною недостатністю при наявності екстрагенітальної патології. Клінічна фармація 2003; 7, 3: 178.
5. Зелінський О.О., Андрієвський О.Г., Стокалюк Т.А. Деякі зміни фетоплацентарної системи при загрозі передчасних пологів у мешканок приморського регіону Півдня України. Одес. мед. журн. 2000; 3 (59): 81–83.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ВЫЗВАННОЙ УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НА ФОНЕ КУРЕНИЯ Т.Я. Москаленко

В условиях водно-солевой нагрузки исследован почечный клиренс антипирина как показателя состояния монооксигеназных систем у беременных с физиологическим течением беременности и с фетоплацентарной недостаточностью, вызванной угрозой прерывания, на фоне курения. Установлено, что во всех группах беременных с фетоплацентарной недостаточностью наблюдаются повышение почечной секреции антипирина, а также закономерные изменения состояния почек.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания, курение, антипирин.

PECULIARITIES OF FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS OF PREGNANT WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY, THE CAUSED BY THREAT OF INTERRUPTION OF PREGNANCY ON THE BACKGROUND OF SMOKING

T.Ya. Moskalenko

In conditions of water-salt loading researches renal clearance antipyrine as parameter of a condition of monooxygenase systems at pregnant with physiological current of pregnancy and with fetoplacental insufficiency, caused by threat of interruption on a background of smoking are lead. It was established, that in all groups of pregnant with fetoplacental insufficiency are observed increase kidneys secretions antipyrine.

Key words: *fetoplacental insufficiency, threat of interruption, smoking, antipyrine.*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Д.Е. Барковский

Запорожский государственный медицинский университет

Развитие анемии беременных ассоциировано с наличием у женщины аллелей HLA-A1, 10 и HLA-B5, 16, 35 при одновременно высокой зависимости от экзо- и эндогенных факторов. У женщин с наличием аллелей HLA-A3, 11, HLA-B13, 40, 41 и HLA-DRB1-07 риск возникновения анемии беременных минимальный, что может свидетельствовать о протективном влиянии указанных аллелей. Формирование клинической симптоматики анемии беременных происходит на фоне изменения иммунного статуса в 1-м триместре с активацией Th1; нарушения гомеостаза в 1-м и 2-м триместрах в виде активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; формирования первичной фетоплацентарной недостаточности; развития инсулинорезистентности во 2-м и 3-м триместрах беременности.

Ключевые слова: *беременность, анемия, HLA-система, гомеостаз, нейроэндокринная регуляция, инсулинорезистентность, цитокины.*

Весомую часть в структуре осложнений беременности занимает анемия беременных, что обусловлено переплетением социальных и медицинских факторов [1–3]. Несмотря на наличие четких и простых диагностических критериев анемии беременных, частота этого акушерского осложнения продолжает увеличиваться, достигая 60,0–80,0 % [1, 2, 4]. В патогенезе анемии важная роль отводится изменениям нервной, эндокринной и иммунной систем [4–8], которые могут являться преморбитным фоном или способствовать раннему возникновению анемии беременных, ее длительному течению при неэффективности стандартных терапевтических подходов, сохранению анемического синдрома в послеродовом и отдаленном периодах.

Цель исследования — установить доклинические маркеры анемии беременных на основе поиска ассоциированных с ней аллелей HLA-системы и характерных изменений нейроиммуноэндокринной системы беременной в динамике беременности.

Материал и методы. Проведено клиническое наблюдение за течением беременности, родов и послеродового периода у 294 первобеременных. Особенности клинического течения беременности и родов, морфофункциональной структуры последа в зависимости от

совместимости супругов по аллелям локусов A, B, DR HLA-системы изучены у 51 супружеской пары, которые отобраны с использованием методов рандомизации из общей выборки (метод случайных чисел). Клиническое обследование беременных соответствовало положениям приказов МЗ Украины по обследованию беременных в условиях женской консультации и акушерского стационара, а также по алгоритмам и объему терапии акушерских осложнений.

У 201 (68,36 %) женщин общей группы наблюдения диагностирована анемия беременных, из них анемия 1-й ст. — у 173 (58,84 %) беременных (концентрация гемоглобина — 90–110 г/л); анемия 2-й ст. — у 28 (9,52 %) беременных (концентрация гемоглобина — 70–89 г/л).

Контрольную группу составили 48 (16,33 %) соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности.

Женщины всех клинических групп были первобеременными, не имели во время беременности признаков TORCH-инфекции и экстрагенитальных заболеваний в стадии декомпенсации, не различались по возрасту и социальному положению. Беременным проведено общепринятое клиническое и параклиническое обследование, в том числе ультразвуковое

исследование (в 1-м триместре, на 18–19-й, 23–26-й и 32–35-й недели) с доплерографией, кардиотокография с тестами функциональной диагностики, определением биофизического профиля плода.

Допплерографическое исследование фетоплацентарного комплекса проводили на 18–19-й, 23–26-й и 33–35-й недели беременности на ультразвуковом аппарате «LOGIQ 400-CL» («General Electric», США). Исследовали особенности кровотока в артерии и вене пуповины; в аорте, средней мозговой и внутренней сонной артериях плода; в маточных артериях и спиральных артериях матки. Рассчитывали следующие показатели: систоло-диастолическое соотношение, пульсационный индекс, индекс резистентности, ударный и минутный объемы крови через соответствующий сосуд.

Иммуноферментным методом с использованием фотометра «Digi Scan-400» (Австрия) в сыворотке крови беременных 1-й и 2-й групп определяли концентрацию в 1-м (10–14-я неделя), 2-м (23–26-я неделя) и 3-м (32–35-я неделя) триместрах:

- нейромедиаторов и гормонов: β -эндорфина (β -end, «Peninsula Laboratories, Inc.», США), адренокортикотропного гормона (АКТГ, «DSL», США), кортизола (ctzl, «DRG», США), инсулина (ins, «ORG», США), плацентарного лактогена (hPL, «DRG», США), хорионического гонадотропина (hCG, «Eucardio», США), α -фетопротеина (AFP, «Eucardio», США);

- цитокинов («Diacclone», Франция): интерлейкинов 1 β , 2, 4, 10 (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10), γ -интерферона (IFN- γ), фактора некроза опухолей α (TNF- α).

Антигены HLA-A и HLA-B у беременных определяли с помощью лимфоцитотоксического теста с использованием гистотипирующей панели HLA-A, B (17 аллелей HLA-A; 42 аллели HLA-B) (Республиканский центр иммунологического типирования тканей, ЗАО «Межрегиональный центр иммуногенетики и гистотипирующих реагентов «Гисанс», Санкт-Петербург, Россия). Специфичности гена DRB1 HLA-системы устанавливали на генном амплификаторе «Gene Amp PCR System 2400» методом полимеразной цепной реакции в ДНК, полученной из ядерных клеток периферической крови с помощью набора реагентов для типирования гена HLA-DRB1 (18 аллелей) («HLA-ДНК-ТЕХ», ЗАО «Научно-производственная фирма ДНК-технология», Москва, Россия).

Для сравнительного анализа результатов исследования, разработки прогностических критериев степени риска развития ХФПН использовали статистические методы: определение t-критерия; дисперсионный анализ; анализ сопряженных таблиц (χ -квадрат, точный метод Фишера); корреляционный анализ —

по Spearman (R) и Kendall (τ); вычисление относительного риска (RR) и разности рисков (FFD); вычисление величины специфичности и чувствительности диагностической значимости определения аллелей локусов HLA-системы. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Соматически здоровыми были 132 (70,3 %) женщин с анемией беременных. Анемия 1-й ст. наблюдалась у 173 (58,84 %) беременных; анемия 2-й ст. — у 28 (9,52 %).

Срок возникновения анемии беременных составил (21,2 \pm 0,6) нед; средняя длительность — (15,6 \pm 0,6) нед; концентрация гемоглобина в крови — (98,80 \pm 0,52) г/л. Концентрация гемоглобина в крови беременных с анемией 1-й ст. составила (100,8 \pm 0,4) г/л; срок возникновения анемии — (22,0 \pm 0,6) нед; длительность течения — (14,6 \pm 0,6) нед. У беременных с анемией 2-й ст. концентрация гемоглобина в крови составила (86,15 \pm 1,12) г/л; срок возникновения анемии — (16,0 \pm 1,6) нед; длительность течения — (23,10 \pm 1,85) нед. В контрольной группе концентрация гемоглобина в крови достигла (114,75 \pm 0,60) г/л.

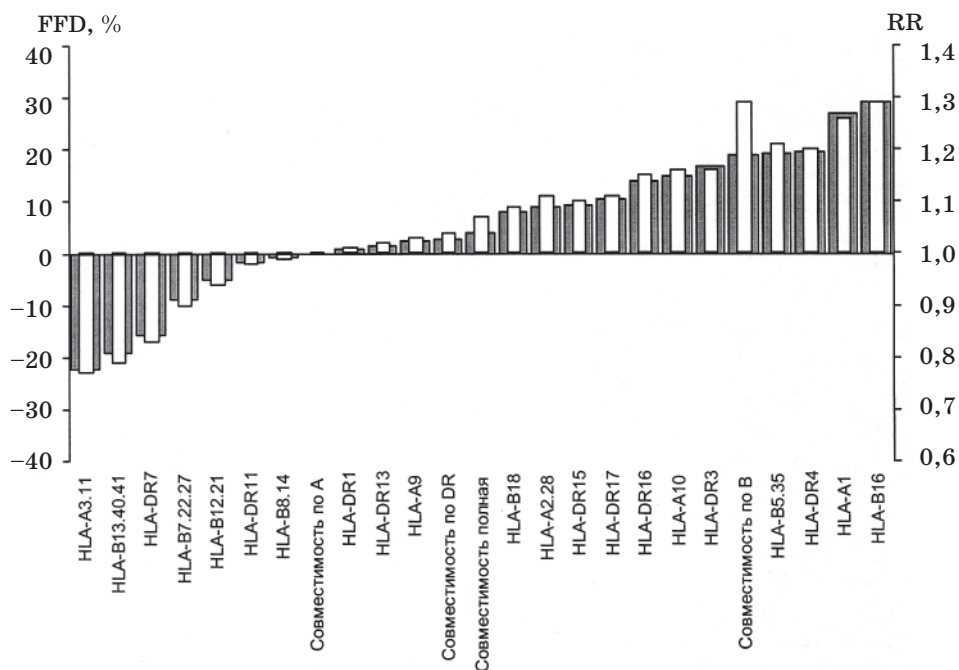
Осложнения беременности возникли у 142 (70,65 %) пациенток с анемией беременных в виде: угрозы прерывания беременности в 1-м (33,33 %) и 2-м (17,4 %) триместрах, угрозы преждевременных родов (20,4 %); гестоза 1-й (19,4 %) и 2-й (30,35 %) половины беременности, в том числе отеки беременных — 15,92 %; преэклампсия — 14,43 % (1-й ст. — 8,96 %; 2-й ст. — 5,47 %).

Статистический анализ и визуальная оценка графического изображения диагностической значимости определения аллелей HLA-системы для определения риска развития анемии беременных имеет характерный асимметричный вид (рисунок). Это относится к достаточно большому количеству аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития анемии во время беременности, при незначительном количестве аллелей, взаимосвязанных со сниженной вероятностью развития данного осложнения беременности.

Максимальная степень риска развития анемии беременных наблюдается у женщин с наличием аллелей: HLA-B16 ($p < 0,01$); HLA-A1 ($p < 0,05$); HLA-DRB1-04 ($p < 0,01$ на основании корреляции Kendall); HLA-B5, 35 ($p < 0,05$); при совместности супругов по локусу HLA-B; при наличии аллелей HLA-DRB1-03; HLA-A10; HLA-DRB1-16 (табл. 1).

Средняя степень риска развития анемии беременных отмечена при наличии HLA-DRB1-15, 17; HLA-A2, 28; HLA-B18.

Низким риском развития анемии беременных обладают женщины с наличием аллеля



Диагностическая значимость выявления аллелей HLA-системы для определения риска анемии беременных: белые столбцы — величина RR; серые — величина FFD

HLA-A9, а также при совместимости супругов одновременно по трем локусам HLA-системы и отдельно по локусу HLA-DR (рисунок). Риск развития анемии беременных практически отсутствует у женщин с наличием аллелей HLA-DRB1-01, 11, 13; HLA-B8, 14; при совместимости супругов по локусу HLA-A.

Таблица 1. Ассоциация с аллелями главного комплекса гистосовместимости

| Локус HLA-системы | Аллели локусов А, В, DR HLA-системы |
|-------------------|-------------------------------------|
| HLA-A | ↑A1, 10 ↓A3, 11 |
| HLA-B | ↑B5, 16, 35 ↓B13, 40, 41 |
| HLA-DR | ↓DR7 |

Примечание. Здесь и в табл. 2 ↑ — повышение концентрации; ↓ — ее снижение.

Прогностическое значение в отношении снижения вероятности развития анемии беременных имеет ассоциация с наличием у женщины аллелей HLA-A3, 11 ($p < 0,001$); HLA-B13, 40, 41 ($p < 0,01$); HLA-DRB1-07 ($p < 0,05$). Аналогичные взаимосвязи наблюдаются при наличии аллелей HLA-B7, 22, 27 ($p < 0,01$ на основании корреляции Kendall) и HLA-B12, 21, хотя степень надежности прогноза снижена. Установленные в результате анализа позитивные и негативные ассоциации между наличи-

ем аллелей HLA и риском развития анемии беременных позволяют сформировать соответствующие группы риска по возникновению данного осложнения беременности.

Анемия беременных сопровождается повышением концентрации эозинофилов во 2-м триместре до $(0,21 \pm 0,02)$ г/л ($p < 0,01$), повышенным уровнем IgG в 1-м триместре — $(10,47 \pm 0,21)$ г/л ($p < 0,05$), увеличением показателя стимулированного НСТ-теста в 1-м и 3-м триместрах беременности соответственно до $(38,95 \pm 0,86)$ % ($p < 0,05$) и $(34,64 \pm 0,86)$ % ($p < 0,01$) при снижении фагоцитарного числа во 2-м триместре до $(4,06 \pm 0,04)$ % ($p < 0,05$) с последующим его повышением к концу периода гестации $(4,11 \pm 0,05)$ % ($p < 0,01$). В крови беременных анализируемой группы обнаружено снижение концентрации активационного маркера HLA-DR в 1-м триместре до $(0,17 \pm 0,01)$ г/л ($p < 0,05$) и снижение уровня активационного маркера CD25 в 3-м триместре до $(0,07 \pm 0,01)$ г/л ($p < 0,05$). В этой же группе в 1-м триместре выявлено увеличение соотношения CD3/CD19 [$(4,23 \pm 0,14)$; $p < 0,05$] и CD25/CD95 [$(1,40 \pm 0,07)$; $p < 0,01$], что свидетельствует о пролиферативных процессах иммунорегуляторных клеток и тенденции к увеличению количества Т-лимфоцитов.

Характерной особенностью цитокинового профиля при анемии беременных является сниженный уровень IL-1 β на протяжении всего периода гестации: в 1-м триместре — $(5,00 \pm 0,14)$ пг/мл ($p < 0,001$); во 2-м — $(4,32 \pm 0,12)$ пг/мл ($p < 0,01$); в 3-м — $(4,06 \pm 0,12)$ пг/мл

($p < 0,01$). Динамика IL-2 отличается увеличением концентрации данного цитокина в 1-м триместре беременности: ($18,16 \pm 0,59$) пг/мл против ($14,20 \pm 0,64$) пг/мл в контроле ($p < 0,001$) — и ее снижением к концу периода гестации: ($16,38 \pm 0,4$) пг/мл против ($21,66 \pm 1,21$) пг/мл ($p < 0,001$). Уровень IL-4 превышает показатели контроля только во 2-м триместре при отсутствии различий в остальные периоды беременности ($0,89 \pm 0,06$) пг/мл ($p < 0,001$). Колебания концентрации IL-10 сопровождаются повышением его содержания во 2-м триместре до ($8,94 \pm 0,53$) пг/мл ($p < 0,05$) с последующим снижением в 3-м триместре до ($8,06 \pm 0,44$) пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с контролем — ($10,77 \pm 1,13$) пг/мл. Продукция IFN- γ у беременных анализируемой группы снижается ко времени родоразрешения до ($12,22 \pm 0,68$) пг/мл ($p < 0,01$) при отсутствии различий до 28-й недели беременности. Концентрация TNF- α в сыворотке крови беременных анализируемой группы в ранние сроки гестации повышена до ($11,8 \pm 0,56$) пг/мл ($p < 0,01$) при противоположном соотношении с контролем во 2-м триместре беременности — ($12,12 \pm 0,70$) пг/мл ($p < 0,01$) против ($17,33 \pm 1,43$) пг/мл в контрольной группе.

Уровень hPL у беременных с наличием анемии в ранние сроки беременности снижен до ($1,12 \pm 0,04$) мг/л ($p < 0,001$) по сравнению с его значением при физиологическом течении беременности, а начиная со 2-го триместра беременности вплоть до родоразрешения, превышает контроль: ($4,70 \pm 0,12$) и ($8,83 \pm 0,27$) мг/л ($p < 0,001$). Концентрация hCG в крови беременных анализируемой группы не имеет значимых различий с показателями контроля до 28 нед беременности, однако в более поздние сроки гестации выявлено снижение уровня hCG до ($349,8 \pm 5,0$) мМЕ/мл ($p < 0,001$). Уровень AFP у пациенток группы анализа колеблется от минимальных значений в ранние сроки беременности — ($17,4 \pm 0,7$) нг/мл ($p < 0,05$) — до значений, превышающих уровень контроля во 2-м триместре — ($112,5 \pm 2,7$) нг/мл ($p < 0,001$), — и последующей его нормализацией в 3-м триместре соответственно уровню физиологической беременности. Концентрация инсулина у беременных при наличии анемии превышала аналогичный показатель контроля как во 2-м, так и в 3-м триместре гестации: ($32,34 \pm 1,52$) мкМЕ/мл ($p < 0,001$) и ($35,28 \pm 1,54$) мкМЕ/мл ($p < 0,05$). Динамика кортизола в этой же группе характеризовалась повышенным уровнем данного гормона в крови беременных на протяжении 1-го и 2-го триместров беременности: ($275,8 \pm 4,7$) нг/мл ($p < 0,001$) и ($421,7 \pm 6,9$) нг/мл ($p < 0,05$) соответственно — и снижением показателя в 3-м триместре беременности до ($443,9 \pm 8,3$) нг/мл ($p < 0,05$) при ($480,1 \pm 15,1$) нг/мл в

контрольной группе. Несмотря на это, величина соотношения «инсулин/кортизол» у беременных с наличием анемии остается неизменной на протяжении всего периода гестации. Уровень АСТН у пациенток анализируемой группы с ранних сроков беременности и до 28 нед превышал показатели контрольной группы [($7,37 \pm 0,14$) пг/мл ($p < 0,001$) и ($8,51 \pm 0,15$) пг/мл ($p < 0,01$)], а концентрация β -эндорфина в крови беременных с анемией повышена на протяжении 2-го и 3-го триместров: ($0,22 \pm 0,01$) и ($0,20 \pm 0,01$) нг/мл ($p < 0,001$).

Таким образом, в 1-м триместре иммунологический статус у женщин с анемией беременных (независимо от ее степени тяжести) характеризуется повышением продукции IgG, увеличением величины стимулированного НСТ-теста, соотношения CD3/CD19 и CD25/CD95 при уменьшении концентрации лимфоцитов, экспрессирующих рецептор HLA-DR (табл. 2). Во 2-м триместре беременности имеет место эозинофилия и снижение

Таблица 2. Состояние нейроиммунно-эндокринной системы у женщин с анемией беременных

| I триместр | II триместр | III триместр |
|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
| ↑IgG | — | — |
| — | ↑эозинофилов | — |
| ↓HLA-DR | — | ↓CD25 |
| ↑CD3/CD19 | — | — |
| ↑CD25/CD95 | — | — |
| — | ↓ФЧ | ↑ФЧ |
| ↑НСТ-тест (стимулированный) | — | ↑НСТ-тест (стимулированный) |
| ↓IL-1 β | ↓IL-1 β | ↓IL-1 β |
| ↑IL-2 | — | ↓IL-2 |
| — | ↑IL-4 | — |
| — | ↑IL-10 | ↓IL-10 |
| ↑TNF- α | ↓TNF- α | — |
| — | — | ↓IFN- γ |
| ↓hPL | ↑hPL | ↑hPL |
| ↓AFP | ↑AFP | — |
| — | — | ↓hCG |
| — | ↑ β -end | ↑ β -end |
| ↑АСТН | ↑АСТН | — |
| ↑ctzl | ↑ctzl | ↓ctzl |
| — | ↑ins | ↑ins |

величины фагоцитарного числа, тогда как в 3-м триместре наблюдается повышение значений стимулированного НСТ-теста и фагоцитарного числа в сочетании с уменьшением концентрации CD25 лимфоцитов.

У женщин с анемией беременных уже с ранних сроков гестации возникают изменения иммунного статуса в виде повышения активности гуморального и Т-клеточного звена иммунитета, с преобладанием процессов образования лимфоцитов над их апоптозом, активацией Th1 с повышением продукции провоспалительных цитокинов. Во 2-м триместре гестации возникает изменение иммунологической реактивности в сторону активизации Th2 и усиления продукции противовоспалительных цитокинов. В поздние сроки гестации происходит угнетение функциональной активности Th1 и Th2 при снижении концентрации про/противовоспалительных цитокинов (табл. 2).

Гормональная функция фетоплацентарного комплекса у женщин с анемией беременных нарушается в ранние сроки гестации в виде сниженной концентрации hPL и AFP, что свидетельствует о формировании первичной фетоплацентарной недостаточности. Во 2-м триместре беременности сохраняется нарушение метаболизма фетоплацентарного комплекса, которое характеризуется повышением концентрации фетоплацентарных гормонов (hPL, AFP) и указывает на напряженную адаптацию фетоплацентарного комплекса. В 3-м триместре происходит снижение содержания hCG на фоне повышенного уровня hPL, что является признаком нарушения компенсаторно-приспособительных реакций фетоплацентарного комплекса, соответствующим стадии субкомпенсации.

Нейроэндокринная регуляция гомеостаза у женщин с анемией беременных характеризуется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышением концентрации стрессреализующих гормонов на протяжении 1-го (АСТН, кортизола) и 2-го триместров (β-эндорфина, АСТН, кортизола) (табл. 2). В поздние сроки гестации происходит снижение продукции кортизола на фоне повышенного уровня β-эндорфина, что свидетельствует о дизадаптации организма женщины с анемией беременных. Характерной особенностью изменений гомеостаза у данного контингента беременных является развитие инсулинорезистентности во 2-м и 3-м триместрах.

Список литературы

1. Бортейчук Р.Ю., Маляр В.А., Маляр В.В. Вплив медико-соціальних факторів на зростання частоти залізодефіцитної анемії серед вагітних. ПАГ 2000; 6: 98–99.
2. Сенчук А.Я. Прогнозування, діагностика і лікування порушень у системі мати–плацента–плід при залізодефіцитній анемії вагітних: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1996. 44 с.

страх гестации, сопровождающееся повышением концентрации инсулина.

Выводы

1. Развитие анемии беременных ассоциировано с наличием у женщин аллелей HLA-A1, 10 и HLA-B5, 16, 35 при одновременно высокой зависимости от экзо- и эндогенных факторов. У женщин с наличием аллелей HLA-A3, 11, HLA-B13, 40, 41 и HLA-DRB1·07 риск возникновения анемии беременных минимальный, что может свидетельствовать о протективном влиянии указанных аллелей.

2. Формирование клинической симптоматики анемии беременных происходит на фоне:

- изменения иммунного статуса в 1-м триместре в виде повышения активности гуморального и Т-клеточного звена иммунитета с преобладанием процессов образования лимфоцитов над их апоптозом, активацией Th1 с повышением продукции провоспалительных цитокинов;
- усиления во 2-м триместре функциональной активности Th2 в виде повышения продукции противовоспалительных цитокинов;
- угнетения в 3-м триместре функциональной активности Th1 и Th2 в виде снижения концентрации про/противовоспалительных цитокинов;
- нарушения гомеостаза в 1-м и 2-м триместрах в виде активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышением продукции стрессреализующих факторов;
- дизадаптации организма беременной в 3-м триместре в виде снижения продукции кортизола на фоне повышенного уровня β-эндорфина;
- формирования первичной фетоплацентарной недостаточности;
- развития инсулинорезистентности во 2-м и 3-м триместрах беременности.

3. Развитие анемии беременных можно рассматривать как один из синдромов нарушения адаптации женщины к беременности, который в зависимости от особенностей течения и ряда экзо- и эндогенных факторов может реализоваться в синдром полиорганной недостаточности.

В перспективе целесообразно изучить морфофункциональное состояние последа с учетом установленных генетических и нейроиммуноэндокринных предикторов анемии беременных.

3. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. М.: Трианда-Х, 1997. 304 с.
4. Резніченко Г.І., Павлюченко Н.П., Резніченко Ю.Г. Пошук шляхів до патогенетично обґрунтованої терапії анемії вагітних. ПАГ 2001; 6: 77–81.
5. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Хазем Г.М., Новодержкина Ю.К., Дягилева О.А., Сарычева Т.Г., Федорова И.М. Физиологическая (запрограммированная) гибель при гемопоэзе. Клини. лаб. диагностика 1996; 1: 35–38.
6. Леуш С.С., Футорный С.М. Гуморальный иммунитет у женщин при нормально протекающей и осложненной железодефицитной анемией беременности. Лік. справа 1997; 4: 107–110.
7. Маркевич В.Е., Пилипець І.В., Лобода А.М. Роль інтерлейкінів у розвитку анемії вагітних та їх новонароджених. ПАГ 2002; 4: 23–26.
8. Прядко О.В. Особенности иммунных нарушений при железодефицитной анемии беременных. ПАГ 2004; 3: 79–83.

ГЕНЕТИЧНІ ТА НЕЙРОІМУНОЕНДОКРИННІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУВАННЯ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

Д.С. Барковський

Розвиток анемії вагітних асоційований з наявністю у жінки алелей HLA-A1, 10 і HLA-B5, 16, 35 при одночасній залежності від екзо- та ендогенних чинників. У жінок з наявністю алелей HLA-A3, 11, HLA-B13, 40, 41 та HLA-DRB1·07 ризик виникнення анемії вагітних мінімальний, що свідчить про протективний вплив означених алелей. Формування клінічної симптоматики анемії вагітних відбувається на тлі зміни імунного статусу в 1-му триместрі з активацією Th1; порушення гомеостазу в 1-му та 2-му триместрах гестації у вигляді активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; формування первинної фетоплацентарної недостатності; розвитку інсулінорезистентності в 2-му та 3-му триместрах вагітності.

Ключові слова: вагітність, анемія, HLA-система, гомеостаз, нейроендокринна регуляція, інсулінорезистентність, цитокіни.

GENETICAL AND NEUROIMMUNOENDOCRINAL MARKERS OF PREDICTION OF ANEMIA OF THE PREGNANT WOMEN

D.Ye. Barkovsky

The development of an anemia of the pregnant women associated with presence for the woman of alleles HLA-A1, 10 and HLA-B5, 16, 35 at simultaneously high dependence on influence women exogenous and internal causes. For the women with presence of alleles HLA-A3, 11, HLA-B13, 40, 41 and HLA-DRB1·07 risk of originating of an anemia of the pregnant women minimum, that can testify about protective influence of the indicated alleles. The creation of a clinical symptomatology of an anemia of the pregnant women descends on a background of change of the immune status in 1st trimester to an activation Th1; violations of a homeostasis in 1st and 2nd trimesters as an activation hypothalamic-pituitary-adrenal system; creations of primary fetoplacental failure; developments insulinoreactivity in 2nd and 3rd trimesters of pregnancy.

Key words: pregnancy, anemia, HLA-system, homeostasis, neuroendocrinal regulation, insulin resistance, cytokines.

КОРРЕКЦИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

*В.И. Грищенко, Ю.А. Дубоссарская**

*Харьковский государственный медицинский университет
Днепропетровский медицинский институт народной медицины

Обсуждаются особенности течения климактерического синдрома у женщин, в анамнезе страдавших нарушением репродуктивной функции (бесплодием, невынашиванием беременности) эндокринного генеза — при недостаточности лютеиновой фазы, обусловленной гиперандрогенией, при гиперпролактинемии. Доказано, что включение в комплекс лечебной тактики индивидуальной, патогенетически обоснованной заместительной гормональной терапии позволяет профилактировать климактерические нарушения у пациенток в перименопаузе и улучшить качество жизни этого увеличивающегося контингента лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: *заместительная гормональная терапия, перименопауза, эстрогель, утрожестан, климодиен.*

В последние годы появились убедительные данные, позволяющие уточнить патофизиологические механизмы климактерия, природу и механизм действия половых стероидов. Однако здоровье женщины в период перименопаузы тесно связано с ее генеалогическим, перинатальным, гинекологическим, акушерским и соматическим анамнезом. В связи с тем что в последние десятилетия не снизилось количество женщин, страдавших нарушениями репродуктивной функции (частота бесплодных браков у разных этнических групп колеблется от 5 до 24 % и имеется тенденция к увеличению невынашивания беременности) [1–3], считаем целесообразным рассмотреть особенности климактерических расстройств у женщин с осложнениями реализации репродуктивного потенциала. Более 70 стран мира под эгидой ВОЗ объединили свои усилия для разработки вопросов, связанных не только с репродуктологией, но и с оптимизацией лечения пациенток в перименопаузе, улучшением качества жизни женщин пожилого возраста, имевших проблемы с деторождением в репродуктивном периоде [4, 5].

Широкое внедрение препаратов, содержащих натуральные эстрогены, позволило существенно изменить представление гинекологов и врачей других специальностей о методах коррекции состояний, связанных с патологией климактерического периода [6, 7]. В перименопаузальном периоде, особенно при сочетании климактерических расстройств и отягощенного гинекологического анамнеза, происходят нарушения структурно-функцио-

нальных связей гипоталамуса с другими образованиями ЦНС, обуславливающие многообразие психоэмоциональных, трофических нарушений. Снижение выработки эстрогенов и прогестерона приводит к нарушению механизма обратной связи и увеличению выделения гонадотропинов. В периоде перименопаузы отмечается одинаковая направленность сосудистых, дыхательных, температурных изменений в сторону гипо- и ареактивности, асимметрии и нередко извращенного характера реакций. Это свидетельствует о дисфункции взаимосвязанных друг с другом термо- и вазорегуляторных аппаратов и механизмов адаптации организма к эстрогенной недостаточности [8, 9].

Применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с лечебной и профилактической целью принципиально не имеет альтернативы, но требует одновременно и своего философского осмысления. Пероральное применение препаратов является наиболее привычным и безопасным, однако при этом довольно трудно подобрать адекватную дозу, кроме того, при пероральном способе введения, проходя трансформацию в печени, эстрогены и прогестерон превращаются в менее активные формы. При равноценной эффективности перорального и трансдермального пути введения максимально низкая и эффективная доза эстрадиола поступает непосредственно в системный кровоток через кожу, минуя ферментные и метаболические эффекты первичного пассажа через печень, что обеспечивает преимущества трансдермальной терапии [4, 10, 11].

Обычной клинической дилеммой является вопрос, касающийся индивидуализации ЗГТ у больных, которые длительное время с лечебной целью получали гормональные препараты в репродуктивном возрасте по поводу бесплодия и/или невынашивания беременности, обусловленных нарушениями нейроэндокринных соотношений: при синдроме поликистозных яичников, гиперандрогении неопухолевого генеза, гиперпролактинемии.

На данном этапе наиболее адекватной является ЗГТ, главными компонентами которой являются 17- β -эстрадиол (эстрожел) и микроионизированная форма натурального прогестерона (утрожестан), определяющая всасываемость как во влагалище, так и в желудочно-кишечном тракте. Новым шагом к совершенствованию ЗГТ стала разработка прогестина нового поколения — диеногеста, который не только не оказывает какого-либо андрогенного влияния, но и обладает клинически подтвержденным антиандрогенным свойством [4], что очень важно для пациенток с гиперандрогенией неопухолевого генеза.

Целью настоящего исследования явилась разработка индивидуализированной программы ЗГТ для коррекции климактерических расстройств у пациенток, в анамнезе имевших бесплодие или невынашивание беременности.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 125 пациенток перименопаузального периода с нарушением репродуктивной функции: бесплодие — у 61 (48,8 %) пациенток, невынашивание беременности — у 64 (51,2 %) — с длительностью климактерических расстройств от 6 мес до 2 лет и метаболическими нарушениями. Возраст исследуемых составил (49,2 \pm 4,3) года. Беременность и роды имели 18 (14,4 %) женщин, первичным бесплодием страдали 62 (49,6 %) женщин, вторичным — 17 (13,6 %), привычное невынашивание было у 46 (36,8 %) больных, нарушения менструальной функции в репродуктивном периоде — у 29 (23,2 %). 92 (73,6 %) женщин вели малоподвижный образ жизни, все пациентки отмечали психоэмоциональную лабильность, утомляемость, повышение массы тела, дизурические явления, артралгии. Парестезии отмечены у 90 (72,0 %) женщин, хронические стрессовые ситуации и бытовые неудобства испытывали 97 (77,6 %), повышенную нервозность и раздражительность, неустойчивый менструальный цикл после 40–45 лет — 86 (68,8 %), расстройства сна — 71 (56,8 %) пациенток.

В 1-й группе, которую составили женщины с бесплодием в анамнезе, гипертоническая болезнь I стадии имела место у 27 (21,6 %) пациенток: при систолическом артериальном давлении (САД) 140–160 мм рт. ст. и диасто-

лическом (ДАД) — 90–100 мм рт. ст.; II стадии — у 34 (27,2 %) женщин: при САД 160–180 мм рт. ст. и ДАД 100–110 мм рт. ст. Увеличение массы тела наблюдалось у 104 (83,2 %) женщин, климактерические расстройства, переломы и деформации скелета у родителей отмечали 88 (70,4 %) пациенток. Климактерические расстройства легкой степени (по модифицированному индексу Куппермана) имели 30 (24,3 %) пациенток, средней степени — 25 (20,2 %), тяжелой — 70 (55,5 %) пациенток 1-й группы.

2-ю группу составили 46 женщин перименопаузального периода без экстрагенитальной патологии, имеющих климактерические расстройства и невынашивание беременности в анамнезе. Достоверных различий в генеалогическом, перинатальном анамнезе, возрасте, показателях массы тела пациенток двух групп не выявлено. При сравнении 1-й и 2-й групп определялись только различия по показателям следующих гормонов: тестостерона при гиперандрогении надпочечникового генеза у 21 (16,8 %) пациенток и пролактина у 13 (10,4 %) пациенток с гиперпролактинемией. Другие перечисленные показатели при сравнении двух групп были статистически недостоверны.

Исследования проводили амбулаторно: до лечения, через 6, 12 и 24 мес от начала лечения. Согласно приказу МОЗ Украины от 28.12.2002 № 503, кроме традиционного общеклинического обследования, показатели артериального давления определяли при необходимости с помощью суточного мониторинга. Уровень гормонов гипофиза, яичников, щитовидной железы, надпочечников изучали радиоиммунологическим методом с помощью стандартных коммерческих наборов (Чехия, Беларусь). Ультразвуковое исследование органов малого таза, изучение экскурсий купола диафрагмы, кровотока маточных, яичниковых сосудов проводили с помощью аппарата «Алока» (США) с использованием наружного и влагалищного датчика. Минимальную плотность кортикального слоя кости определяли методом денситометрии с помощью аппарата «Pіxі, Lunar. Corp.» (США) по Т-критерию. Выраженность болевого синдрома оценивали в баллах (от 1 до 4). В комплекс диагностической программы включали определение состояния эндометрия, маммографию. Параллельно определяли уровень общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, проводили гемореологические и общие клинические исследования.

Для коррекции климактерических расстройств у пациенток обеих групп, имевших в анамнезе нарушения репродуктивной функции, проводили ЗГТ спиртосодержащим гелем — эстрожелем по 1 мг 17- β -эстрадиола ежедневно один раз на кожу живота или яго-

диц на площадь, равную 200 мм², в двухфазовом режиме в течение 21 дня, в последние 10 дней вечером с последующим 7-дневным перерывом, трансвагинально или перорально использовали препарат «Утрожестан» («Лаборатория Безен-Исковеско», Франция) в виде двух желатиновых капсул, содержащих каждая по 100 мг натурального микронизированного прогестерона в арахисовом масле.

У женщин с гиперандрогенией в анамнезе и высоким уровнем Т (5,93±0,78) нмоль/л применяли климодиен. У женщин с гиперпролактинемией после дополнительного обследования, подтверждающего функциональный характер ее и отсутствие органических изменений со стороны гипофиза, лечение проводили для исключения возобновления приливов и менструальноподобной реакции препаратом «Эстрожель», который использовали в непрерывном режиме в первые 21 день по 1 мг, а в последующие 7 дней по 0,5 мг, а с 10-го по 21-й день — препарат «Утрожестан» по 100 мг 2 раза в день утром и вечером интравагинально. Все женщины перед началом исследования в письменном виде заявили о своем добровольном участии в проводимых процедурах и были поставлены в известность о своем праве выйти из исследования на любом этапе.

Результаты и их обсуждение. Вегетативные и сосудистые нарушения, индуцированные климактерическими расстройствами, потенцировали имеющуюся экстрагенитальную патологию, приводили к неустойчивости АД, увеличению частоты гипертонических кризов, нарушению мозгового и коронарного кровообращения, снижению сократительной способности миокарда, нарушению предсердно-желудочковой проводимости у 37,6 % пациенток.

До начала лечения у 79,2 % пациенток 1-й группы отмечался умеренно выраженный болевой синдром в суставах и костях, который оценивали в 3 балла, у 12,8 % — в 2 балла, у 8 % — в 1 балл. Через 8–12 мес лечения отмечено исчезновение болевого эффекта у 94,4 %. Снижение интенсивности болевого синдрома отметили 5,6 % пациенток. В процессе лечения 4 % женщин после достижения положительных результатов на ранних этапах отказались от приема препарата, у 2,4 % пациенток не удалось добиться положительных результатов. Содержание ионизированного кальция до лечения составило 1,03 ммоль/л, а общего кальция — 2,08 ммоль/л. После 6–12–24 мес лечения содержание ионизированного кальция составило 1,12 ммоль/л и общего — 2,14 ммоль/л у пациенток 1-й группы. Во 2-й группе содержание ионизированного и общего кальция не имело достоверных различий по сравнению с показателями 1-й группы до и после лечения.

Ранее проводимые исследования показали, что к 40–45 годам у обследованных женщин снижался уровень эстрогенов, прогестерона, АКТГ, ТТГ, повысились показатели ЛГ и ФСГ (в 4–12 раз), преобладали андрогены, появились первые симптомы климактерических нарушений: изменение цикличности менструаций. У 27,6 % женщин 1-й группы при сочетании климактерических расстройств и гипертонической болезни установлено повышение уровня пролактина, у 22,5 % пациенток — недержание мочи.

У женщин 1-й и 2-й групп определяли достоверно уменьшенный объем яичников. При этом прослеживалась обратно пропорциональная зависимость между тяжестью и длительностью климактерических расстройств, с одной стороны, и объемом яичников — с другой: чем меньше объем яичников, тем длительнее и тяжелее течение климактерического синдрома. Объем яичников до лечения в 1-й группе составил (4,86±0,4) см³, во 2-й — (4,92±0,31) см³.

У женщин 1-й группы отмечалась тенденция к улучшению гемореологии. Так, к 5–6-му месяцу лечения эстрожелем и утрожестаном появлялась тенденция к снижению кажущейся вязкости крови до (22,0±0,9) сантипауз, коэффициента агрегации эритроцитов — до (1,00±0,03) дин/см, предела текучести — до (0,070±0,004) дин/см. Уменьшение деформируемости мембраны, снижение заряда мембраны эритроцитов приводили к уменьшению агрегационных свойств эритроцитов и улучшению реологических свойств крови у пациенток обеих групп. Улучшение реологических свойств крови оказывало благоприятное влияние и на клиническое течение гипертонической болезни.

Полученные данные показали, что ЗГТ (эстрожель+утрожестан) приводит к снижению общего холестерина, повышению резистентности липидов низкой плотности, улучшению реологических свойств крови, оказывает гипополипдемическое действие, способствует снижению тяжести течения климактерического синдрома и гипертонической болезни у женщин перименопаузального периода, созданию условий для снижения объема базисной терапии.

Интересен факт влияния климодиена на показатели АД у женщин с гиперандрогенией: у женщин с исходной артериальной гипотонией отмечали выраженную тенденцию к нормализации АД, у пациенток с гипертонической болезнью I–II стадии — снижение ДАД в пределах 20–10 мм рт. ст. Также произошли нормализация либидо и уменьшение клинической картины урогенитальных расстройств. Через 6 мес применения климодиена отмечено достоверно значимое снижение уровня ЛТ [(7,2±0,9) МЕ/л] и ФТ [(11,4±2,1) МЕ/л].

После ЗГТ, состоящей из эстрожеля и утрожестана, у пациенток, имевших в анамнезе синдром поликистозных яичников снизились масса тела (с 78,5 до 74,2 кг), индекс массы тела (с 27,3 до 26,8), процентное содержание жировой ткани в организме (с 48,3 до 40,1 %).

Выводы

При проведении заместительной гормональной терапии, состоящей из эстрожеля с утрожестаном, у больных с нарушенной репродуктивной функцией в анамнезе отмечалось быстрое и эффективное купирование психоэмоциональных нарушений, улучшение

сна, уменьшение дыхательных нарушений типа апноэ во время сна (прекращение храпа), улучшение настроения. При гиперандрогении применение климодиена не сопровождалось увеличением артериального давления, массы тела, кроме того, отмечалось улучшение выносливости, когнитивных функций.

Индивидуализация заместительной гормональной терапии у пациенток с нарушенной репродуктивной функцией в анамнезе позволяет не только эффективно лечить выраженные климактерические расстройства, улучшить качество жизни, но и профилакттировать основные системные нарушения в перименопаузе.

Список литературы

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1997. 765 с.
2. Сметник В.П., Kloosterboer H.J. Эволюция заместительной гормональной терапии. Климактерий 2003; 1: 25–29.
3. Застриева Я.С. Лечение климактерических расстройств у женщин в перименопаузе. Гинекология 2001; 3, 2: 9–14.
4. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Перспективы заместительной гормональной терапии с применением инновационного препарата. Ліки України 2004; 5 (82): 77–78.
5. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия климактерических нарушений, современное состояние проблемы. Здоровье женщины 2003; 4 (13): 128–133.
6. Compton J., Travis M., van Amelsvoort T. et al. The effect of long term estrogen replacement therapy on cortical serotonin receptor density. Climacteric 2002; 5, 1: 61.
7. Calabiano M.L. Holzheimer Dispositional factors, coping auol adaptation during menopause. Climacteric 2000; 2: 21–28.
8. Nagata C., Shimizu H., Takami R. et al. Hot flushes and other menopausal symptoms in relation to soy produkt intake in japanese women. Climacteric 1999; 2, 6: 6–12.
9. Owens J.E., Matthews K.A. Sleep disturbance of healthy miiddle — aged women. Maturitas 1998; 30: 41–50.
10. Dudley E.C., Hopper J.L., Taffe J. et al. Using longitudinal data to de fine the post menopause by menstrual cycle characteristics. Climacteric 1998; 1: 18–25.
11. Bar-Hava I., Orvieto R., Vardimon D. et al. Ovarian cysts and cyclic hormone replacemut therapi: is there an association? Acta obstet. Jynekol. Scaud. 1998; 76: 563–566.

КОРЕКЦІЯ КЛІМАКТЕРИЧНИХ РОЗЛАДІВ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТОК З ПОРУШЕНОЮ РЕПРОДУКТИВНОЮ ФУНКЦІЄЮ В АНАМНЕЗІ

В.І. Грищенко, Ю.О. Дубоссарська

Обговорюються особливості перебігу клімактеричного синдрому у жінок, які в анамнезі страждали на порушення репродуктивної функції (безпліддя, невиношування вагітності) ендокринного генезу — при недостатності лютеїнової фази, зумовленої гіперандрогенією, при гіперпролактинемії. Доведено, що включення в комплекс лікувальної тактики індивідуальної, патогенетично зумовленої замісної гормональної терапії, дозволяє профілакттувати клімактеричні порушення у пацієнток в перименопаузі та покращити якість життя цього зростаючого контингенту людей похилого віку.

Ключові слова: замісна гормональна терапія, перименопауза, естрогель, утрожестан, клімодієн.

CORRECTION OF CLIMACTERIC DISORDERS IN POSTMENOPAUSE AT PATIENTS WITH VIOLATED REPRODUCTIVE FUNCTION IN ANAMNESIS

V.I. Grischenko, Yu.A. Doubossarskaya

We discussed distinctions of a climacteric syndrome among women, having in their anamnesis reproductive disorders (infertility, miscarriages) of endocrinal genesis — insufficiency of luteine phase, caused by hyperandrogeny, in the cases of hyperprolactinaemia. It was proven that including of individual, pathogenetically grounded hormonal replace therapy, can help in prophylactics of climacteric disorders among postmenopausal patients and improve quality of this growing contingent of elderly people.

Key words: hormonal replace therapy, perimenopausa, estrogel, utrogestan, klymodien.

ХАРАКТЕР МЕСТНОЙ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ «МАЛЫМИ» ФОРМАМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Л.В. Потапова, О.П. Липко, И.Н. Щербина

Харьковский государственный медицинский университет

Изучен характер местной иммунной реакции у больных «малыми» формами генитального эндометриоза. Уже на начальных этапах развития эндометриоза наблюдается изменение факторов местного иммунитета в перитонеальной жидкости.

Ключевые слова: «малые» формы, генитальный эндометриоз, местный иммунитет.

В последние годы появилась концепция развития генитального эндометриоза с позиций нарушений в местном иммунном гомеостазе [1]. Согласно этой теории возникновение генитального эндометриоза связано с нарушением, в первую очередь, местных иммунных реакций, а именно: содержания в перитонеальной жидкости макрофагов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, цитотоксической активности НК-клеток, содержания отдельных классов иммуноглобулинов, антиэндометриальных антител и т. д. Вместе с тем проведенные иммунологические исследования не дают окончательного ответа на следующие принципиальные вопросы: каковы особенности развития местных иммунных реакций у больных «малыми» формами эндометриоза; какие изменения в местном иммунитете предшествуют развитию заболевания и способствуют его прогрессированию.

Целью нашего исследования явилось изучение факторов возникновения и развития генитального эндометриоза в зависимости от состояния местных клеточных иммунных реакций и разработка иммунологической концепции развития эндометриоза на основании полученных результатов.

Материал и методы. Обследовано 48 больных «малыми» формами эндометриоза (основная группа). Диагноз был верифицирован при гистологическом исследовании тканей, полученных во время лапароскопических вмешательств у пациенток с бесплодием. Контрольную группу составили 30 здоровых фертильных женщин. У пациенток этой группы биоптаты эндометрия были получены при диагностическом выскабливании эндометрия перед введением внутриматочного средства. В процессе исследования изучены фагоцитарная и кислородзависимая метаболическая активность моноцитарно-макрофагальных клеток. Фагоцитарную способность мононуклеаров изучали методом толстой капли [2]; кислород-

зависимую метаболическую активность клеток — методом хемилюминесценции [3]; цитокинпродуцирующую активность (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) мононуклеаров перитонеальной жидкости — в культуре клеток иммуноферментным методом с помощью коммерческих тест-систем («Протеиновый контур», Санкт-Петербург) [4]. Содержание в перитонеальной жидкости растворимых молекул адгезии (Е-селектинов) определяли методом ИФА, используя коммерческую тест-систему. Кроме того, определяли влияние мононуклеаров перитонеальной жидкости на пролиферативную активность эндометриальных клеток в культуре [5].

Результаты и их обсуждение. У больных «малыми» формами эндометриоза макрофаги перитонеальной полости проявляют повышенную по сравнению со здоровыми фертильными женщинами фагоцитарную и метаболическую активность. Так, фагоцитарный индекс макрофагов больных «малыми» формами эндометриоза в 1,7 раза ($20,0 \pm 1,9$) превышает аналогичный показатель здоровых женщин ($11,60 \pm 0,08$) ($p < 0,05$). Продукция активных кислородных радикалов в спонтанном тесте в 3,10 раза, при адгезии клеток на стекле в 1,30 раза, при адгезии и фагоцитозе в 1,15 раза превышает показатели контроля ($p < 0,05$).

Мононуклеары больных «малыми» формами эндометриоза также находятся в повышенной активности по сравнению с мононуклеарами здоровых женщин в спонтанной продукции ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 ($p < 0,05$) (таблица).

С учетом важной роли адгезинов в прикреплении клеток к тканям (а миграция эндометриоидных гетеротопий, как известно, связана с такими процессами) изучена интенсивность экспрессии молекул с адгезивными свойствами в перитонеальной полости больных «малыми» формами. Так, в перитонеальной жидкости больных «малыми» формами

Продукция цитокинов мононуклеарами перитонеальной полости больных «малыми» формами эндометриоза, нг/мл

| Цитокин | Больные «малыми» формами эндометриоза (n=48) | Здоровые фертильные женщины (n=30) |
|---------|--|------------------------------------|
| ИЛ-1β | спонтанная | 126,1±15,1 |
| | индуциров. | 323,7±30,2 |
| ФНО-α | спонтанная | 117,5±14,4 |
| | индуциров. | 269,9±25,0 |
| ИЛ-6 | спонтанная | 83,7±9,4 |
| | индуциров. | 240,5±22,8 |
| ИЛ-8 | спонтанная | 118,4±12,2 |
| | индуциров. | 362,8±38,6 |

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем контроля.

эндометриоза в повышенной концентрации определялись Е-селектины по сравнению с их

уровнем у здоровых женщин: (63,4±14,1) и (37,9±3,2) соответственно ($p < 0,05$).

При добавлении мононуклеаров перитонеальной полости больных «малыми» формами эндометриоза в культуру аутологичных эндометриальных клеток и гетерологичных клеток неизмененного эндометрия (эксперимент) наблюдается значительная активация их пролиферативных свойств, о чем свидетельствует увеличение интенсивности включения радиоактивной метки в культивируемые клетки на 25,8 и 19,1 % соответственно.

Таким образом, в перитонеальной жидкости уже на самых ранних этапах развития эндометриоза наблюдаются изменения факторов местного иммунитета, что позволяет предположить их существенную патогенетическую роль в возникновении и развитии эндометриоза. На начальных стадиях развития процесса местная иммунная реакция проявляется активацией перитонеальных макрофагов, повышенной продукцией ими цитотоксических кислородных радикалов, что, в свою очередь, ведет к снижению резистентности окружающих тканей. Повышенная продукция макрофагами провоспалительных цитокинов приводит к развитию местного цитокинового дисбаланса и продукции факторов с ростостимулирующими свойствами, которые и способствуют дальнейшему прогрессированию процесса.

Список литературы

1. Haney A.F. Endometriosis, macrophages and adhesions. *Prod. Clin. Biol. Res.* 1993; 381: 19–44.
2. Пастер Е.У., Овод В.В., Позур В.К., Вихоть Н.Е. Иммунология: Практикум. К.: Вища школа, 1989: 274–280.
3. Барсуков А.А., Филатов А.В., Васин Ю.А. и др. Выделение активных форм кислорода при адгезии макрофагов. *Иммунология* 1983; 1: 69–73.
4. Лыков А.П., Сахно Л.В., Козлов В.А. Продукция цитокинов (интерлейкинов 1β и 2, фактора некроза опухоли α) мононуклеарами крови у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. *Иммунология* 1998; 4: 56–57.
5. Shaanon M. In vitro lymphocyte activity in women with endometriosis — an altered immune response? *Fertil. Steril.* 1992; 58, 6: 1148–1152.

ХАРАКТЕР МІСЦЕВОЇ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ У ХВОРИХ НА «МАЛІ» ФОРМИ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Л.В. Потанова, О.П. Ліпко, І.М. Щербіна

Вивчено характер місцевої імунної реакції у хворих на «малі» форми генітального ендометріозу. Вже на початкових етапах розвитку ендометріозу спостерігається зміна факторів місцевого імунітету в перитонеальній рідині.

Ключові слова: «малі» форми, генітальний ендометріоз, місцевий імунітет.

CHARACTER OF LOCAL IMMUNE REACTION AT PATIENTS WITH «SMALL» FORMS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

L.V. Potanova, O.P. Lipko, I.N. Scherbina

The character of local immune reaction has been learnt among patients with «small» forms of genital endometriosis. The change of local immunity have been already seen in an abdominal aqua in the beginning forms of endometriosis.

Key words: «small» forms, genital endometriosis, local immunity.

СТОМАТОЛОГИЯ

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК КРАНИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

С.Ю. Труфанов

Луганский государственный медицинский университет

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной современным методам обследования лица и головы пациента. Данные методы обследования широко используются в практике челюстно-лицевой хирургии, ортопедической и ортодонтической стоматологии.

Ключевые слова: антропометрические исследования, симметроскопия, панорамная рентгенография, томография, телерентгенография.

К современным методам исследования лица и головы относится антропометрическое исследование. Оно основано на закономерностях и пропорциональностях строения лицевого и мозгового отделов черепа, пропорциональности соотношения разных отделов головы и отношений их к определенным плоскостям [1, 2]. Изучение лица пациента проводят по фотографиям и телерентгенограммам (ТРГ). Для характеристики размеров головы и лица пациента определяют следующие их параметры: ширину, высоту, длину и глубину. Ширину головы и лица изучают в верхней, средней и нижней ее частях:

- ширину головы (eu-eu) — между латерально выступающими точками (eu) на боковой поверхности головы слева и справа;
- морфологическую ширину лица (zy-zy) — между нижними и кзади расположенными точками (zy) скуловой дуги слева и справа;
- ширину лица (go-go) — между нижними и кзади расположенными точками (go) углов нижней челюсти справа и слева. Также измеряют ширину нижней челюсти.

Длину головы (gl-op) измеряют между наиболее выступающей точкой (gl) на нижней части лба по срединно-сагиттальной плоскости выше наиболее выступающей кзади точкой (op) затылка на срединно-сагиттальной плоскости.

Высоту головы (t-v) определяют от точки (t), расположенной на козелке уха, по перпендикуляру к линии gl-op до наиболее выступающей точки (v) на окружности головы [3, 4].

Наряду с высотой головы изучают и высоту лица: морфологическую (верхняя, нижняя и полная) и физиономическую.

Верхнюю морфологическую высоту лица (n-pr) измеряют между точкой (n), находящейся на пересечении медианой (срединной) плоскости с носолобным швом, и самой передней точкой (pr) альвеолярного гребня верхней челюсти в срединном сечении при ориентации черепа по франкфуртской плоскости. Нижнюю морфологическую высоту лица (pr-gn) определяют между точками pr и gn соединения контура нижнего края нижней челюсти и наружного контура симфиза. Полную морфологическую высоту лица (n-gn) измеряют между точкой n и точкой gn. Физиономическую высоту лица (tr-gn) определяют между точкой (tr), расположенной на сагиттальной плоскости на границе между лбом и волосистой частью головы, и точкой gn [2–4].

Глубину лица оценивают по четырем размерам, которые определяют от точки t до точек: n — накожной; sn — самой задней точки на месте перехода нижнего контура носа в верхнюю губу; pg — самой передней точки подбородочного выступа в срединном сечении при ориентации головы по франкфуртской плоскости, gn [2–4].

Для характеристики формы головы и лица применяют индексы, представляющие собой процентное соотношение размеров головы и лица.

Форму головы определяют по поперечно-продольному, высотно-продольному и высотно-поперечному индексам. Наибольшее значение имеет и чаще всех используется в практической работе поперечно-продольный (черепной, головной) индекс — процентное соотношение ширины и длины головы. Эта величина

на при долихоцефалической форме головы менее 75,9; при мезоцефалической — 76,0–80,9; при брахицефалической — 81,0–85,4; при гипербрахицефалической — 85,5 и выше [3–5].

Форму лица можно определить с помощью лицевых индексов: по Garson определяют по процентному соотношению морфологической высоты лица (n-gn) и ширины лица в области скуловых дуг (zu-zu). По величине этого индекса выделяют следующие типы лица: очень широкое, широкое, среднее, узкое, очень узкое [2, 6].

IFM по Izard равен процентному отношению расстояния от точки пересечения средней линии лица (orh) и касательной к надбровным дугам до точки gn к ширине лица в области скуловых дуг (zu-zu). Величина индекса 104 и более характеризует узкое лицо, от 97 до 103 — среднее, от 96 и меньше — широкое.

Лицо пациента изучают в любой проекции. В фас оценивают симметричность левой и правой половин лица, а также соразмерность верхней, средней и нижней трети лица. Профиль лица оценивают по его виду, который бывает вогнутым, прямым и выпуклым в зависимости от соотношения положения точек n, sn и pg. При оценке профиля лица учитывают положение верхней (UL) и нижней губ (LL) по отношению к эстетической плоскости (название предложено Ricketts), проходящей через точку (EN) на кончике носа и точку (DT), соответствующей точке pg. Выступание нижней губы соответствует выпуклому профилю лица. Вогнутым профиль лица считают при отстоянии нижней губы назад от эстетической плоскости более чем на 2 мм [2–4, 6, 7].

Между формой лица и шириной, длиной зубных рядов, их апикальными базисами установлена устойчивая взаимосвязь, поэтому при определении индивидуальной средней нормы размера зубных рядов обязательно учитывают форму лица.

Следующим методом исследования головы и лица является измерение гипсовых моделей челюстей. В первое посещение пациента оттисковой массой снимают слепки с челюстей до переходной складки, чтобы отчетливо были видны альвеолярные отростки, апикальные базисы и небный свод, подъязычная область, уздечки языка и губ. Модели отливают из гипса или супергипса. Основание моделей можно оформить с помощью специальных приборов, резиновых форм или обрезать так, чтобы углы цоколя соответствовали линии клыков, основания были параллельны жевательным поверхностям зубов. На моделях отмечают фамилию, имя пациента, возраст и дату снятия слепков. Такие модели называют контрольными, или диагностическими [8, 9].

Для изучения размеров зубов, зубных рядов, апикальных базисов челюстей целесообразно использовать измеритель или специальный штангенциркуль, а также различные приспособления типа ортокреста, симметроскопа, ортометра. Модели изучают в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: сагиттальной, окклюзионной, туберальной (фронтальной) — и соответствующих им направлениях: сагиттальном, трансверзальном и вертикальном [10].

Выполняют измерения зубов, ширины, высоты и толщины коронковой части зуба. Ширину коронковой части зуба определяют в самой широкой части зуба: на уровне экватора — у всех зубов, на уровне режущего края — у нижних резцов. Для передней группы зубов это медиально-латеральный размер зуба, а для боковой — мезиодистальный. Однако как в отечественной, так и в зарубежной современной научной литературе о ширине коронковой части всех зубов говорят как о мезиодистальном его размере.

Высоту коронковой части постоянных зубов измеряют от режущего края зуба до его границы со слизистой оболочкой: передних зубов — по середине вестибулярной поверхности, боковых — по середине щечного бугра.

Толщина коронковой части зуба — это мезиодистальный размер для резцов и клыков и медиолатеральный — для премоляров и моляров.

Взаимосвязь размеров постоянных резцов верхней и нижней челюстей определяют по индексу Тонна. Этот индекс в норме равен 1,33 [6, 10]:

$$\frac{\text{Сумма ширины 4 верхних резцов}}{\text{Сумма ширины 4 нижних резцов}} = \frac{4}{3} = 1,33.$$

Измерения зубных рядов проводят в трансверзальном (поперечном) и сагиттальном (продольном) направлениях. В трансверзальном направлении изучают ширину, в сагиттальном — длину зубных рядов.

Измеряют трансверзальные размеры зубных рядов. У детей в период прикуса молочных зубов З.И. Долгополова (1973) предложила измерять ширину зубных рядов на верхней и нижней челюстях между центральными и боковыми резцами, клыками, первым и вторым молочными молярами. Измерительные точки у центральных и боковых резцов и клыков расположены на вершинах зубных бугорков, у первых и вторых молочных моляров — на жевательных поверхностях в переднем углублении на месте пересечения продольной и поперечной борозд.

В период постоянных зубов для определения трансверзальных размеров зубных рядов используют методику Пона, основанную на зависимости между суммой мезиодистальных

размеров четырех верхних резцов и расстоянием между первыми премолярами и первыми молярами на верхней и нижней челюстях. С этой целью Пон предложил использовать точки измерения, которые при смыкании зубов верхней и нижней челюстей совпадают и, следовательно, ширина их зубных рядов одинакова.

В области первых премоляров ширину зубного ряда, согласно Пону, на верхней челюсти измеряют между точками в середине межбугорковой фиссуры, на нижней — между дистальными контактными точками на скате щечных бугров [10].

В области первых постоянных моляров ширину зубного ряда определяют на верхней челюсти между точками в передних углублениях продольной фиссуры, на нижней — между задними щечными буграми.

В период смены зубов вместо измерительных точек на премолярах используют дистальные ямочки первых молочных моляров на верхней челюсти или их задние щечные бугры — на нижней. Кроме ширины зубных рядов в области премоляров, целесообразно изучать ширину зубных рядов в области клыков между вершинами их режущих краев [6, 10, 11].

Сагитальные размеры зубных рядов у детей определяют в возрасте от 3 до 7 лет (в период прикуса молочных зубов).

Длину переднего отрезка зубного ряда измеряют от середины расстояния между мезиальными углами центральных резцов с их вестибулярной поверхности по сагитальной плоскости до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности коронок молочных клыков, общую же сагитальную длину зубного ряда — до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности вторых молочных моляров.

Измеряют также лонгитудинальную длину зубных рядов, которая в норме равна сумме мезиодистальных размеров 12 зубов [12–15].

Симметричность и смещение зубных рядов, а также смещение боковых зубов исследуют путем сопоставления размеров правой и левой половин зубного ряда и определения одностороннего мезиального сдвига боковой группы зубов на гипсовых моделях челюстей. Для этого строят прямоугольные треугольники, одним катетом которых является срединный нёбный шов, другим — перпендикуляр от него до точек Пона на первых премолярах и первых молярах, а гипотенузой — линия между контактными точками центральных резцов и точками Пона [6, 10].

Смещение боковых зубов мезиально на гипсовых моделях челюстей можно определить, сравнив расстояния от межрезцового сосочка до вершин клыков или точек Пона на

первых премолярах и первых молярах справа и слева. На стороне предполагаемого мезиального смещения боковых зубов это расстояние будет меньше расстояния с противоположной стороны и нормы [10, 11, 16].

Положение боковых зубов можно также оценить относительно точки О, расположенной на пересечении срединного нёбного шва и касательной к дистальным поверхностям первых постоянных моляров. Измеряют расстояние от этой точки до измерительных точек Пона на первых молярах (линия б) и первых моляров (линия а), а также расстояние по срединному нёбному шву от точки О до вершины межрезцового сосочка. Расстояние от точки О до измерительных точек справа и слева должно быть равным [6, 10].

Необходимо исследовать сегменты зубных рядов, нёбный свод.

Значения параметров нёбного свода (длину, высоту, ширину и угол нёба) определяют следующим методом:

- глубину нёбного свода — по величине перпендикуляра от наиболее глубокой точки на вычерченном контуре нёба на линию, соединяющую вершины межзубных сосочков между вторыми премолярами и первыми молярами;

- ширину нёбного свода — по линии, соединяющей вершины межзубных сосочков между вторыми премолярами и первыми молярами;

- угол нёба (угол «а») — методом Персина и Ерохиной, основываясь на некоторых положениях при его построении. Исходной плоскостью является плоскость, параллельная туберальной, которая проходит через измерительные точки Пона в области первых премоляров. В месте ее пересечения с сагитальной плоскостью на срединном нёбном шве (точка 1) строят угол, составляющими которого являются линия, параллельная основанию плоскости симметрографа, и линия до вершины межрезцового сосочка (точка 2) [11, 12, 14, 17].

Индекс высоты нёба определяют на гипсовых моделях челюстей по соотношению высоты нёба к ширине зубного ряда, умноженного на 100.

Выполняют измерения апикального базиса. Ширину апикального базиса верхней челюсти определяют на гипсовой модели по прямой между наиболее глубокими точками в области fossae canina (в углублении между верхушками клыков и первых премоляров), а на модели нижней челюсти — между этими же зубами, отступая от уровня десневого края на 8 мм.

Длину апикального базиса на верхней челюсти измеряют от точки А (место пересечения срединного нёбного шва с линией, соединяющей центральные резцы в области шейки

с нёбной поверхности) по срединному нёбному шву до линии, соединяющей дистальные поверхности первых постоянных моляров; на нижней челюсти — от точки Б (передняя поверхность режущих краев центральных резцов) по перпендикуляру до пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности первых моляров [6, 10, 18].

Следующим методом исследования головы и лица является графический, благодаря которому изучают форму зубных рядов. Верхний и нижний зубные ряды в период прикуса молочных зубов представляют собой полукруг, в период прикуса постоянных зубов верхняя зубная дуга имеет форму полуэллипса, нижняя — форму параболы. Форму зубных рядов можно оценивать с помощью графических методов, используя различные приспособления или геометрические построения: симметро- и фотосимметроскопию, параллелографию, диаграмму Хаулея–Гербера–Гербста [11, 12, 16, 19].

С помощью симметроскопии изучают месторасположение зубов в трансверзальном и сагиттальном направлениях. Ортокрест (ортодонтический крест) применяют для экспресс-диагностики. Он представляет собой прозрачную пластину, на которую нанесен крест с миллиметровыми делениями или миллиметровая сетка с делениями через 1–2 мм. Пластины накладывают на гипсовую модель верхней челюсти, ориентируя крест по срединному шву, и затем изучают расположение зубов по их отношению к срединной и поперечной линиям [14, 15, 20–22].

Фотосимметроскопия представляет собой метод симметроскопии диагностических моделей челюстей с последующим их фотографированием в определенном режиме. В дальнейшем изучают фотографию моделей челюстей со спроецированной на нее миллиметровой сеткой и проводят измерения [8, 10].

При этом используют симметрограф, на котором изучаемую диагностическую модель челюсти ориентируют, а затем фиксируют относительно перпендикулярно расположенных измерительных шкал. Целесообразно применять параллелограф, который позволяет проводить сагиттальные, трансверзальные и угловые измерения. На модели челюсти находят условную базовую точку отсчета. В качестве такой точки авторы используют точку пересечения сагиттальной и трансверзальной плоскостей с мезиальной поверхностью первых постоянных моляров. В диагностике применяют диаграммы, по которым определяют сумму мезиодистальных размеров трех верхних зубов. Для определения формы зубного ряда модель накладывают на чертеж так, чтобы ее средняя линия, проходящая по нёбному

шву, совпадала с диаметром АМ, а стороны равностороннего треугольника FEG проходили между клыками и премолярами. Затем тонко заточенным карандашом обводят контур зубного ряда и сравнивают имеющуюся форму с кривой диаграммы [8, 11, 17, 19, 23].

Еще одним методом исследования головы и лица является рентгенологическое исследование. Оно необходимо для уточнения диагноза, определения плана и прогноза лечения, изучения изменений, происходящих в процессе роста ребенка, а также под влиянием лечебных мероприятий. В зависимости от цели важно правильно выбрать наиболее эффективные методы рентгенографического исследования. Эти методы разделяют на внутриротовые и внеротовые.

Внутриротовая рентгенография производится с помощью дентальных аппаратов различных конструкций. Она позволяет изучить состояние твердых тканей зубов, их пародонта, альвеолярных отростков и челюстных костей в целях выявления деструктивных изменений, кист, новообразований, врожденных и приобретенных дефектов, а также уточнения аномалий положений зачатков зубов, степени формирования их коронок и корней, ретенции зубов, аномалий их формы, соотношения корней молочных и коронок постоянных зубов.

Внутриротовая рентгенограмма срединного нёбного шва необходима для изучения его строения, степени окостенения, изменений, происходящих при медленном или быстром раскрытии шва в процессе расширения верхней челюсти, уточнения показаний к хирургической пластике уздечки верхней губы, если ее волокна вплетаются в срединный нёбный шов и способствуют возникновению диастемы.

К внеротовым методам рентгенографии относятся панорамная рентгенография, ортопантомография, томография ВНЧС и телерентгенография.

На панорамной рентгенограмме верхней челюсти видно изображение ее зубной, альвеолярной и базальной дуг, сошника, полостей носа, верхнечелюстных пазух, скуловых костей, а на рентгенограмме нижней челюсти — изображение ее зубной, альвеолярной и базальной дуг, края нижней челюсти, ее углов и ветвей. По сравнению с внутриротовыми рентгенограммами при снятии панорамного рентгенографического изображения увеличивается расстояние объект — пленка. Благодаря этому за счет большого обзора и увеличения изображения в 1,8–2,0 раза можно получить ценные диагностические сведения [13, 20, 23, 24].

Ортопантомография, или панорамная томография, обеспечивает получение плоского изображения изогнутых поверхностей объемных областей. По ортопантомограммам мож-

но изучить степень минерализации корней и коронок зубов, степень рассасывания корней молочных зубов и их соотношение с зачатками постоянных зубов, по отношению к соседним зубам и срединной плоскости, зубо-альвеолярную высоту в переднем и боковых участках челюстей, резцового перекрытия, асимметрию правой и левой половин лица, средней и нижней части лицевого скелета [22, 23, 25–30].

Телерентгенография — метод рентгенологического исследования, который применяют для изучения строения лицевого скелета, его роста, уточнения диагноза и прогноза ортодонтического лечения, а также для выявления изменений, происходящих в процессе лечения. Телерентгенографию проводят в боковой и прямой проекциях с расстояния 1,5 м. Голову обследуемого фиксируют с помощью цефалостата различных конструкций, применение которых обеспечивает получение идентичных снимков.

ТРГ в прямой проекции позволяет диагностировать аномалии зубо-челюстной системы в трансверзальном направлении, в боковой проекции — в сагиттальном и трансверзальном направлениях. На ТРГ видны кости лицевого и мозгового черепа и контуры мягких тканей, что дает возможность изучить их взаимосвязи.

Для расшифровки ТРГ снимок помещают на экран негатоскопа, к нему прикрепляют кальку, на которую переносят изображение.

ТРГ по методу Шварца позволяет наиболее полно изучить размер и положение челюстных костей. Пользуясь этим методом, можно провести кранио-, гнато- и профилометрические измерения. С помощью краниометрии определяют: расположение челюстей в сагиттальном и вертикальном направлениях по отношению к плоскости передней части основания черепа; расположение челюстей ВНЧС по отношению к плоскости передней части основания черепа; длину передней части основания черепной ямки (Л.С. Персин, В.М. Елизаров, С.В. Дьякова, 2003).

Для анализа ТРГ используют следующие точки плоскости:

A — субспинальную точку Downs, наиболее глубокую на переднем контуре апикального базиса верхней челюсти;

B — супраментальную точку Downs, наиболее дистально расположенную на переднем контуре апикального базиса нижней челюсти;

Se — на середине входа в турецкое седло;

N — на передневерхнем крае носолобного шва в сагиттальной плоскости;

Or — наиболее низко расположенную точку нижнего края орбиты;

Go — точку угла нижней челюсти в месте пересечения его с биссектрисой угла, образо-

ванного касательными по нижнему краю тела и заднему краю ветви нижней челюсти;

C — самую верхнюю точку на контуре головки нижней челюсти;

Me — наиболее выступающую точку нижнего контура подбородочного отдела;

n — точку на коже, образующуюся при пересечении с продолжением линии N–Se;

Sna — переднюю носовую ость;

Snп — заднюю носовую ость;

Pg — самую переднюю точку подбородочного выступа;

NSe — плоскость переднего отдела основания черепа (ее проводят через точки N и Se);

SpP — плоскость основания верхней челюсти (проходит через точки Sna и Snп);

Pn — носовую вертикаль, которую проводят перпендикулярно к плоскости NSe через кожную точку n;

MP — плоскость основания нижней челюсти (Л.С. Персин, В.М. Елизаров, С.В. Дьякова, 2003).

На ТРГ отделяют краниальную часть черепа от гнатической плоскости верхней челюсти (SpP).

Варианты расположения челюстей определяют по лицевому, инклинационному углу и углу горизонтали.

Лицевой угол F образуется при пересечении линий N–Se и N–A (внутренний нижний угол). Его величина характеризует расположение верхней челюсти по отношению к основанию черепа в сагиттальном направлении. Угол меньше нормы характерен для ретрогнатии, больше нормы — для прогнатии; если он находится в пределах нормы, говорят о нормогнатии.

Угол горизонтали H образуется при пересечении линии H (горизонтальная линия) и Pn (внутренний верхний угол) и определяет положение суставной головки нижней челюсти по отношению к основанию черепа, что влияет на форму профиля лица.

Инклинационный угол J образуется при пересечении линий Pn и SpP (внутренний верхний угол). Если угол J больше средней величины, то челюсти наклонены вперед, что Шварц назвал антеинклинацией. Если угол меньше средней величины, то челюсти отклонены назад. Такое положение челюстей называется ретроинклинацией.

Гнатометрический метод (по Шварцу) позволяет определить:

- аномалию, развившуюся в результате несоответствия размеров челюстей (длины тела челюсти, высоты ветвей нижней челюсти), аномалии положения зубов и формы альвеолярного отростка;

- влияние размеров и положения челюсти, а также аномалии зубов на форму профиля лица;

• индивидуальную форму длины тела челюстей и отклонения в размерах.

Существуют следующие наиболее важные параметры гнатометрии:

- базальный угол В — угол наклона основания челюстей друг к другу (SpP-MP), характеризующий вертикальное положение челюстей;
- длина тела нижней челюсти МТ, измеряемая по плоскости МР от проекции точки Рg на МР до точки пересечения ее с касательной к ветви нижней челюсти;

• высота ветвей МТ, измеряемая по касательной к заднему краю ветви от точки пересечения с плоскостью МР до проекции точки С на касательной;

- нижнечелюстной угол G, измеряемый между линиями МТ₁ и МТ₂, т. е. между касательными к нижнему краю нижней челюсти и задней поверхности ее ветвей;
- длина верхней челюсти, измеряемая от точки пересечения перпендикуляра, опущенного из точки А на SpP (точка А') до точки Sn.

Список литературы

1. Герасимов М.М. Восстановление лица по черепу. М., 1955; 28. 585 с.
2. Мошарский Э.А. О закономерностях роста и формирования черепа человека. Вопросы антропологии 1964; 106–119.
3. Сперанский В.С., Зайченко А.И. Форма и конструкция черепа. М., 1980. 280 с.
4. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии. М.: Медицина, 1988. 287 с.
5. Сысак В.С. Филогенетические признаки в строении человеческого черепа. Вопросы антропологии 1960; 3: 130–135.
6. Образцов Ю.А., Вадакина И.А. Цефалометрическая характеристика лицевого скелета и основания черепа при прогеническом прикусе. Стоматология 1993; 3: 53–56.
7. Миклашевская Н.Н. Рост головы и лица у детей и подростков. Рост и развитие ребенка; Под ред. Н.Н. Миклашевской. М.: Изд-во МГУ, 1973: 5–88.
8. Akahane J., Deguch T. Study of morphology of the temporomandibular joint in cases of innute asymmetry of mandibulae. J. Orthodont. 2001, June; 2 (28): 19–28.
9. Bjork A. Cranial base development. Amer. J. Orthodont. 1955; 41: 198–225.
10. Панкратова Н.В., Слабковская А.Б. Оценка размеров зубных рядов. Стоматология 1998; 1: 50.
11. Athanasiou A.E., Moyers R.E. et al. Frontalcephalometric evaluation of transverse dentofacial morphology. F. Craniomaxillofacial Surg. 1991; 19 (6): 249–253.
12. Birnstein E., Ranly D. Effect of the facial growth and age at the distance from aenamelocement junction till alveolar base in temporary teeth row. Orthopa Dentofacialia Orthoda. 1993; 103 (6): 21–25.
13. Bosch C., Gyldenstedt C., Sindet-Pedersen S. Comparison of reliness of dentofacial points by studing of cephalograms and computer tomograms. Craniofacial J.; 80 (3): 21–29.
14. Kapur R., Scide J. Dental agenesis and dentofacial morphology. J. Orthod. Dentofac. Orthod. 2002; 122 (1): 39–47.
15. Kula K., Esmailnejad A., Hass A. Dental arch asymmetry at children. J. Orthod. 1998; 34 (2): 45–52.
16. Athanasiou A.E., Tseng C.Y., Zarrinia K. Frontal cephalometric study of dentofacial morphology at children with bilateral clefts of lip, alveolus and palate. J. Craniomaxillofacial Surg. 1990, Feb.; 18 (2): 49–54.
17. Athanasiou A.E., Tseng C.Y., Zarrinia K., Mazaheri M. J. Craniomaxillofac. Surgery 1990; 18 (2): 49–54.
18. Хрусанова Е.Н. Череп. Морфология человека; Под ред. В.А. Никитюка, В.П. Чтецова. М.: Изд-во МГУ, 1983: 136–145.
19. Athanasiou A.E., Droshl H., Bosch C. Data and patterns of transverse denta facial structure of 6 to 15-year-old children a posteroanterior study. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. 1992, May; 10 (5): 465–471.
20. Butov K.W., Miier W.G., de Muelenaere J.J. Profilocephalometric analysis: combination of phrotocephalometric and structural cranio studies. Int. J. Orthod. Orthognat. Surg. 1989; 4 (2): 87–107.
21. Pirttiniemi P., Lahtela P., Huggare J. Head position and dentofacial asymmetry of patients with neck deformations. Angle Orthop. 2001; 101 (2): 49–57.
22. O'Ryan F., Gollaner D., La Banc J. Correlation of occlusion height of physiological rest with dentofacial morphology. Am. J. Orthod. 1982; 85 (5): 403–410.
23. Kitai N., Kreiborg S., Murakami S. Methods of gettins stereometric visual picture of TMJ received with the help of NMR — diagnosis of patients suffering from juvenile TMJ arthritis. Int. J. Paediatr.; 2002; 2 (2): 109–115.
24. Ferrario T., Fossa C., Tartaglia G. Facial morphometry TV abscess in comparison with normal women. J. Maxxillofac. Surg. 1995; 53 (9): 1008–1014.
25. Kohakura S., Kasai K., Ohno J. Correlation of dentofacial morphology and morphology characteristics of mandible vertical sections, received by seeing computer tomograms. J. Nihon Univ. 1997; 16 (2): 39–44.
26. Nasumoto T., Hayashi J., Tanaka K. Dependence of facial type, mandibular cortexe thickness and buccal-glossal of molar axis bend of mandibulae. Eur. J. Orthod. 2001; 102 (6): 15–23.
27. Waltimo A., Nystrom M. Occlusion power and dentofacial morphology. Scand. J. Orthod. 1994; 102 (2): 92–96.
28. Renger S., Bolender C. Body posture and craniofacial morphology. Orthod. France 2000; 71 (4): 277–285.
29. Liggeft J. The human face. London: Constable, 1974: 288.
30. Кузнецова Л.В. Индивидуальные различия внешнего строения нижней челюсти человека. Архив анатомии 1970; 3: 41–45.

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ МЕТОДИК КРАНІОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

С.Ю. Труфанов

Подано огляд вітчизняної та зарубіжної літератури, присвяченої сучасним методам обстеження лица і голови пацієнта. Дані методи обстеження широко використовуються у практиці щелепо-лицьової хірургії, ортопедичної й ортодонтичної стоматології.

Ключові слова: антропометричні дослідження, симетроскопія, панорамна рентгенографія, томографія, телерентгенографія.

ANALYSIS OF MODERN METHODS OF THE CRANIOLOGIC EXAMINATION OF STOMATOLOGICAL PATIENTS

S.Yu. Trufanov

Survey of native and foreign literature about modern methods of patients' face and head examination have been presented. These methods of examination are used in a practice of jaw-facial surgery, orthopedic and orthodontic stomatology.

Key words: anthropometric investigations, symmetroscopy, panorama roentgenography, tomography, telerentgenography.

МОРФОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ ПУЛЬПЫ ЗУБА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СВЕТА ФОТОПОЛИМЕРИЗАТОРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СВЕТОВЫХ ФИЛЬТРОВ

*В.Ф. Куцевляк, Ю.В. Фоменко, Н.И. Горголь***Харьковская медицинская академия последипломного образования***Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены морфологические особенности повреждения пульпы зубов при прямом воздействии светового потока фотополимеризаторов при использовании различных световых фильтров, а также динамики репаративного процесса в ней. Показано, что после облучения зубов с применением любого из светофильтров (красного, оранжевого, зеленого, голубого) в пульпе развивались дисциркуляторные и реологические расстройства в сочетании с дистрофическими, некробиотическими и воспалительными изменениями на фоне снижения обменно-синтетических процессов. При облучении красным, оранжевым и зеленым светом к 10-м, а в некоторых наблюдениях к 7-м суткам восстанавливалось кровообращение, стихала воспалительная реакция, однако сохранялись истончение периферического слоя и дистрофические изменения в одонтоблестах. При облучении зубов голубым светом фотополимерной лампы указанные патологические изменения в пульпе были выражены значительней и сохранялись к 7-м и даже к 10-м суткам.

Ключевые слова: пульпа, фотополимеризация, светофильтры.

Технологическая революция в мировой и отечественной стоматологии привела к внедрению фотополимерных материалов, открывающих огромные возможности в пломбировании и эстетической реконструкции зубов. Большинство исследований в области применения фотокомпозиционных материалов посвящено свойствам пломбировочных материалов, характеристикам фотополимеризаторов, постпломбировочным осложнениям вследствие термического повреждения пульпы [1–7]. Однако воздействие светового потока на пульпу, в котором не будет присутствовать инфракрасное излучение, не изучено. Исходя из данных литературы и собственных наблюдений, можно утверждать, что дентинные каналы, содержащие отростки одонтобластов, обладают светопроводящими свойствами [8]. Они

концентрируют световую энергию к пульповой камере, что может оказывать больший эффект на пульпу, чем распространение света в оптически однородной среде. Установлено, что пульпа весьма чувствительна не только к непосредственным воздействиям, но и к различным изменениям внешних условий. Таким образом, широкое применение фотокомпозитивов в терапевтической стоматологии и возможность проведения объемных восстановительных работ с длительным освещением реставрируемых зубов диктует углубленное изучение воздействия света фотополимеризаторов на состояние тканей зуба.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение морфологических особенностей воздействия светового потока фотополимерной лампы на пульпу зуба с ис-

пользованием различных световых фильтров. Для того чтобы исключить в эксперименте ожог пульпы, была использована фотополимерная лампа, которая благодаря своим конструкционным особенностям не пропускает инфракрасного излучения.

Материал и методы. Эксперимент проводили на половозрелых крысах линии Вистар. Животные были разделены на четыре группы (по 21 крысе в каждой): в 1-й группе изучали воздействие красного света фотополимерной лампы (600–660 нм); во 2-й — воздействие оранжевого света (550–800 нм); в 3-й — воздействие зеленого света (510–550 нм); в 4-й — воздействие голубого света (400–530 нм).

Под эфирным наркозом нижние резцы экспериментальных животных подвергали освещению видимым светом ФП (с соответствующим экспериментальной группе светофильтром) однократно непрерывно. Время экспозиции составило 5 мин. Освещение проводили фотополимеризатором UFL-112 фирмы «ЛюксДент», источник излучения — галогенная лампа КГМ-24 мощностью 150 Вт. Регулятор мощности — в положении I max.

На 3-и, 7-е, 10-е сутки животных выводили из эксперимента, после чего забирали нижние резцы. Декальцинацию зубов осуществляли смесью 10 % раствора нейтрального формалина и 5 % водного раствора трихлоруксусной кислоты в течение 4 дней. После спиртовой проводки и заливки в парафин изготавливали серийные срезы толщиной 5–6 мкм. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, по методу ван Гизон, по Фельгену–Россенбеку, по методу Браше, по Мак-Манусу–Хочкису.

Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus BX-41 с последующим видеомикроскопическим фотографированием.

Результаты и их обсуждение. На 3-и сутки после облучения зубов красным светом фотополимеризатора пульпа зуба экспериментальных животных характеризовалась выраженным отеком, дилатацией и полнокровием сосудов с развитием в них стазов, сладж-феномена и даже внутрисосудистого гемолиза (рис. 1). Сосудистые стенки артериальных сосудов утолщены, с нечетко выраженной структурой за счет мукоидного и фибриноидного набухания. Базальные мембраны сосудов утолщены, интенсивно ШИК-позитивны. Периваскулярно обнаруживались выраженные кровоизлияния и воспалительные инфильтраты, представленные лимфоцитами, макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. В периферическом слое пульпы зуба одонтобласты сохраняли свою многорядность, однако плотность рядов клеток уменьшалась. Часть одонтобластов имела округлую форму и вакуолизированную цитоплазму, т. е. находилась в состоянии

гидропической дистрофии (рис. 2). В цитоплазме одонтобластов нейтральные мукополисахариды при ШИК-реакции определялись в небольшом количестве, что согласуется с данными литературы [9]. Окраска по ван Гизон обнаруживала слабую фуксинофилию волокнистых структур пульпы зуба. Исследование содержания РНП показало ослабление реакции Браше в цитоплазме одонтобластов, макрофагов, фибробластов, эндотелиоцитов. Интенсивность реакции Фельгена–Россенбека была снижена, за исключением клеток воспалительного инфильтрата. На 7-е сутки в пульпе сохранялись признаки отека, гемодинамические и реологические нарушения. В части наблюдений определялись небольшие воспалительные инфильтраты. В периферической части пульпы имели место участки заметного разрежения одонтобластов, которые приобретали округлую форму и теряли отростки. На 10-е сутки структура слоев пульпы была четко выражена,



Рис. 1. Стазы, сладж-феномен и гемолиз в сосудах микроциркуляторного русла пульпы у крысы при облучении нижнего резца красным светом фотополимерной лампы. 3-и сутки эксперимента. Окраска гематоксилин-эозином. x 200



Рис. 2. Потеря периферическим слоем пульпы плотности рядов одонтобластов. Одонтобласты округлой формы с вакуолизированной цитоплазмой. Облучение нижнего резца красным светом фотополимерной лампы. 3-и сутки эксперимента. ШИК-реакция. x 200

явления отека, гемодинамические и реологические расстройства существенно ослабевали. Сохранялось полнокровие сосудов, при этом стазы в сосудах разрешались. Воспалительные инфильтраты обнаруживали непостоянно, имели очаговый характер и были представлены лимфоцитами и макрофагами. Преобладание указанных клеточных элементов в инфильтратах указывает на затихание и организацию воспалительного процесса. Слой одонтобластов был частью истончен, однако плотность рядов клеток восстанавливалась. При этом сохранялась гидропическая дистрофия отдельных одонтобластов. Исследование содержания РНП методом Браше свидетельствовало о резком их снижении в цитоплазме всех клеток пульпы. Реакция Фельгена–Россенбека была также снижена. Ослабление синтеза РНП и ДНП является показателем снижения обменно-синтетических процессов в пульпе зуба.

Таким образом, к 10-м суткам отмечается практически полное восстановление кровообращения пульпы и структуры периферического слоя пульпы с сохранением дистрофических изменений в отдельных одонтобластах на фоне сохраняющегося снижения обменно-синтетических процессов. Вероятно, что нормализация последних происходит в более поздние сроки.

На 3-и сутки после облучения оранжевым светом фотополимерной лампы пульпа зуба отечна. Имели место дисциркуляторные и реологические нарушения: развитие сладж-феномена, внутрисосудистого гемолиза и различной величины периваскулярных кровоизлияний. Обнаруживали очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты с небольшой примесью полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 3), а в одном наблюдении — бесструктурный, ШИК-положительный участок, что свидетельствовало о нарастании некробиотических изменений в данной зоне. Известно, что отек, множественные кровоизлияния в очаге воспаления ведут к быстрому распространению инфекции и некрозу пульпы зуба [9]. Слой одонтобластов характеризовался потерей плотности расположения клеток, вакуолизацией их цитоплазмы, явлениями кариолизиса. Исследование содержания РНП выявляло низкую интенсивность реакции Браше в цитоплазме макрофагов, одонто- и фибробластов. Интенсивность реакции Фельгена–Россенбека на ДНП была также снижена. На 7-е сутки в пульпе сохранялись умеренно выраженный отек, полнокровные сосуды и дистрофические изменения в одонтобластах. На 10-е сутки реологические нарушения и воспалительные инфильтраты не определялись, однако сохранялись небольшие периваскулярные кровоизлияния. Слой одонтобластов характеризовался неравномер-

ным истончением, при этом плотность клеточных рядов восстанавливалась. В отдельных одонтобластах обнаруживалась вакуолизация цитоплазмы, однако чаще их структура была не нарушена. Исследование содержания РНП выявляло низкую интенсивность реакции Браше в цитоплазме одонтобластов, макрофагов и фибробластов. Реакция Фельгена–Россенбека была снижена во всех структурных компонентах пульпы.

Таким образом, несмотря на выраженные дисциркуляторные, реологические, дистрофические и воспалительные изменения в пульпе, в процессе эксперимента отмечена стойкая положительная динамика нормализации состояния тканей пульпы. При этом обменно-синтетические процессы к 10-м суткам остаются сниженными и дистрофические изменения сохраняются.

После облучения зеленым светом фотополимерной лампы на 3-и сутки в пульпе зуба обнаруживался выраженный отек (рис. 4). Име-

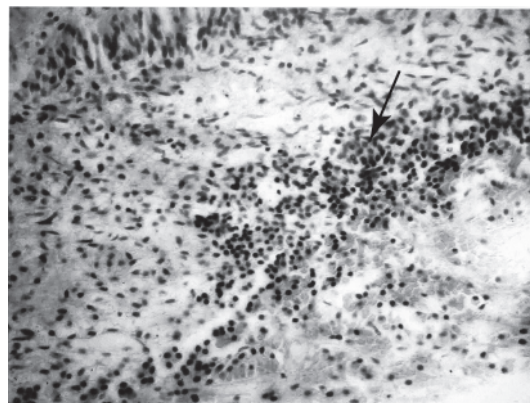


Рис. 3. Очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты в центральной части пульпы. Облучение нижнего резца оранжевым светом фотополимеризатора. 3-и сутки эксперимента. Окраска гематоксилин-эозином. x 200

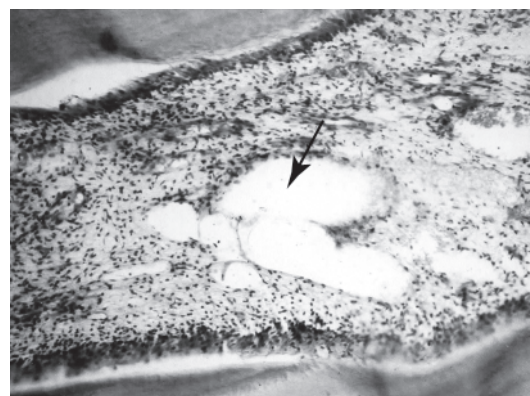


Рис. 4. Выраженный отек пульпы с образованием отечных полостей. Облучение нижнего резца зеленым светом фотополимеризатора. 3-и сутки эксперимента. Окраска гематоксилин-эозином. x 200

ла место дилатация сосудов и их полнокровие. В части наблюдений отмечались реологические расстройства с развитием стазов, сладж-феномена и внутрисосудистого гемолиза, периваскулярно — небольшие кровоизлияния. Стенки артериальных сосудов утолщены, в ряде наблюдений фибриноидно изменены. Базальные мембраны утолщены, ШИК-позитивны. В одном из наблюдений в центральном отделе пульпы обнаружен бесструктурный участок некроза. Во всех наблюдениях имели место в той или иной мере выраженные воспалительные изменения в виде очаговых, преимущественно периваскулярных, скоплений лимфогистиоцитарных элементов с примесью макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. В части наблюдений в наружном слое пульпы обнаруживалась частичная дезорганизация одонтобластов с утратой ими плотного расположения клеточных рядов. Отдельные клетки в состоянии гидропической дистрофии утрачивали отростки. На 7-й день в пульпе сохранялся периваскулярный отек и очаговые, а в части наблюдений распространяющиеся на всю пульпу сосудистые реакции и реологические нарушения. В периферическом слое сохранялось разрежение одонтобластов и гидропическая дистрофия. На 10-е сутки отек уменьшался, реологические нарушения ослабевали. В периферическом слое пульпы отдельные одонтобласты были в состоянии гидропической дистрофии. Исследование содержания РНП выявляло низкую интенсивность реакции Браше в цитоплазме макрофагов, одонто- и фибробластов. Реакция Фельгена–Россенбека снижена во всех структурных компонентах.

Таким образом, к 10-м суткам в большей части случаев происходит нормализация кровообращения и восстановление структуры периферического слоя. В то же время обменно-синтетические процессы остаются угнетенными.

После облучения зубов голубым светом фотополимеризатора на 3-и сутки слои пульпы зуба с признаками отека. Имели место дилатация и полнокровие сосудов с развитием в них стазов и сладж-феномена, а также очаговые воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфогистиоцитарных элементов с примесью макрофагов и единичных полиморфноядерных лейкоцитов. В отдельных наблюдениях воспалительный процесс распространялся на всю пульпу, встречались очаги некрозов. Одонтобласты находились в состоянии гидропической дистрофии. На 7-е и даже на 10-е сутки сохранялся отек с образованием отечных полостей, дисциркуляторные и реологические нарушения, периваскулярно-диапедезные кровоизлияния. В центральной части пульпы обнаруживались очаги некроза, вокруг которых формировался воспалительный

вал, состоящий из макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. Периферический слой пульпы несколько истончен, с участками разрежения и очаговой деструкции одонтобластов. Интенсивность реакций Фельгена–Россенбека и Браше снижена.

Итак, в данной группе наблюдений отмечены выраженные дистрофические и некробиотические изменения в сочетании с очаговыми воспалительными, а также дисциркуляторными и реологическими нарушениями на фоне снижения обменно-синтетических процессов. Вероятно, голубой свет как высокоэнергетическая часть спектра видимого излучения вызывает глубокие изменения в пульпе зуба, которые к 10-м суткам наблюдения не купируются.

Таким образом, при облучении зубов светом фотополимерной лампы с различными светофильтрами в пульпе зуба развивались стереотипные изменения: дисциркуляторные и реологические в сочетании с дистрофическими, некротическими и воспалительными на фоне снижения обменно-синтетических процессов. При облучении красным, оранжевым и зеленым светом фотополимеризатора к 10-м, а в некоторых наблюдениях к 7-м суткам эксперимента восстанавливалось кровообращение, но сохранялось истончение слоя одонтобластов и очаговые дистрофические изменения в них. При облучении зубов голубым светом дисциркуляторные, реологические, воспалительные и дистрофические изменения в пульпе носили более выраженный характер и сохранялись к 7-м и даже к 10-м суткам.

Известно, что фиолетовые высокоэнергетические фотоны могут привести к сильному возбуждению молекул ткани и даже к разрыву связей этих молекул, к инактивации биологически активных веществ — ферментов, нуклеиновых кислот и т. д. [10]. Возможно, голубой свет, оказывающий аналогичное воздействие на биологические ткани [10], вызывает глубокие изменения в пульпе, которые к 10-м суткам наблюдения не исчезают.

В связи с повсеместным использованием фотополимерных технологий и перспективами развития светолечения в терапевтической стоматологии мы видим необходимость в дальнейшем расширенном изучении данной тематики.

Выводы

1. На облучение зубов светом фотополимеризатора с использованием различных светофильтров пульпа зуба отвечает развитием комплекса однотипных патологических изменений: дисциркуляторных, реологических, а также дистрофических, некротических и воспалительных, что следует учитывать при про-

веденіи стоматологами об'ємних реставраційних робіт.

2. При облученні червоним, оранжевим і зеленим світлом фотополімерної лампи к 10-м, а в деяких спостереженнях к 7-м суткам експеримента в пульпі відновлювалось кровообіг, стихав запальний процес, однак зберігалась истонченість периферического шару і дистрофіческіе зміни в одонтобластиах.

3. При облученні зубів голубим світлом дисциркуляторні, реологіческіе, запальні і дистрофіческіе зміни в пульпі зуба були більш виражені і в часті спостережень зберігалісь не тільки к 7-м, но і к 10-м суткам. Вероятно, голубий світ як високоенергетическая часть спектра видимого излучения вызывает глубокие изменения в пульпе зуба, которые не исчезают к 10-м суткам наблюдения.

Список литературы

1. Камалов Р.Х., Сметаняк С.М., Рачитский Г.И., Чеховой А.Ю. Защита стоматолога и пациента от излучения фотополимеризатора. *Стоматология* 2000; 1–2: 55–58.
2. Барер Г.М., Гринева Т.Б., Гройсман С.И. Адгезионная прочность и краевая проницаемость материала химического отверждения «Призма» и материала светового отверждения «Призмафил». *Рос. стоматол. журн.* 2001; 3: 13–14.
3. Донский Г.И. Современные пломбировочные материалы. Донецк, 1998. 120 с.
4. Донский Г.И., Колосова О.В. Влияние излучения фотополимеризаторов на слизистую оболочку десны. *Фотобиология и фотомедицина* 2001; 4, 1–2: 62.
5. Елистратова М., Тармаева С. Краевая проницаемость пломб из различных пломбировочных материалов в ранние сроки лечения. *Стоматология* 1998; 1: 16–18.
6. Трубка И.О. Реставрация депульпированных зубов микрогибридными композиционными материалами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Полтава, 2000. 20 с.
7. Борисенко А.В., Полозок Д.Н., Борисенко Д.А. Сравнительная морфологическая оценка присоединения светоотверждаемых композиционных материалов к тканям зубов. *Соврем. стоматология* 2001; 1: 18–21.
8. Альтшулер Г.Б. Оптическая модель тканей зуба человека. *Оптич. журн.* 1995; 8: 31–36.
9. Рыбаков А.И., Иванов В.С. Клиника терапевтической стоматологии. М.: Медицина, 1973: 303.
10. Рубин А.Б., Фрайкин Г.Я. Первичные молекулярные механизмы фотобиологических процессов и деструктивное действие оптического излучения. *Успехи соврем. биологии* 1987; 103, 3: 323–339.

МОРФОЛОГІЯ ПОШКОДЖЕННЯ І РЕГЕНЕРАЦІЇ ПУЛЬПИ ЗУБА ПРИ ВПЛИВІ СВІТЛА ФОТОПОЛІМЕРИЗАТОРІВ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНОМАНІТНИХ СВІТЛОФІЛЬТРІВ

В.Ф. Куцевляк, Ю.В. Фоменко, Н.І. Горголь

Вивчено морфологічні особливості пошкодження пульпи зубів при прямому впливі світлового потоку фотополімеризаторів при використанні різних світлових фільтрів, а також динаміки репаративного процесу в ній. Показано, що після опромінення зубів з використанням будь-якого з світлофільтрів (червоного, оранжевого, зеленого, блакитного) у пульпі мали місце дисциркуляторні та реологічні порушення в поєднанні з дистрофічними, некробіотичними та запальними змінами на тлі зниження обмінно-синтетичних процесів. При опроміненні червоним, оранжевим та зеленим світлом на 10-ту добу, а в деяких спостереженнях на 7-му добу відновлювався кровообіг, затухала запальна реакція, але зберігалісь потоншення периферичного шару та дистрофічні зміни в одонтобластиах. При опроміненні зубів блакитним світлом фотополімеризатора вказані патологічні зміни в пульпі зуба були більш значимі та зберігалісь на 7-му і навіть на 10-ту добу.

Ключові слова: пульпа, фотополімеризація, світлофільтри.

MORPHOLOGY OF DAMAGES AND REGENERATION OF TOOTH PULPA AFTER EFFECT OF ILLUMINATION OF THE PHOTOPOLYMERIZATOR WITH VARIOUS LIGHT FILTERS UTILIZATION

V.F. Kutsevljak, Yu.V. Fomenko, N.I. Gorgol

Morphological damage features of the tooth pulp after the influence of the direct light of the photopolymerizator were studied. Various optical filters were used. Also the dynamics of reparative process was observed. It is shown that after the influence of the light use any optical filter (red, orange, green, blue) the discirculatory and rheological damages in the tooth pulp are developing. They are accompanying by dystrophic, necrotic and inflammatory changes. The reduction of synthetic processes takes place. After the influence of red, orange and green light by 10th day and in some cases by 7th day the circulation of blood was restored, the inflammatory reaction was reduced but the peripheral layers were kept thin and the dystrophic changes were retained. After the influence of blue light of the photopolymerizator the indicated changes in the tooth pulp were more expressed and were kept by 7th or even by 10th day.

Key words: pulp, photopolymerization, optical filters.

ХЛАМИДИИ КАК ПРЕДСТАВИТЕЛИ МИКРОБНЫХ АССОЦИАЦИЙ ДЕСНЕВЫХ И ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ПАРОДОНТА

Л.В. Стеблякко, Г.В. Покутняя

Харьковский государственный медицинский университет

Установлено наличие хламидийной инфекции в ассоциации с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами в десневых и пародонтальных карманах пациентов с гингивитом и генерализованным пародонтитом. Хламидийная инфекция выявлена у больных при всех воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта. По мере усиления деструктивно-воспалительного процесса в микрофлоре пародонтальных карманов вероятность встречаемости хламидийной инфекции увеличивается.

Ключевые слова: гингивит, генерализованный пародонтит, пародонтальные карманы, хламидийная инфекция.

Полость рта принято рассматривать как сбалансированную биологическую систему, являющуюся примером взаимной адаптации макро- и микроорганизмов. При этом, несмотря на известное постоянство, при определенных условиях наблюдаются колебания количества и состава микробной флоры полости рта [1].

Клиническими, эпидемиологическими, микробиологическими исследованиями доказано, что нарушенный микробный биоценоз является одним из ведущих факторов возникновения воспалительного процесса в полости рта. По данным отечественной и зарубежной литературы общепризнанна роль микроорганизмов как одного из основных этиологических факторов воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта [1, 2]. Опубликовано множество работ, посвященных изучению особенностей видового и количественного состава и патогенетической роли микрофлоры пародонтального кармана у больных с различными формами и степенью тяжести пародонтита [2–4].

При исследовании содержимого пародонтальных карманов установлено наличие ассоциаций динамически изменчивых видов, состоящих из микроорганизмов разнообразного характера и происхождения [2]. Несмотря на достаточный объем данных о микрофлоре пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом, постоянно требуется углубленное изучение ее представителей. Это связано как с изменчивостью свойств микроорганизмов, их способностью к формированию новых микробных ассоциаций, изменением чувствительности бактерий к антимикробным препаратам, увеличением количества антибиотикорезистентных штаммов, так и с заселением организма посторонними патогенными бактериями.

Эти данные и определяют актуальность, теоретическое и практическое значение микробиологических исследований в клинической пародонтологии.

К одной из патогенных бактерий, не входящих в состав нормальных представителей микрофлоры человека, относятся хламидии. Они широко распространены в природе и, помимо человека, выявлены у более чем 200 видов млекопитающих и птиц. Виды *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* первично патогенны для человека, *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia pecorum* — для животных. Источником инфекции при заболеваниях, вызванных хламидиями, — хламидиозах — могут быть люди, млекопитающие, птицы, т. е. их можно с полным правом отнести к антропоозоонозам.

Хламидии обладают тропизмом к эпителиальным клеткам конъюнктивы, бронхов, бронхиол, легких и мочеполовой системы. Обнаружение хламидий в организме всегда говорит об инфекционном процессе, так как основной их особенностью является внутриклеточный паразитизм.

Вне организма человека при комнатной температуре хламидии погибают в течение 24–36 ч, при температуре 90–100 °С — в течение 1 мин, при 70 °С — через 10–15 мин, при 50 °С — через 30 мин. Микробы чувствительны к действию ультрафиолетовых лучей, 70 % спирта, 2 % раствора лизола, 0,5 % раствора фенола, 0,5 % раствора перманганата калия, 6 % раствора перекиси водорода; 2 % раствор хлорамина обеззараживает хламидии за 1 мин [5].

Заражение человека *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* происходит воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями, *Chlamydia trachomatis* — половым, вертикальным, контактно-бытовым путями. Восприим-

чивость к хламидийной инфекции всеобщая. Перенесенная инфекция не обеспечивает иммунитета. Естественная резистентность отсутствует [5–7].

Заболевания, вызванные хламидийной инфекцией, являются одной из важнейших проблем современной медицины, затрагивающей терапевтические, педиатрические, репродуктивные, офтальмологические и многие другие аспекты. Хламидиоз у человека протекает в острой, хронической и бессимптомной формах. Большая часть современных публикаций отечественной и зарубежной литературы о хламидиозе посвящена урогенитальному виду хламидийных поражений. Однако хламидийная инфекция в широком смысле не ограничивается урогенитальной патологией. Исследованиями [5] установлено, что данная инфекция может распространяться из зоны первичного обитания (урогенитальной области) лимфо- и гематогенным путями и вызывать воспалительные процессы в других органах и системах.

Выявляемая частота бессимптомного течения и рецидивов хламидийной инфекции указывает на способность хламидий длительно персистировать в организме хозяина [5–7]. Полиморфизм клинических проявлений значительно осложняет диагностику хламидиоза. Нередко хламидийная инфекция протекает в виде микстинфекции, сочетаясь с вирусной, бактериальной и протозойной, особенно в случае поражения респираторного и урогенитального трактов. Многие вопросы этой проблемы, а именно: значимость и особенности отдельных видов хламидий, клинико-диагностические критерии различных форм болезни, влияние хламидийной инфекции на различные патологические состояния организма человека, в частности на взаимосвязь хламидийной инфекции с патологией пародонта, лабораторная диагностика, лечение, профилактика — требуют дальнейшего изучения.

Цель нашего исследования — выявить хламидийную инфекцию в ассоциации с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами в эпителии десневого и пародонтального карманов у больных с воспалительными и воспалительно-дистрофическими заболеваниями пародонта.

Материал и методы. Проведены клинические и лабораторные исследования у 60 пациентов (41 жен., 19 муж.) в возрасте 17–45 лет, явившихся на стоматологический прием по поводу заболеваний пародонта.

Обследование больных проводили традиционными клиническими методами. Постановку диагноза осуществляли на основании жалоб больных, данных анамнеза, клинического статуса, индексной оценки состояния

тканей пародонта (пробы Писарева–Шиллера, индекса гигиены полости рта по Федорову–Володкиной, пародонтального индекса по Rüssel), функциональных проб (стойкость капилляров к вакууму по Кулаженко) и рентгенографических данных (оценка убыли костной ткани с помощью панорамных рентгенограмм челюстей) в соответствии с систематикой болезни пародонта по Н.Ф. Данилевскому [8–10].

В целях обнаружения *Chlamydia trachomatis* в эпителии десневого и пародонтального карманов использованы следующие лабораторные методы исследования: цитологический, метод прямой иммунофлюоресцентной микроскопии и метод полимеразной цепной реакции. Цитологический метод заключался в обнаружении цитоплазматических включений хламидий в эпителиальных клетках препаратов, окрашенных по Романовскому–Гимза. Прямой иммунофлюоресцентный метод основан на выявлении светящихся иммунных комплексов (антитела, меченные флюорохромом, соединялись со специфическими антигенами хламидийными детерминантами, находящимися на поверхности хламидийной клетки, в последующем данную реакцию фиксировали с помощью люминесцентного микроскопа). Используемый нами метод полимеразной цепной реакции позволяет найти в исследуемом клиническом материале небольшой участок генетической информации любого организма среди огромного количества других участков и многократно размножить его. Метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью, быстротой получения конечного результата, применим для выявления присутствия возбудителей как острых, так и труднокультивируемых и некультивируемых форм патогенных микроорганизмов [5–7].

Исследования проводили в первое посещение пациентом врача. Перед взятием биоматериала полость рта обрабатывали стерильным физиологическим раствором. Десну изолировали стерильными ватными тампонами и производили забор материала стоматологическим экскаватором соответствующего размера из глубины десневого и пародонтального кармана. Взятый материал помещали на предметное стекло, равномерно распределяли тонким слоем и высушивали на воздухе.

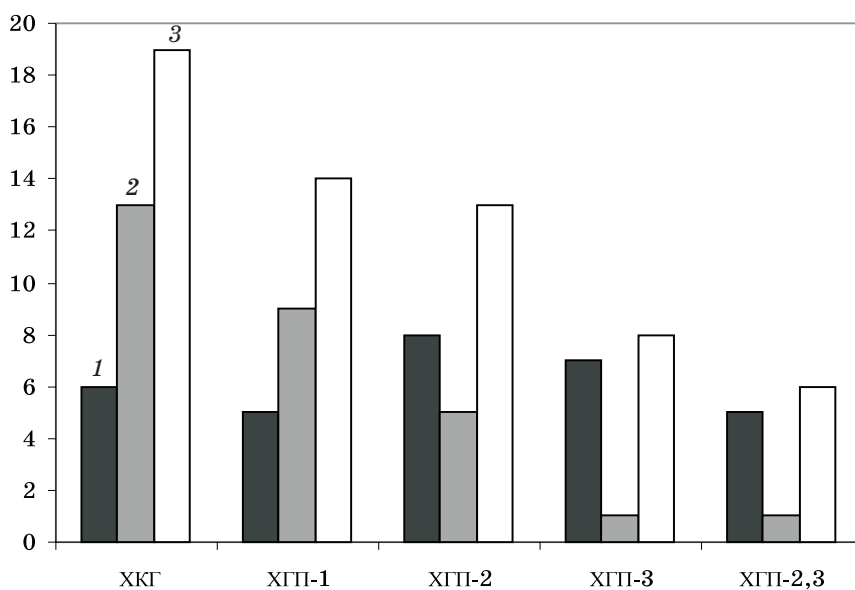
Результаты и их обсуждение. Из 60 обследованных лиц с воспалительными и воспалительно-дистрофическими заболеваниями пародонта хламидийная инфекция была выявлена у 31 (52,5 %) пациентов. По нозологическим формам у обследованных лиц хламидийная инфекция распределилась следующим образом: из 19 обследованных больных с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) в содержимом пародонтального кармана *Chlamydia trachom-*

atis выявлена у 7 (31,6 %) пациентов; из 14 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом 1-й степени тяжести (ХГП-1) — у 5 (35,7 %) больных; из 13 лиц с хроническим генерализованным пародонтитом 2-й степени тяжести (ХГП-2) — у 8 (61,5 %) больных; из 8 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом 3-й степени тяжести (ХГП-3) — у 7 (87,5 %) больных; из 6 лиц с обострением хронического генерализованного пародонтита (ХГП-2,3) — у 5 (83,3 %) больных.

Распределение лиц с воспалительными и воспалительно-дистрофическими формами заболеваний пародонта и выявленной у них хламидийной инфекцией представлено на рисунке.

Из диаграммы видно, что чем более выражен воспалительный процесс в тканях пародонта,

Таким образом, при всех воспалительных и воспалительно-дистрофических формах заболеваний пародонта в составе микрофлоры пародонтального кармана, наряду с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, могут выявляться бактерии *Chlamydia trachomatis*. По мере усиления деструктивно-воспалительного процесса в микрофлоре пародонтальных карманов вероятность встречаемости хламидийной инфекции увеличивается. Результаты исследований и литературные данные, касающиеся патогенеза заболеваний пародонта, вызванных *Chlamydia trachomatis*, позволяют рассматривать данную инфекцию как один из инициирующих факторов заболеваний пародонта, а ткани пародонта — как место персистенции инфекции. Все сказанное требует более глубокого



Распределение обследованных лиц по нозологическим формам воспалительных и воспалительно-дистрофических форм заболеваний пародонта с выявленной хламидийной инфекцией (1), без нее (2) и всех обследованных лиц с заболеваниями пародонта (3)

донта, тем выше вероятность встречаемости хламидийной инфекции в составе микрофлоры пародонтального кармана.

изучения и необходимости разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий для данного контингента больных.

Список литературы

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицина, 1991. 304 с.
2. Косенко К.Н., Чумакова Ю.Г., Городенко Э.А. и др. Микробные ассоциации пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом. Вісн. стоматології 2000; 3: 10–13.
3. Яковец И.В., Тученко Н.Н., Яковец Д.В. и др. Роль микробиологических исследований в профилактике и лечении стоматологических заболеваний. Вісн. стоматології 2000; 7: 135–138.
4. Мельничук Г.М., Морозова Л.В., Пожарицька М.М., Павлюк Т.Д. Стан мікробіоценозу порожнини рота та пародонтальних карманів у хворих на хронічний генералізований пародонтит. Вісн. стоматології 1997; 3: 341–343.
5. Гранитов В.М. Хламидиозы. М.–Н.: Мед. книга; Изд-во НГМА, 2000. 192 с.
6. Арнольди Э.К. Хламидийная инфекция (клиника, диагностика, лечение): Метод. пособие. Харьков, 1998. 32 с.
7. Шаткин А.А., Мавров И.И. Урогенитальные хламидиозы. К.: Здоров'я, 1983. 200 с.

8. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта. Вісн. стоматології 1994; 1: 17–21.
9. Данилевський Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. К.: Здоров'я, 2000. 461 с.
10. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1998. 294 с.

ХЛАМІДІЇ ЯК ПРЕДСТАВНИКИ МІКРОБНИХ АСОЦІАЦІЙ ЯСЕННИХ І ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ПАРОДОНТА

Л.В. Стебляк, Г.В. Покутня

Встановлено наявність хламідійної інфекції в асоціації з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами в ясенних і пародонтальних карманах пацієнтів з гінгівітом і генералізованим пародонтитом. Хламідійна інфекція виявлена у хворих при всіх запальних і запально-дистрофічних захворюваннях пародонта. З підсиленням деструктивно-запального процесу в мікрофлорі пародонтальних карманів вірогідність зустрічаємості хламідійної інфекції збільшується.

Ключові слова: *гінгівіт, генералізований пародонтит, пародонтальні кармани, хламідійна інфекція.*

CHLAMYDIAS AS REPRESENTATIVES OF MICROBIC ASSOCIATIONS OF GINGIVAL AND PARODONTAL POCKETS IN PATIENTS WITH PARODONTIUM PATHOLOGY

L.V. Steblyanko, G.V. Pokutnya

The presence of association with pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms of chlamidial infection in gingival and parodontal pockets of patients with gingivitis and generalised parodontium has been found. Chlamidial infection was revealed in patients at all inflammatory and inflammatory-dystrophic diseases of parodontium. With the strengthening of destructive-inflammatory process in microflora of parodontal pockets the probability of chlamidial infection occurrence increases.

Key words: *gingivitis, generalised parodontitis, parodontal pockets, chlamidial infection.*

СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

МЕДИЧНА ІНФОРМОВАНІСТЬ БАТЬКІВ ТА ЇХНІХ ДІТЕЙ З АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

В.А. Огнєв

Харківський державний медичний університет

Проведено аналіз інформованості батьків, дітей з алергічними захворюваннями про медикаментозні препарати, що використовуються для лікування даних пацієнтів. Встановлено, що серед населення на недостатньому рівні проводиться санітарно-просвітницька робота, при цьому не повною мірою використовуються засоби масової інформації.

Ключові слова: діти, алергія, медична інформованість, лікарські засоби.

Серед сучасних проблем медицини та охорони здоров'я, що привертають увагу дослідників в усьому світі, важливе місце займають алергічні захворювання: бронхіальна астма, алергічний риніт, атопічний дерматит.

Медико-соціальне значення цих захворювань обумовлюється насамперед широким розповсюдженням і щорічним збільшенням захворюваності населення, особливо дітей, у економічно розвинених країнах [1–7].

Виникаючи в дитинстві, алергічні захворювання призводять до фізичних, психоемоційних та інших обмежень у повсякденному житті дитини, нерідко до інвалідності й смертності [8–12].

Для вирішення цих питань необхідно насамперед мати всебічні реальні дані про алергічні захворювання. На жаль, сучасна статистика цих захворювань серед дітей стикається з низкою труднощів, що у багатьох випадках не дають можливості цілеспрямовано проводити їхнє лікування.

Відомо, що ефективна медична допомога дітям з алергічними захворюваннями багато в чому залежить від інформованості батьків і дітей про лікарські препарати, які застосовуються в алергології, тому що вчасно почате лікування призводить до зменшення випадків загострення, полегшення їх тяжкості, зниження звернень за медичною допомогою, в тому числі й за стаціонарною, що має важливе медико-соціальне й економічне значення. У зв'язку з цим нами було проведено спеціальне медико-соціальне дослідження. При цьому метою даного дослідження було вивчення частоти й форми прийому необхідних лікарських

препаратів, наявності їх у домашніх аптечках, інформованості батьків і дітей про регулярність і своєчасність прийому медикаментів, про можливу побічну дію лікарської терапії, а також вивчення джерел одержання інформації про лікарські препарати, що застосовуються для лікування дітей з алергічними захворюваннями, що у результаті дозволить зробити хворобу більш керованою.

Матеріал і методи. Матеріалами дослідження були дані програмованого обстеження по спеціально розроблених картах 743 дітей з алергічними захворюваннями.

Результати та їх обговорення. В цілому 89,9 % дітей з алергічними захворюваннями за останні 12 міс приймали різні лікарські засоби. Частіш за все їх приймали діти з бронхіальною астмою (93,8 %) і алергічним ринітом (90,4 %), менше — діти з алергодерматозами (79,2 %).

Встановлено, що при лікуванні алергічних захворювань або їх загострень використовувалися різні форми лікарських засобів (ін'єкційні, таблетовані, у вигляді інгаляцій, мазей та ін.).

49,0 % дітей застосовували препарати в ін'єкційній формі, серед яких домінували антигістамінні й бронхорозширюючі (відповідно 43,3 й 40,0 % всіх дітей, що приймали лікарські препарати), 9,7 % дітей приймали гормональні препарати й 6,9 % — інші.

Значно частіше застосовувалися неін'єкційні лікарські препарати (таблетовані, інгаляційні або інші форми). Встановлено, що їх використовували в 85,2 % випадків. При цьому частіш за все це були бронхорозширюючі

та антигістамінні препарати (22,5 й 24,1 %), рідше протизапальні й відхаркувальні (17,8 й 13,7 %), інші діти приймали імуномодулятори, антисептики, ферменти, сорбенти й ін.

При лікуванні алергічних захворювань важливо, щоб діти під контролем батьків правильно й вчасно приймали ліки. Для цього необхідна відповідна інформованість. За даними нашого дослідження повністю володіли інформацією з цього питання 26,1 % батьків, частково — 60,3 %, не володіли цією інформацією — 13,7 %.

Найбільша кількість неінформованих дітей була серед хворих з алергодерматозами — 17,1 % і серед дітей з алергічним ринітом — 15,6 %, серед хворих на бронхіальну астму таких дітей було 11,0 %. Тяжкість перебігу хвороби суттєво впливала на ступінь інформованості щодо правильного прийому лікарських засобів. Так, наприклад, при легкій формі астми 22,0 % дітей володіло інформацією в повному обсязі, при тяжкій — 39,1 %. Різниця статистично достовірна.

Знання механізмів дії лікарських засобів є важливим елементом правильності й своєчасності їхнього прийому. Позитивно відповіли на це запитання 67,0 % батьків, але тільки 12,3 % чітко впевнені в цьому. Підкреслимо, що 33,1 % не знають механізмів дії тих препаратів, які повинні вживати їхні діти.

Ступінь володіння інформацією про механізм дії лікарських засобів залежить від ступеня тяжкості перебігу хвороби. Якщо хворі з легким ступенем тяжкості бронхіальної астми не володіють інформацією в 39,4 % випадків, то з тяжкою астмою цей відсоток зменшується до 21,7 %, у той самий час різко зростає кількість хворих, що володіють цією інформацією в повному обсязі (з 9,8 до 29,0 %). Суттєвої різниці у володінні інформацією про механізм дії медикаментозних препаратів у міських і сільських мешканців не виявлено.

Знання дітей з алергічними захворюваннями про можливі побічні дії лікарських засобів знаходяться також на недостатньому рівні. Тільки 13,5 % дітей з алергічними захворюваннями та їх батьків вважають, що вони в повному обсязі знають про побічні дії тих препаратів, які вживають їхні діти, у той самий час 32,8 % відповіли, що вони не володіють цією інформацією, й 53,6 % — володіють частково. Діти з бронхіальною астмою й алер-

гічним ринітом та їх родини більше інформовані про побічні дії препаратів, ніж родини, у яких діти хворіють на алергодерматоз (відповідно 35,5; 37,1 й 24,5 %). Відмічено, що ступінь тяжкості хвороби й інформованість про побічні дії лікарських препаратів пов'язані між собою. Так, володіли інформацією про побічні дії препаратів в повному обсязі 8,3 % дітей з легким ступенем астми, 20,3 % — з тяжкою астмою ($p < 0,05$).

При лікуванні бронхіальної астми велике значення має усвідомлене ставлення пацієнтів до призначеного курсу лікування і розуміння того, що відмова від лікарської терапії, а при тяжкому перебігу від гормональної терапії, може призвести до несприятливого прогнозу. Це дуже важливо, тому що багато дітей та їхніх батьків не повною мірою усвідомлюють серйозність прогнозу бронхіальної астми. За нашими даними, 26,1 % дітей, хворих на бронхіальну астму, та їхніх батьків не знали про можливий несприятливий кінець хвороби. Найбільша кількість таких родин мала хворих дітей з легким ступенем бронхіальної астми (33,3 %), а при тяжкому перебігу хвороби їхня кількість зменшилася до 20,3 %.

Нами вивчені джерела одержання інформації про лікарські засоби. Більшість дітей з алергічними захворюваннями та їхніх батьків одержують цю інформацію в основному від лікарів (48,2 %), 18,5 % — з телепередач, ще 11,3 % — з науково-популярних журналів, 7,4 % — з газет, 4,9 % — з радіопередач, 9,8 % — з інших джерел інформації. Достовірної різниці в джерелах інформації про лікарські засоби залежно від нозологічної форми, ступеня тяжкості хвороби не виявлено. Діти з алергічними захворюваннями та їхні батьки, що проживають у міській місцевості, вірогідно частіше, ніж сільські мешканці, одержують інформацію про медикаментозні препарати з бесід з лікарями (відповідно 51,6 й 45,0 %).

Таким чином, серед населення на недостатньому рівні здійснюється санітарно-просвітницька робота. Для її проведення не повною мірою використовуються засоби масової інформації (радіо, телебачення та ін.). Окремо слід зазначити, що багато медикаментозних препаратів для лікування алергічних захворювань батьки не можуть придбати, а це значно знижує якість й ефективність терапії.

Список літератури

1. Ласиця О.Л. Стан і перспективи розвитку дитячої алергології в Україні. Мед. всесвіт 2000; 1: 104–108.
2. Ласиця О.Л., Охотнікова О.М. Бронхіальна астма у дітей: Проблеми і перспективи діагностики та лікування. Нова медицина 2003; 1 (6): 44–49.
3. Лусс Л.В., Богова А.В., Ильина Н.И. Новые промышленные технологии и астма. Науч. труды Европ. конгресса по астме. Москва, 9–12 сент. 2001: Тез. докл. М., 2001; 2, 1: 44–46.

4. Пухлик Б.М. Реальні шляхи покращення виявлення і лікування алергічних захворювань. І з'їзд алергологів України. Київ, 3–5 квітня 2002: Мат. наук. пр. К., 2002: 142–143.
5. Яшина Л.О. Актуальні питання алергологічної служби в Україні. І з'їзд алергологів України. Київ, 3–5 квітня 2002 р.: Мат. наук. праць. К., 2002: 5–6.
6. Anthony J. Frew. Эпидемиология астмы в Европе. Европ. конгресс по астме. Москва, 9–12 сент. 2001 г.: Мат. науч. тр. Астма 2001; 2, 1: 30–31.
7. Пухлик Б.М. Алергічний риніт — центральна проблема алергії. Нова медицина 2003; 1 (6): 32–36.
8. Прошин В.А., Блистинова З.А., Булгакова В.А. Организация медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания в Москве. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 2000; 2: 14–18.
9. Федько Н.А., Боброва И.В. Экологическая эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставрополья. М., 2000: 63–66.
10. Феценко Ю.И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины. Укр. пульмонолог. журн. 2000; 2. Додаток: 13–19.
11. Хэнневей Пол Дж. Астма; Пер. с англ. М. Петрова. М.: ТЕРРА, 1998. 272 с.
12. Carlos E. Vaena-Cagnani. Можно ли снизить уровень смертности от астмы? Европ. конгресс по астме. Москва, 9–12 сент. 2001 г.: Мат. науч. трудов. Астма 2001; 2, 1: 19–20.

МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМИРОВАННОСТЬ РОДИТЕЛЕЙ И ИХ ДЕТЕЙ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

В.А. Огнев

Проведен анализ информированности родителей, детей с аллергическими заболеваниями о медикаментозных препаратах, которые используются для лечения данных пациентов. Установлено, что среди населения на недостаточном уровне проводится санитарно-просветительская работа, при этом не в полной мере используются средства массовой информации.

Ключевые слова: дети, аллергия, медицинская информированность, лекарственные средства.

THE MEDICAL INFORMATION KNOWLEDGE OF PARENTS AND THEIR CHILDREN ABOUT MEDICAMENTS

V.A. Ognev

The analysis of the information knowledge of parents and children with allergic diseases about medications, that are used in allergology, has been carried out. It was determined, that the sanitary education work is carrying out among the population on the insufficient level. It is not used mass-media and television entirely for its development.

Key words: children, allergy, medical information knowledge, medications.

ІСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ХАРКІВСЬКА СУДОВО-МЕДИЧНА ШКОЛА: ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ ТА РОЗВИТКУ ЗА 200 РОКІВ ІСНУВАННЯ (1805–2005)

В.О. Ольховський

Харківський державний медичний університет

Відображено джерела зародження харківської судово-медичної школи — найстарішої в Україні. Акцент зроблено на особистий внесок в організацію навчального процесу та практичну судово-медичну діяльність перших завідувачів та їх найближчих помічників — прозекторів кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки. Представлене повідомлення присвячене педагогічній, науковій, організаційній та громадській діяльності першого завідувача кафедри професора Людвіга Йосиповича Ванноті.

Ключові слова: історія медицини, Харківський державний медичний університет, кафедра судової медицини, Людвіг Ванноті.

Святкування в 2005 році 200-річчя Харківського державного медичного університету актуалізує потребу в доскональному вивченні його історичного минулого, в усвідомленні досвіду і тенденцій розвитку національної медичної науки, освіти, традицій та першоджерел фахової спеціалізації, зокрема з судової медицини. Поштовхом до виваженого проведення цього історичного дослідження були повага до наших Вчителів, Колег, жадаба Учнів до знань та істини й дійсна пріоритетність харківської судово-медичної школи — однієї з найстаріших медичних шкіл України.

Загальне економічне та політичне зростання Російської імперії на початку XIX століття, зародження нових виробничих відношень в надрах кріпосного суспільства прискорили розвиток науки та культури не тільки в центрі імперії, але й на її периферії. За планом та при активній участі великого українського вченого, просвітителя й громадського діяча, уродженця Харківської губернії (с. Кручик Богодухівського повіту) Василя Назаровича Каразіна 17 січня (за старим стилем) 1805 року було урочисто відкрито Харківський імператорський університет (тепер Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна) [1–3]. Ось як описує ті події та сам Харків того часу професор Митрофан Олексійович Попов: «Завдяки невсипущим турботам незабутнього В.Н. Каразіна, що одержали моральну і матеріальну підтримку місцевого й окружно-

го дворянства і взагалі всієї громади Харківської губернії, вибір місця університету, завдяки щасливому випадку, випав на долю м. Харкова, центра слобідсько-українського військового поселення... Ну, а що ж являв собою Харків на початку XVIII сторіччя? Це маленьке із 10 тисячами жителів містечко, проізний торговий пункт, переповнений повсюди брудом, з такими ж забрудненими річками і болотами; просочений наскрізь міазмами, які уражали різними хворобами; що характеризувався відсутністю всякого благоустрою, відсутністю бруківок і тротуарів; нестерпний влітку при жарі та вітрі, тому що всякого роду пилюка засипала очі; непрохідний під час осені через грязюку, у якій потопали великі тварини, так що в університеті навіть установилися «грязьові канікули»... і, нарешті, — відсутністю більш-менш придатних приміщень для квартир викладачам університету... І цьому місту, що значно поступалося в той час по топографії та благоустрою іншим містам середньої Росії, судилося стати центром вищої освіти, світочем науки...» [3].

До складу університету ввійшов і медичний факультет (тепер Харківський державний медичний університет), який відіграв значну роль в розвитку української медичної науки. З його історією, зокрема, органічно пов'язана й історія кафедри судової медицини, яка відрізняється від історій інших кафедр університету [4]. На наш погляд, це пояснюється спіль-

ною початковою історією кафедри з історією кафедр нормальної анатомії та нормальної фізіології протягом дії 1-го статуту російських університетів XIX століття (1804–1835 рр.). Останнє в подальшому призвело до різного висвітлення особливостей становлення та розвитку кафедри судової медицини представниками вказаних кафедр [5, 6]. Причому майже всі однаково вважали, що в цей період розвивалася лише кафедра нормальної анатомії та нормальної фізіології, а дійсна історія кафедри судової медицини розпочинається лише з 1835 року, коли, відповідно до 2-го статуту російських університетів кафедра стала називатися кафедрою судової медицини, медичної поліції, історії та літератури медицини, енциклопедії й методології. Дослідження архівних матеріалів і використання літературних джерел й попередніх публікацій по історії університету та історії кафедри, навпаки, показали, що вже з перших часів викладання предмета судової медицини завідувачі та викладачі спільної кафедри не віддавали переваги жодному з трьох предметів [3, 7]. Зокрема, вони самовіддано створювали й заклали харківської судово-медичної школи, були наполегливими трудівниками та благородними людьми, що пройшли випробування за різних негод часу. Саме це надихало нас на об'єктивне відображення історичних фактів у хронологічному порядку й поєднанні з фактами та життєписом перших завідувачів та їх найближчих помічників — прозекторів кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки.

За 1-м університетським статутом Російської імперії від 5 листопада 1804 року у відділенні лікарських (медичних) наук Харківського університету (у подальшому — медичному факультеті), як і у більшості університетів Європи кінця XVIII — початку XIX століття, судову медицину викладали на спільній кафедрі анатомії, фізіології і судово-лікарської науки [2, 3, 7]. Як бачимо, судова медицина Росії того часу, часу перших нестійких кроків наукової медицини, однією з перших була включена в перелік окремих медичних дисциплін, обов'язкових для викладання. Тому можна стверджувати, що навіть у ті далекі часи за судовою медициною визнавалося її першорядне значення у вищій медичній освіті.

За словами професора М.О. Попова, одного з провідних істориків медичного факультету Харківського університету, в науковому світі того часу панував енциклопедизм. Перші професори — завідувачі кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки також були енциклопедистами, бо були «...знайомі з усіма медичними і природознавчими науками зовсім однаково» [3]. Так продовжували опи-

сувати історію кафедри й потім. Разом з тим більш детальне знайомство з першоджерелами й архівними матеріалами показало, що це було зовсім не так. І ми спробуємо це довести.

Згідно зі штатним розкладом Харківського імператорського університету за 1-м університетським статутом на спільній кафедрі анатомії, фізіології та судово-лікарської науки передбачався лише один професор і в допомогу йому один прозектор з ад'юнктів чи магистрів. Першим прозектором, згодом професором анатомії й фізіології, а отже, й судової медицини з 1805 по 1811 р. був доктор медицини Людвіг Йосипович (Яків Осипович) Ванноті — вихованець Фрейбурзького університету (Південно-Західна Німеччина). Як відомо, саме в Німеччині в той час викладання судової медицини та її розвиток були найкращими в Європі.

Л.Й. Ванноті (Ludwig Vannoti) народився в 1771 році. За архівними матеріалами Ванноті — німець за походженням, а виходячи з прізвища — італієць, з м. Бризгау (округа Фрейбурга). Навчався у Фрейбурзькому університеті, у якому в 1798 році захистив дисертацію «Morbi historia viri cujusdam feбри intermittenti tetriana laborantis, ejusque Epicrisis conscripta» й одержав ступінь доктора медицини. Після цього кілька років перебував на службі хірургом при Римській імператорській армії під час війни із Францією, а потім — один рік у Відні для «удосконалення в медицині». У подальшому Ванноті займався лікарською практикою у Львові, де видав польською мовою книгу про щеплення коров'ячої віспи. Одночасно він вивчав «практичну анатомію» в Зальцбурзі. У 1805 році Л. Ванноті був запрошений працювати ад'юнктом і прозектором кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки до щойно відкритого Харківського університету. До Харкова він прибув 29 травня 1805 року. У цей час у місті нічого не було підготовлено для того, щоб Ванноті міг приступити до виконання своїх обов'язків: ні приміщення кафедри — «анатомічного театру», ні музею, а саме головне — не було жодного студента-медика. Все довелося починати з «нуля» — від організації навчального процесу до наукової роботи. Тому правління університету на початку 1806 року доручило Ванноті насамперед знайти у місті для купівлі придатний під анатомічний театр будинок, а потім зайнятися виготовленням анатомічних препаратів. Ванноті особисто переглянув декілька будинків, з яких деякі, хоча і були придатними для цього, але господарі не хотіли або не могли продати будинок для потреб анатомічного театру, тому що сусідні жителі були проти цього. Їздили навіть в навколишні села і повітове місто Валки з метою купити будинок під знесення, але й це не

дало бажаного результату. Такі невдалі пошуки будинку продовжувалися до листопада 1806 року. Бажаючи прискорити влаштування кафедри, рада університету вирішила віддати під анатомічний театр маленький будинок у ботанічному саду університету за місцем, де колись жив садівник. У будинку були перероблені й пристосовані для розтинів трупів лише дві кімнати. Сам будиночок був не з нових, а тому довелося зробити в ньому ремонт підлог, даху, вікон, печей і т. і. Обстановка будинку була дуже обмежена і найпростіша. Оце й був так званий перший анатомічний театр університету. Секційні інструменти кількістю 28 були куплені університетом за 100 карбованців у самого Л. Ванноті, що завбачливо привіз їх з Німеччини. В допомогу Л. Ванноті були виділені два служники. Завдяки клопотанню ради університету губернатор Харкова Бахтін дозволив доставку трупів раптово померлих та самогубців в анатомічний театр. Так, у 1806 році для судово-медичних розтинів та виготовлення анатомічних препаратів на кафедру надійшло п'ять трупів з м. Харкова, Харківського, Валківського й Зміївського повітів Харківської губернії. Це повністю задовольнило потреби кафедри того часу. Незважаючи на повну незручність, тісноту і віддаленість приміщення від головного корпусу університету, цей анатомічний театр профункціонував до 1820 року, тобто рівно 14 років. У цьому приміщенні Л. Ванноті проводив судово-медичні розтини та протягом зими 1807 року виготовував перші 44 анатомічних препарати. В наступні роки до 1810 року він створив першу колекцію анатомічних препаратів, встановив їх у двох шафах в одному із приміщень центрального корпусу університету й демонстрував їх своїм слухачам. Так було покладено початок анатомічному музею медичного факультету Харківського університету. Що це були за препарати — сьогодні невідомо, тому що в архівних матеріалах немає їх списку. У 1809 році Л. Ванноті виписав із Лейпцига від професора Hasselmeier штучні воскові препарати (воскові картини) та 37 таблиць, деякі з яких і сьогодні зберігаються на кафедрі анатомії людини та в музеї університету.

Організаційно факультет почав функціонувати з листопада 1805 року, коли стали проводитися засідання (ради) факультету під головуванням декана. Першим деканом медичного факультету був призначений професор Шумлянський (1805–1806). В 1809 і 1810 роках на факультеті з'явилося 2 студенти, а у 1811 році, завдяки вжитим заходам, їх кількість зросла до 9 (було ще 8 сторонніх слухачів). У 1812 році на медичному факультеті навчалось вже 17 студентів [3].

Оскільки набору студентів на медичний факультет у 1805 році ще не було, то з 1805 по 1807 рік Л. Ванноті було доручено викладати фізичну антропологію й енциклопедію медицини студентам Харківського колегіуму, що були відряджені до університету настоятелем колегіуму преосвященним Христофором Сулимою для «слухання лекцій по різних предметах». Лекції Л. Ванноті читав латинською мовою, що певною мірою перешкоджало їх сприйняття студентами. На лекції з анатомії відводилось 4 год на тиждень, з фізіології — 2 год, з судової медицини й медичної поліції — 2 або 3 год на тиждень. Іспити складали також латинською мовою. Анатомію Л. Ванноті викладав за керівництвом І. Пленка «*Primae lineae anatomes*». У 1806 році на медичному факультеті за проханням керівництва Харківського колегіуму Л. Ванноті були проведені іспити 14 студентам колегіуму з фізичної антропології. Одночасно він читав лекції з антропології 2 год на тиждень за керівництвом Лодера студентам фізико-математичного факультету університету. З 1807 року Л. Ванноті розпочав викладати лекції з судової медицини та медичної поліції для «зацікавлених студентів та викладачів університету». З університетських архівів того часу відомо, що в якості посібника з судової медицини він використовував відомий підручник того часу І. Пленка «*Elementa medicinae et chirurgiae forensis*» (Wien, 1781). У цьому підручнику був чітко відображений стан західноєвропейської медичної науки XVIII століття, на яку ще впливала середньовічна схоластична філософія. Потім при перекладі цього підручника на російську мову вітчизняні вчені не включили цілий розділ книги, присвячений ознакам розпізнавання чаклунів, чарівників і біснуватих, тобто психічно хворих людей. Л. Ванноті приймав також активну участь в житті медичного факультету та користувався авторитетом серед його викладачів. Так, з 1805 по 1813 рік він був секретарем вченої ради медичного факультету. Одночасно до листопада 1806 року він виконував обов'язки «суббібліотекаря» університету. У грудні 1807 року на раді факультету Л. Ванноті виступив співавтором доповіді професора Дрейсига «Про жахливе забруднення м. Харкова, що породжує різні хвороби». Л. Ванноті двічі виступив з актовими промовами на засіданнях вченої ради університету: 17 січня 1813 року з промовою «*De amphibiiis, piscibus, et insectis maxime vulgaribus agri Charkowiensis*» та 30 серпня 1818 року з промовою «*Ueber die muthmassliche Heilbarkeit fast aller Krankheiten*». 24 березня 1811 року Л. Ванноті був призначений екстраординарним, а в 1812 році — ординарним професором кафедри лікарського речовино-

слів'я (фармакології), рецептури й історії медицини (на місце померлого професора Корітарі), а на кафедру анатомії, фізіології та судово-лікарської науки був запрошений із Санкт-Петербурзької медико-хірургічної академії професор Іван Дмитрович Книгін. Разом з тим Л. Ванноті продовжував викладати судову медицину ще й у 1812 році. Фармакологію, рецептуру він викладав за керівництвом Вільє. Ці предмети, а також історію медицини та словесність медицини Л. Ванноті викладав до смерті. Крім того, з 1816 по 1818 рік він був завідувачем фармацевтичної лабора-

торії факультету. 1 лютого 1819 року після тривалої хвороби (більше 3 міс) у 48 років Людвіг Ванноті помер у м. Харкові.

Відмічаючи заслуги першого завідувача кафедри судової медицини Харківського державного медичного університету Людвіга Ванноті, слід підкреслити, що він, маючи фундаментальну підготовку одного з найстаріших університетів Європи — Фрейбурзького, вніс великий внесок не лише в становлення та розвиток харківської судово-медичної школи, але й медичного факультету Харківського імператорського університету в цілому.

Список літератури

1. Полн. собр. законов Рос. империи. Собр. 1; 27. № 20598.
2. Циганенко А.Я., Кравчун П.Г., Петрова З.П., Перцева Ж.М. Історія Харківського державного медичного університету та розвиток навчально-виховної роботи. Навчально-виховна робота в Харківському державному медичному університеті; За ред. А.Я. Циганенка. Харків: Торсінг, 2002: 7–73.
3. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования (1805–1905). Харьков: Печатное дело, 1905–1906. 471 с.
4. Бокариус Н.Н. 120-летие кафедры судебной медицины Харьковского медицинского института и ее роль в развитии исследований вещественных доказательств. Тезисы докл. науч. сессии Харьков. мед. ин-та и науч. конф., посвящ. 150-летию юбилею ин-та. Харьков, 1955: 261–262.
5. Синельников Р.Д. Кафедра нормальной анатомии. Очерки истории Харьковского медицинского института. Харьков, 1969: 84–89.
6. Приходькова Е.К., Ведяев Ф.П. Кафедра нормальной физиологии. Очерки истории Харьковского медицинского института. Харьков, 1969: 102–106.
7. Черваков В.Ф., Матова Е.Е., Шершавкин С.В. 150 лет кафедры судебной медицины Первого Московского ордена Ленина медицинского института. М.: Медгиз, 1955. 162 с.

ХАРЬКОВСКАЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА: ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЗА 200 ЛЕТ СУЩЕСТВОВАНИЯ (1805–2005)

В.А. Ольховский

Отражены истоки зарождения харьковской судебно-медицинской школы — старейшей в Украине. Акцент сделан на личный вклад в организацию учебного процесса и практическую судебно-медицинскую деятельность первых заведующих и их ближайших помощников — прозекторов кафедры анатомии, физиологии и судебно-врачебной науки. Представленное сообщение посвящено педагогической, научной, организаторской и общественной деятельности первого заведующего кафедрой профессора Людвиг Иосифовича Ванноти.

Ключевые слова: история медицины, Харьковский государственный медицинский университет, кафедра судебной медицины, Людвиг Ванноти.

KHARKIV FORENSIC-MEDICAL SCHOOL: THE HISTORY OF FORMATION AND DEVELOPMENT DURING 200 YEARS (1805–2005)

V.O. Olkhovsky

The article describes the sources of the origin of kharkiv forensic-medical school — the most oldest in Ukraine. The stress was done on the personal contribution of the first heads of the department and of their assistants — prosectors of the general department of the anatomy, physiology and forensic-medical science in an organization of the scientific process. This information is devoted to educational, scientific and organisational activity of the first head of the department professor Ludvig Iosifovich Vannoti.

Key words: history of the medicine, Kharkiv State Medical University, the department of the forensic medicine, Ludvig Vannoti.

ЮБИЛЕЙ

ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ ПАРАЩУК
(ДО 55-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

9 грудня 2004 року відзначав 55-річний ювілей Юрій Степанович Паращук, лікар, науковець, відданий улюбленій справі.

Ю.С. Паращук народився у місті Надвірна Івано-Франківської області. У 1972 році закінчив Івано-Франківський державний медичний інститут. З 1972 по 1975 рік Юрій Степанович працював лікарем-інтерном, а згодом — ординатором обласного пологового будинку м. Суми. З 1975 по 1977 рік Ю.С. Паращук працював клінічним ординатором кафедри акушерства та гінекології Харківського медичного інституту; з 1977 по 1978 рік завідував гінекологічним відділенням обласного акушерсько-гінекологічного центру м. Харкова. З 1978 по 1988 рік він працював асистентом кафедри акушерства та гінекології лікувального факультету Харківського медичного інституту, а з 1988 по 1999 рік — професором кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського державного

медичного університету. У липні 1999 року Ю.С. Паращука призначено на посаду завідувача цієї кафедри. З листопада 1999 року він очолив наукову роботу у ХДМУ — став проректором з наукової роботи.

У 1978 році Ю.С. Паращук захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за темою «Лечение дисфункциональных маточных кровотечений лазерным излучением», а у 1987 році — дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук за темою «Искусственная инсеминация спермой донора при лечении бесплодия».

Харківська школа акушерів-гінекологів — одна із найстаріших у СНД, і Ю.С. Паращук гідно продовжує традиції цієї школи, розпочаті великими вченими І.П. Лазаревичем, І.І. Грищенком і В.І. Грищенком. Про це свідчить наукова діяльність Юрія Степановича, пов'язана з вирішенням проблем організації акушерської та гінекологічної служби, прогнозування, діагностики та лікування хворих на гінекологічні захворювання, регуляції репродуктивної функції жінок, гінекологічної ендокринології, дитячої та оперативної гінекології, імунології репродукції.

Наукові інтереси Ю.С. Паращука охоплюють широке коло найактуальніших проблем акушерства та гінекології. Особливу увагу приділяє вчений вивченню фетоплацентарної недостатності, невиношуванню вагітності, веденню вагітності та пологів у жінок з екстрагенітальною патологією при материнсько-плодовій інфекції, профілактиці гнійно-септичних захворювань. Він вивчив механізми криозахисту репродуктивних клітин, розробив методи їх криоконсервації, створив «банк» криоконсервованої сперми. Проведені наукові дослідження були основою для вивчення штучного запліднення, імунології репродуктивної системи та впровадження отриманих результатів у практичну охорону здоров'я (наказ № 699 «О расширении опыта по применению метода искусственной инсеминации спермой донора по медицинским показаниям»).

Ю.С. Паращук виконує великий обсяг лікувальної роботи. Він розробив хірургічну техніку при операціях з приводу випадіння внутрішніх статевих органів у жінок, при онкологічних захворюваннях, удосконалив методику екстраперитонеального кесаревого розтину.

Ю.С. Паращук є автором 315 наукових праць, серед яких п'ять монографій: «Криоконсервация репродуктивных клеток» (1986), «Криобиология и проблема бесплодия» (1990), «Бесплодие в браке» (1994), «Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности»

(2001); три брошури «Безплідність у чоловіків і жінок» (1988), «Лапароскопія в неотложной хирургии и гинекологии», «Родильний дом» (2000); а також співавтором підручника «Акушерство» (1996) за редакцією академіка НАН України В.І. Грищенка; шістьох навчальних посібників, п'яти авторських свідоцтв та п'яти методичних рекомендацій.

Під його керівництвом підготовлено і захищено п'ять кандидатських дисертацій, виконується одна докторська та п'ять кандидатських дисертацій.

Ю.С. Паращук — прекрасний педагог, який приділяє велику увагу розвитку педагогічної науки, питанням біоетики, удосконаленню викладання акушерства та гінекології у вищій школі, організації наукових досліджень в медицині.

Ю.С. Паращуком була започаткована проблемна лабораторія, на базі якої виконано багато робіт, присвячених проблемам охорони здоров'я. Отримані результати цих досліджень неодноразово представлялися на наукових форумах, виставках, з'їздах, конференціях акушерів-гінекологів України, СНД, міжнародних конгресах і симпозіумах в Греції, Німеччині, Словенії, Австрії та інших країнах.

У 1995 році професора Ю.С. Паращука було обрано академіком Української академії наук національного прогресу, у 2001 році — академіком Академії наук вищої школи України (відділення «Медицина»), а у 2002 році — академіком Української академії наук; у 2004 році присвоєно звання заслуженого працівника освіти України.

Ю.С. Паращук — пропагандист наукових досягнень, активний громадський діяч. Він є членом Президії асоціації акушерів-гінекологів України, правління Харківського наукового товариства, Європейської асоціації акушерів-гінекологів, Міжнародного товариства імунології репродукції, постійний член редакційної колегії наукових журналів.

Більшу частину життя Ю.С. Паращук присвятив праці у Харківському державному медичному університеті, де відбувся як лікар, науковець, керівник, відданий улюбленій справі.

Академік Ю.С. Паращук — вчений з широким діапазоном наукових інтересів, новатор, прекрасний практичний лікар, добра, чуйна та дуже скромна людина.

*А.Я. Циганенко, ректор ХДМУ, академік
О.І. Самарська, доцент кафедри акушерства
та гінекології № 2 ХДМУ*

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.