

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

АТЕРОСКЛЕРОЗ ЯК ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, Ю.О. Атаман

Харківський державний медичний університет

Проаналізовано стан розвитку теорії атеросклерозу як запального процесу, сучасні погляди на роль різних типів клітин (ендотеліоцитів, моноцитів/макрофагів, гладких м'язових клітин, лімфоцитів, тромбоцитів) і хімічних сполук (ліпопротеїдів низької густини, цитокінів, хемокінів, факторів росту, металопротеїназ) в атерогенезі. Розглянуто проблему щодо ролі розладів енергозабезпечення клітин у патогенезі запалення взагалі і атеросклеротичного процесу зокрема.

Ключові слова: атеросклероз, запалення, різні типи клітин.

Серед великої кількості сучасних теорій патогенезу атеросклерозу чільне місце нині посідає концепція, яка розглядає атеросклеротичний процес як хронічне запалення, що виникає в артеріальній стінці внаслідок тривалого її ушкодження [1–10]. Започаткував цю теорію (теорію «локального запалення») ще у XIX ст. Р. Вірхов, який висловив припущення, що численні патогенні агенти (фізичного, хімічного, біологічного походження) ушкоджують клітини та інтерстиціальну речовину сполучної тканини артерій. Унаслідок альтерації розвиваються місцеве запалення судинної стінки і дистрофічні зміни в ній [11].

Лише наприкінці минулого і на початку нинішнього століття завдяки значним успіхам у вивченні клітинних, молекулярних і генетичних механізмів атерогенезу теорія Вірхова відродилася і набула стрімкого розвитку.

Відповідно до сучасних уявлень атеросклероз фундаментально не відрізняється від інших хронічних запальних фібропроліферативних хвороб, таких як цироз печінки, ревматоїдний артрит, гломерулосклероз, пупмонарний фіброз, хронічний панкреатит [1]. Для нього є характерною відсутність гранулоцитів в осередках уражень, натомість відбувається інфільтрація тканин кровоносних судин макрофагами і лімфоцитами. Роль сполучнотканинних клітин за цих обставин в артеріальній стінці відіграють гладкі м'язові клітини [12, 13].

Якщо ушкоджуючий агент чи агенти не усуваються, не знищуються під час запаль-

ного процесу і прогресують, то запалення втрачає своє захисне значення і перетворюється в небажаний механізм розвитку патологічного процесу. При цьому стимулюються фібропроліферативні процеси, які через утворення своєрідного бар'єра відділяють осередок постійного ушкодження від оточуючої тканини [1].

При атеросклерозі, як і при інших запальних процесах, у плазмі крові істотно зростає концентрація прозапальних цитокінів, фібриногену і С-реактивного протеїну – відомих маркерів запалення. Вважають, що така загальна реакція організму є ранньою ознакою атеросклерозу, тобто такою, що виникає за відсутності інших клінічних ознак атеросклеротичних уражень [6, 14–17].

Місцеві зміни в артеріальній стінці, що виникають під час розвитку запального і водночас атерогенного процесу, мають у своїй основі складну взаємодію клітин (ендотеліоцитів, макрофагів, гладких м'язових клітин, лімфоцитів, тромбоцитів) і високомолекулярних сполук (ліпопротеїдів, цитокінів, хемокінів, факторів росту, гідролітичних ферментів тощо).

Ендотелій. Ініціатором атеросклеротичного процесу завжди є ушкодження (первинна альтерація) ендотелію судинної стінки. До такого ушкодження можуть призводити чинники фізичної природи (тиск крові та її турбулентний рух, іонізаційна радіація, опромінення лазером), хімічні агенти (цитрат, лактат, хлорид кальцію, гомоцистеїн, катехоламіни, моноіодацетат, вітамін D, нікотин та ін.), біологічні (ендотеліотропні віруси, токсини бактерій), імунні (комплекси антиген-анти-

тіло). За цих обставин настає денудація (оголення) ендотелію артерій, порушуються бар'єрні властивості судинної стінки, зростає її проникність, і, як наслідок, складові частини плазми крові – ліпопротеїди, альбуміни, фібриноген – інфільтрують інтиму судин, розвивається ліпоїдоз. Саме так розглядали механізми атерогенезу R. Ross et A. Glomset, коли 1973 року запропонували гіпотезу, відому під назвою «відповідь на ушкодження» (response-to-injury hypothesis) [18]. Нині ж ці та багато інших учених вважають, що ініціатором атерогенезу є не стільки денудація ендотелію, скільки його дисфункція, яку можуть спричиняти: 1) високий рівень ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та модифіковані ЛПНГ; 2) вільні радикали, появу яких зумовлюють куріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет; 3) генетичні порушення; 4) збільшення вмісту в крові гомотеїну; 5) герпесвіруси та *Chlamydia pneumoniae* [1, 19–27].

Термін «ендотеліальна дисфункція» (активація ендотелію) сьогодні широко використовують для позначення комплексу функціональних і біохімічних змін ендотеліальних клітин, що сприяють атеросклерозу, а на думку багатьох авторів, і започатковують розвиток цього процесу в судинній стінці [1, 26–32].

Ендотеліальна дисфункція виявляє себе: 1) збільшенням адгезивності ендотелію до лейкоцитів і тромбоцитів унаслідок посилення експресії генів, що кодують структуру молекул клітинної адгезії (E- і P-селектинів, VCAM-1, ICAM-1) [33–36]; 2) збільшенням проникності ендотелію до білків плазми крові, зокрема ЛПНГ [1]; 3) збільшенням прокоагулянтних і зменшенням антикоагулянтних властивостей ендотелію [1, 27, 28]; 4) зменшенням утворення вазодилаторів (зокрема оксиду нітрогену – NO) і збільшенням продукування вазоконстрикторних речовин, унаслідок чого істотно порушується залежне від ендотелію розширення кровеносних судин [26, 27, 37]; 5) збільшенням синтезу і вивільненням цитокінів, хемокінів, факторів росту та інших біологічно активних речовин [1, 27, 38].

Більшість зазначених ефектів «активованого» ендотелію пов'язана з посиленням експресії відповідних генів і опосередковується ядерним фактором транскрипції – NF-κB [39]. До активації NF-κB-системи в ендотелії призводять чинники, що індукують пероксидне окиснення ліпідів (оксидативний стрес), зменшують утворення ендотеліоцитами оксиду нітрогену [26, 27, 40–42].

Активація ендотелію кровеносних судин започатковує проникнення в артеріальну

стінку білків плазми крові, зокрема ЛПНГ, а також формених її елементів – моноцитів і лімфоцитів. Активованій ендотелію через утворені ним сполуки залучає також до процесу атерогенезу тромбоцити і гладкі м'язові клітини інтими та середньої оболонки артерій.

Ліпопротеїди низької густини. Велико значення у розвитку початкових атеросклеротичних змін надають сьогодні ЛПНГ, особливо їхнім модифікованим формам – окисненим, глікозильованим, агрегованим, зв'язаним з протеогліканами, комплексам ЛПНГ+антитіла [1]. Серед них провідну роль відіграють окиснені ЛПНГ, які утворюються в організмі за умов оксидативного стресу, а також унаслідок взаємодії з вільними радикалами та пероксидними сполуками, що їх генерують макрофаги в судинній стінці [1, 27, 43, 44].

Окиснені ЛПНГ сприяють розвитку запального процесу в інтимі судинної стінки, залучаючи до нього щонайменше три типи клітин: ендотеліоцити, макрофаги і гладкі м'язові клітини.

Вплив на ендотелію виявляється насамперед у тому, що окиснені ЛПНГ, які є джерелом вільних радикалів, ушкоджують ендотеліальні клітини (викликають альтерацію) і зумовлюють розвиток ендотеліальної дисфункції (активації ендотелію) [21, 42, 45]. Крім того, під впливом окиснених ЛПНГ в ендотелії збільшується експресія генів молекул клітинної адгезії (VCAM-1, ICAM-1) і білків, що стимулюють хемотаксис лейкоцитів: macrophage colony-stimulating factor (MCSF) і monocyte chemotaxis protein (MCP) [46–48].

Взаємодіючи з макрофагами судинної стінки, окиснені ЛПНГ стимулюють їхню активність, посилюючи процеси неспецифічного ендодитозу (scavenger-механізм) і екзодитозу (секреції). Водночас вони виявляють властивості хемотаксинів, що залучають до процесу моноцитів крові з подальшим їх перетворенням в макрофаги [1, 27].

І, нарешті, діючи на гладкі м'язові клітини, окиснені ЛПНГ стимулюють їхню міграцію, проліферацію, ендодитоз, а також синтез компонентів сполучної тканини – процеси, важливі для формування атеросклеротичної бляшки [27].

Варто зазначити, що окиснені ЛПНГ є учасниками своєрідного «зачарованого кола» (circulus vitiosus): збільшення в судинній стінці окиснених ЛПНГ веде до посилення процесів запалення в інтимі, що, у свою чергу, через посилення генерації і секреції макрофагами вільних радикалів і пероксидів веде до модифікації ЛПНГ і подальшого зростання вмісту їх окиснених форм [1].

Макрофаги. Одне з центральних місць у патогенезі атеросклеротичних уражень посідають макрофаги. Всі вони походять з моноцитів крові. Їх залучення до запального процесу пов'язують з дією низки цитокінів і хемокінів, серед яких важливу роль відіграють MCSF та GMCSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) [1, 6, 49]. Під час атерогенезу відбувається прилипання моноцитів до ендотелію судин (через взаємодію лейкоцитарних і ендотеліальних молекул клітинної адгезії), міграція їх в інтиму, диференціювання в макрофаги з наступною проліферацією, здійснення основних функцій – ендо- і екзоцитозу, перетворення у «пінисті» клітини (foam cells) і, врешті-решт, загибель.

Нині з'ясовано, що ендо- і екзоцитарна функції макрофагів у судинній стінці пов'язані з двома типами неспецифічних рецепторів: scavenger-рецепторами і toll-like-рецепторами [50–53]. Перші здатні зв'язувати широке коло молекул і частинок, що містяться в собі так звані pathogen-like molecular patterns [51]. Такими, зокрема, є модифіковані ЛПНГ, бактеріальні ендотоксини, фрагменти апоптичних тілець тощо. Toll-like-рецептори також можуть зв'язувати об'єкти з pathogen-like molecular patterns, але на відміну від scavenger-рецепторів вони здатні ініціювати сигнальний каскад, що веде до активації макрофагів [54]. Важливо зазначити, що згадувані окиснені ЛПНГ саме через взаємодію з toll-like-рецепторами, з одного боку, збільшують в макрофагах експресію рецепторів вродженого імунітету (pattern-recognition receptors for innate immunity), у тому числі scavenger- і toll-like-рецепторів, унаслідок чого значно посилюються процеси ендоцитозу окиснених ЛПНГ і відбувається перетворення макрофагів у «пінисті» клітини. З другого боку, активуються процеси екзоцитозу, і в оточуючу тканину вивільняються:

- вільні радикали кисню й азоту, пероксиди;
- прозапальні цитокіни;
- хемокіни;
- фактори росту;
- гідролітичні ферменти,

тобто велика кількість біологічно активних сполук, що їх називають медіаторами запалення [1, 6].

Медіатори запалення

Вільні радикали і пероксиди, ушкоджуючи клітинні і позаклітинні структури судинної стінки, зумовлюють явище вторинної альтерації, спричинюють окиснення наявних там ЛПНГ.

Цитокіни, до яких належать інтерлейкіни (IL), інтерферони (IFN), гемопоетичні ко-

лоніестимулюючі фактори (MCSF, GMCSF) і фактори, що пригнічують ріст пухлин (TNF), є причетними до розгортання повної картини запалення в інтимі судин. Так, з ними пов'язують: 1) вторинну альтерацію (цитоліз T, TNF- β), еміграцію моноцитів і лімфоцитів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ), проліферацію (IL-1, TNF- α), загальні прояви запалення (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) [1, 6, 55]. В осередку атеросклеротичних уражень, поряд зі збільшенням наведених прозапальних цитокінів, відмічають зменшення вмісту цитокінів, що мають протизапальну, антиатерогенну дію, зокрема IL-10, TGF- β [56–59].

Хемокіни. Важливу роль в атерогенезі відіграють хемокіни – сімейство пов'язаних між собою структурно хемотаксичних цитокінів. Залежно від позиції N-кінцевого цистеїну їх поділяють на підгрупи: CC, CXC, C, CXXXC. За умов спонтанного у людини та експериментального у тварин атеросклерозу в тканинах судинної стінки виявляють CC-хемокіни: MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), TARC (thymus-activation-regulated chemokine), PARC (pulmonary-activation-regulated chemokine), MDC (macrophage-derived chemokine), ELC (Epstein-Barr virus-induced molecule 1 ligand chemokine), MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), MIP-1 α , RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted), I-309, еотаксин [55, 60–64]. Є дані про участь в атеросклеротичному процесі і представників інших підгруп хемокінів, зокрема CXC (IL-8/CXCL8, GRO- α /CXCL1, Mig/CXCL9, IP10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, SDF-1 α /CXCL12, трансмембранний хемокін CXCL16) і CXXXC (фректалкін) [65–69]. Утворення і секрецію хемокінів у судинній стінці здійснюють ендотеліальні клітини, моноцити/макрофаги, T-лімфоцити, гладкі м'язові клітини.

Фактори росту. Процесам проліферації (особливо гладких м'язових клітин) сприяють фактори росту, що продукуються ендотеліоцитами, макрофагами, тромбоцитами. У формуванні атеросклеротичної бляшки важливого значення надають таким сполукам, як PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblaste growth factor), TGF- α (transforming growth factor- α), ILGF-I (insulin-like growth factor-I) [1, 27].

Гідролітичні ферменти. Гідролази, що вивільнюються клітинами в ушкоджену тканину, є ще однією групою сполук – учасників атеросклеротичного процесу. Серед них особливо важливу роль в атерогенезі відіграють протеази – матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases – MMPs) і лізосомні цистеїнові протеїнази (lysosomal cysteine proteinases – LCPs) [6, 70–72].

Матриксні металопротеїнази є сімейством Zn^{2+} - і Ca^{2+} -залежних ендopeптидаз, здатних розщеплювати позаклітинні компоненти сполучної тканини (волокна, білки основної речовини) як в нормі, так і за умов розвитку патологічних процесів. Відомі сьогодні MMPs поділяють на шість груп: 1) колагенази, 2) желатинази; 3) стромалізини; 4) мембранний тип MMPs; 5) матрилізини; 6) гетерогенна група MMPs [73]. Поява в судинній стінці прозапальних цитокинів спричиняє посилення експресії MMP-генів у макрофагах і секретії в тканину проферментної форми MMPs. Остання під впливом плазміну і деяких інших протеаз перетворюється в активний фермент. Такій активації перешкоджають тканинні інгібітори металопротеїназ (tissue inhibitors of metalloproteinases – TIMPs), вміст яких у місцях атеросклеротичних уражень зменшується [8, 72, 74].

Патогенетичне значення MMPs і LCPs полягає в тому, що ці ферменти, руйнуючи компоненти сполучної тканини, посилюють процеси ушкодження судинної стінки. Зазначена обставина є особливо важливою на етапі розвинутого атеросклерозу, бо завдяки ефектам протеїназ потоншується, а потім і зовсім розривається фіброзне покриття (fibrous cap) сформованої атеросклеротичної бляшки і, зрештою, розвиваються тромбоз і тяжкі його наслідки (інфаркти) [1, 6].

Роль MMPs і LCPs не вичерпується протеолітичною дією на волокна і основну речовину атеросклеротичної бляшки. Показано, що субстратами цих ферментів може бути широке коло пептидних сполук – учасників запалення, серед них TNF- α , фактори росту і рецептори до них, плазміноген і його активатори, ендотелін [75]. Перетворення цих речовин, так само як і деградація матриксу, можуть істотно впливати на такі процеси в судинній стінці, як адгезія і міграція клітин, апоптоз, зв'язування факторів росту і ліпопротеїнів [76].

На поверхні макрофагів, ендотеліоцитів і гладких м'язових клітин ідентифіковано так звані дизінтегрини – metalloproteinase-like, disintegrin-like, cysteine-rich proteins (MDCs). Це – трансмембранні білки, зовнішня частина яких має металопротеїназну активність. Один з них – MDC15 – виявляють в ділянках атеросклеротичних уражень [77]. MDCs можуть «зрізувати» з поверхні лейкоцитів білкові молекули, зокрема L-селектин (L-selectin sheddase). Такі «зрізані» shed-молекули можна виявляти в крові – вони є маркерами запалення і свідчать про високий ризик атеросклерозу та інших запальних процесів [1].

Гладкі м'язові клітини (ГМК). ГМК судинної стінки поряд з ендотеліоцитами та макро-

фагами є активними учасниками атеросклеротичного процесу. Основна маса ГМК у фібрільних бляшках артерій походить із середньої оболонки судин. Водночас є дані про те, що за умов експериментального атеросклерозу певна кількість ГМК може мати кістково-мозкове походження, тобто диференціюватися з клітин-попередників (progenitor cells), що надходять в інтиму судин з крові [78–80].

За ознаками фенотипу розрізняють два основні типи ГМК: скорочувальні (контрактильні, або k-форма) та модифіковані (вони ж синтетичні, метаболічні, активовані, m-форма) [81–83]. На відміну від скорочувальних, модифіковані ГМК не мають великої кількості міофібрил, не виявляють електрофізіологічної і механічної активності. Їм притаманна низка спеціалізованих функцій, серед яких – здатність до міграції, ендотелиоз, проліферативна активність, біосинтез компонентів сполучної тканини.

Сьогодні доведено можливість фенотипової трансформації ГМК скорочувального типу в метаболічний. Це відбувається здебільшого під час дії на судинну стінку ушкоджуючих чинників, зокрема при холестероловому атеросклерозі. За цих умов таке перетворення ГМК настає під впливом окиснених ЛПНГ і факторів росту (PDGF, FGF, TGF- α), що їх вивільнюють тромбоцити, ендотеліоцити та макрофаги [1, 27].

Модифіковані ГМК мігрують з медії через внутрішню еластичну мембрану в інтиму артерій, там проліферують і утворюють своєрідну м'язову оболонку атеросклеротичної бляшки. Там вони разом з макрофагами долучаються до поглинання незмінених і модифікованих ЛПНГ, холестеролу, тканинного детриту, внаслідок чого згодом перетворюються в «пінисті» клітини і гинуть. Крім того, завдяки біосинтетичній активності вони формують фіброзну основу бляшки, утворюючи позаклітинні компоненти сполучної тканини – колаген, еластин, глікозаміноглікани, протеоглікани [27].

Лімфоцити. У патогенезі атеросклерозу певну роль можуть відігравати імунні реакції клітинного типу. У кожному разі в місцях атеросклеротичних уражень на всіх стадіях їхнього розвитку виявляють CD^{4+} та CD^{8+} -Т-лімфоцити [1, 6]. В атеросклеротичних бляшках людей ідентифіковано CD^{4+} -Т-лімфоцити, специфічні до антигенів окиснених ЛПНГ, «шокових» білків (heat shock protein 60), білків Chlamydia pneumoniae [84–86].

Утягування лімфоцитів в атеросклеротичний процес передбачає їхню адгезію до ендотелію судинної стінки, міграцію в інтиму, взаємодію з антигенпрезентуючими клітинами (макрофагами, ендотеліоцитами, ГМК),

секрецію цитокінів (IFN- γ , TNF- α , TNF- β та ін.), що викликають активацію макрофагів і ГМК в осередках атерогенезу [1, 6].

В імбредних мишей може бути два типи імунної відповіді в артеріальній стінці: type 1 helper T (Th1) і type 2 helper T (Th2) [87]. Th1-типу притаманна активація макрофагів і розвиток запалення, характерного для гіперчутливості уповільненого типу (хронічне запалення), тимчасом як Th2-тип зумовлює гостре алергічне запалення. Слід зазначити, що при зменшенні імунної відповіді Th1-типу відбувається пригнічення атеросклеротичного процесу [88–90]. Разом з тим цитокіни, що вивільнюються під час активації Th2-типу імунної відповіді, з одного боку, зменшують розвиток атеросклерозу [91], з іншого – збільшують активність еластолітичних ферментів артеріальної стінки і внаслідок цього сприяють розвитку аневризми [92].

Тромбоцити. На ранніх етапах атерогенезу і на стадії ускладненої атеросклеротичної бляшки важливу патогенетичну роль можуть відігравати тромбоцити. При зменшенні тромборезистентності ендотелію, що характерно для описаної ендотеліальної дисфункції, а також за умов розриву бляшки відбуваються адгезія і агрегація тромбоцитів. На ранніх етапах атерогенезу велике значення можуть мати сполуки, що вивільнюються із гранул кров'яних пластинок: цитокіни, фактори росту (PDGF), арахідонова кислота та продукти її перетворення (тромбоксани і лейкотрієни) [1, 93]. Ці речовини, що є медіаторами запалення, впливають на ГМК і макрофаги, посилюючи їхню міграцію і проліферацію, іншими словами, сприяють формуванню атеросклеротичної бляшки. При розвитку атеросклерозу, у разі розриву бляшки, адгезія і агрегація тромбоцитів ведуть до утворення тромбу і розвитку пов'язаних з цим ускладнень: інфарктів, інсульту.

Сьогодні важливого значення в агрегації тромбоцитів та їх взаємодії з ендотелієм надають GPIIb/IIIa-рецепторам, що належать до сімейства інтегринів. Ці рецептори з'являються на поверхні кров'яних пластинок під час їхньої активації. Доведено, що антагоністи GPIIb/IIIa-рецепторів тромбоцитів попереджають тромбоутворення у пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда і є перспективними засобами боротьби з ускладненнями атеросклерозу [94].

Отже, атеросклеротичне ураження артерій – дуже складний процес, у якому беруть участь клітини (ендотеліоцити, моноцити/макрофаги, ГМК, Т-лімфоцити, тромбоцити) і біохімічні сполуки (незмінені і модифіковані ЛПНГ, вільні радикали і пероксиди,

цитокіни, хемокіни, фактори росту, протеолітичні ферменти). Усі зазначені чинники, що тісно пов'язані між собою, формують картину хронічного запалення в інтимі, яке має тут певні закономірності. Вони стосуються передусім ролі кожного з наведених видів клітин в атерогенезі.

У розвитку атеросклеротичних уражень можна виділити чотири послідовних типи структурних змін артеріальної стінки: доліпідні (initial lesion), ліпідні (fatty streak), фіброліпідні (atheroma, fibroatheroma) й ускладнені (complicated lesion) [27]. На кожному з цих етапів атерогенезу провідна роль належить певному типові клітин. На етапі доліпідних змін такими є ендотеліальні клітини. Інфільтрація ліпідами пов'язана насамперед з діяльністю макрофагів, у формуванні фіброліпідної бляшки важливу роль відіграють ГМК, і, нарешті, при ускладнених ураженнях вмикаються процеси тромбоутворення, в яких на перше місце виходять тромбоцити.

При атеросклерозі можна спостерігати всі три класичні компоненти запалення: альтерацію, ексудацію, проліферацію. Ці компоненти з часом нашаровуються один на одний, і в кінцевому підсумку провідним стає проліферація, яка морфологічно виявляє себе формуванням бляшки, а клінічно – симптомами ішемії органів і тканин.

Серед проблемних питань запалення і атеросклерозу залишається вплив порушень енергетичного обміну судинної стінки на розвиток її уражень. А рігори можна виділити процеси, здійснення яких в осередках атерогенезу потребує витрат енергії. До таких, зокрема, належать міграція клітин, поглинання (ендоцитоз) ЛПНГ, синтез і секреція цитокінів, хемокінів, факторів росту, металопротеїназ; синтез і секреція позаклітинних компонентів сполучної тканини. Існують докази того, що і проникнення ЛПНГ та інших високомолекулярних компонентів плазми крові в судинну стінку (інфільтрація) через неушкоджений ендотелій є енергозалежним процесом [95]. З огляду на це постає питання: як впливають первинні порушення енергозабезпечення судинної стінки на процеси атерогенезу, а з урахуванням сучасних поглядів на атеросклероз як на процес хронічного запалення важливо знати, як впливають розлади енергетичного обміну на розвиток запалення взагалі. На жаль, остаточних відповідей на ці питання ще немає. Подальші дослідження у цьому напрямі вкрай важливі як для розуміння процесів, що розвиваються в атеросклеротично зміненій судинній стінці, так і для пошуку ефективних засобів впливу на атерогенез.

Література

1. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340, 2: 115–126.
2. Lusis A.J. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233–241.
3. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–43.
4. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003; 14: 421–430.
5. Furnkranz A., Schober A., Bochkov V.N. et al. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 633–638.
6. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352, 4: 1685–95.
7. Братусь В.В., Талаева Т.В. Воспаление как патогенетический механизм атеросклероза и его клинических проявлений. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение. К., 2006: 45–229.
8. de Beer F.C., Webb N.R. Inflammation and atherosclerosis: group IIa and group V sPLA₂ are not redundant. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 1421–22.
9. Funk C.D. Lipoxygenase pathways as mediators of early inflammatory events in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 1204–06.
10. Frolov A., Hui D.I. The modern art of atherosclerosis. A picture of colorful plants, cholesterol, and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 450–452.
11. Атаман О.В. Патолофізіологія. Вінниця: Нова книга, 2007. 512 с.
12. Libby P., Hansson G.K. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab. Invest.* 1991; 64: 5–15.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.
14. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
15. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–979.
16. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A., Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204–10.
17. Gabay G., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340, 6: 448–454.
18. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332–39.
19. Hendrix M.G., Salimans M.M., van Boven C.P., Bruggeman C.A. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Amer. J. Pathol.* 1990; 136: 23–28.
20. Verhoef P., Stampfer M.J. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Nutr. Rev.* 1995; 53: 283–288.
21. Griendling K.K., Alexander R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264–65.
22. Jackson L.A., Campbell L.A., Schmidt R.A. Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Amer. J. Pathol.* 1997; 150: 1785–90.
23. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095–03.
24. Swei A., Lacy F., DeLano F.A., Schmid-Schonbein G.W. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension* 1997; 30: 1628–33.
25. Lacy F., O'Connor D.T., Schmid-Schonbein G.W. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 291–303.
26. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 168–175.
27. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. 1520 p.
28. McGorisk G.M., Treasure C.B. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 1996; 11: 341–350.
29. Kinlay S., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Amer. J. Cardiol.* 1997; 80: 11-I–16-I.
30. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 631–638.
31. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87: 840–844.
32. Kawashima S., Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 998–1005.
33. Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788–791.

34. Nakashima Y., Raines E.W., Plump A.S. *et al.* Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 842–851.
35. Eriksson E.E., Xie X., Werr J. *et al.* Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J. Exp. Med.* 2001; 194: 205–218.
36. Dai G., Kaazempur-Mofrad M.R., Natarajan S. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 14871–76.
37. Lerman A., Burnett J.C. Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86 (suppl. III): III-12–II-19.
38. Springer T.A., Cybulsky M.I. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis: Fuster V., Ross R., Topol E.J. eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 511–538.
39. de Winther M.P.J., Kanters E., Kraal G., Hofker M.H. Nuclear factor κ B signaling in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 904–914.
40. Peng H.B., Libby P., Liao J.K. Induction and stabilization of I κ B α by nitric oxide mediates inhibition of NF- κ B. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 14214–19.
41. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1066–71.
42. Napoli C., de Nigris F., Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J. Cell. Biochem.* 2001; 82: 674–682.
43. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062–66.
44. Singh U., Jialal J. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006; 13: 129–142.
45. Morel D.W., Hessler J.R., Chisholm G.M. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J. Lipid. Res.* 1983; 24: 1070–76.
46. Quinn M.T., Parthasarathy S., Fong L.G., Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 2995–98.
47. Leonard E.J., Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol. Today* 1990; 11: 97–101.
48. Rajavashisth T.B., Andalibi A., Territo M.C. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 254–257.
49. Smith J.D., Trogan E., Ginsberg M. *et al.* Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 8264–68.
50. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K., Yan Z.Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002; 105: 1158–61.
51. Peiser L., Mukhopadhyay S., Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14: 123–128.
52. Miller Y.I., Chang M.K., Binder C.J. *et al.* Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003; 14: 437–445.
53. Bjorkbacka H., Kunjathoor V.V., Moore K.J. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat. Med.* 2004; 10: 416–421.
54. Janeway C.A. Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 197–216.
55. Weber Ch., Schober A., Zerneck A. Chemokines. Key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1997–2008.
56. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ. Res.* 1999; 85: e17–e24.
57. Pinderski L.J., Fischbein M.P., Subbanagounder G. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ. Res.* 2002; 90: 1064–71.
58. Caligiuri G., Rudling M., Ollivier V. Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice. *Mol. Med.* 2003; 9: 10–17.
59. Robertson A.K.L., Rudling M., Zhou X. *et al.* Disruption of TGF- β signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1342–50.
60. Reape T.J., Groot P.H. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147: 213–225.
61. Reape T.J., Rayner K., Manning C.D. *et al.* Expression and cellular localization of the CC chemokines PARC and ELC in human atherosclerotic plaques. *Amer. J. Pathol.* 1999; 154: 365–374.
62. Haque N., Zhang X., French D. *et al.* CC chemokine I-309 is the principal monocyte chemoattractant induced by apolipoprotein(a) in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 786–792.
63. Haley K.J., Lilly C.M., Yang J.H. *et al.* Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation* 2000; 102: 2185–89.
64. Damas J.K., Smith C., Oie E. *et al.* Enhanced expression of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 in clinical and experimental atherosclerosis: possible atherogenic role in plaque destabilization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 614–620.

65. Boisvert W.A., Curtiss L.K., Terkeltaub R.A. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol. Res.* 2000; 21: 129–137.
66. Greaves D.R., Hakkinen T., Lucas A.D. et al. Linked chromosome 16q13 chemokines, macrophage-derived chemokine, fractalkine, and thymus- and activation-regulated chemokine, are expressed in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 923–929.
67. Lesnik P., Haskell C.A., Charo I.F. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 333–340.
68. Lucas A.D., Bursill C., Guzik T.J. et al. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques express the fractalkine receptor CX3CR1 and undergo chemotaxis to the CX3C chemokine fractalkine (CX3CL1). *Circulation* 2003; 108: 2498–2504.
69. Wuttge D.M., Zhou X., Sheikine Y. et al. CXCL16/SR-PSOX is an interferon-regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 750–755.
70. Jones C.B., Sane D.C., Herrington D.M. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 812–823.
71. Liu J., Sukhova G.K., Sun J.S. et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1359–66.
72. Perlstein T.S., Lee R.T. Smoking, metalloproteinases, and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 250–256.
73. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003; 92: 827–839.
74. Chase A.J., Newby A.C. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. *J. Vasc. Res.* 2003; 40: 329–343.
75. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodelling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ. Res.* 2002; 90: 251–262.
76. Libby P., Lee R.T. Matrix matters. *Circulation* 2000; 102: 1874–1876.
77. Herren B., Raines E.W., Ross R. Expression of a disintegrin-like protein in cultured human vascular cells and in vivo. *FASEB J.* 1997; 11: 173–180.
78. Sata M., Saiura A., Kunisato A. et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat. Med.* 2002; 8: 403–409.
79. Hillebrands J.-L., Klatter F.A., Rozing J. Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant arteriosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 380–387.
80. Schober A., Knarren S., Lietz M. et al. Crucial role of stromal cell-derived factor-1 in neointima formation after vascular injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003; 108: 2491–97.
81. Chamley-Campbell J.H., Nestel P., Campbell G.R. Smooth muscle metabolic reactivity in atherogenesis: LDL metabolism and response to serum mitogens differ according to phenotype: Factors in formation and regression of the atherosclerotic plaque. *N. Y.*, 1982: 115–123.
82. Staubesand J. Mediadyplasie und Arteriosclerose. *Therapiewoche* 1982; 32, 7: 851–858, 861–862, 864, 867–868, 870, 875–877.
83. Gotlieb A.I. Endothelial and smooth muscle cell migration in the repair of the injured vessel wall. *Surv. Synth. Path. Res.* 1983; 1: 5–22.
84. Stemme S., Faber B., Holm J. et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 3893–97.
85. de Boer O.J., van der Wal A.C., Houtkamp M.A. et al. Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to Chlamydia pneumoniae. *Cardiovasc. Res.* 2000; 48: 402–408.
86. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1547–59.
87. Szabo S.J., Sullivan B.M., Peng S.L., Glimcher L.H. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 713–758.
88. Laurat E., Poirier B., Tupin E., et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001; 104: 197–202.
89. Elhage R., Jawien J., Rudling M. et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 234–240.
90. Buono C., Binder C.J., Stavrakis G. et al. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 1596–601.
91. Binder C.J., Hartvigsen K., Chang M.K. et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 427–437.
92. Shimizu K., Shichiri M., Libby P. et al. Th2-predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 300–308.
93. Natarajan R., Nadler J.L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1542–48.
94. Badimon J.J., Meyer B., Feigen L.P. et al. Thrombosis triggered by severe arterial lesions is inhibited by oral administration of a glycoprotein IIb/IIIa antagonist. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 568–574.
95. Быць Ю.В., Пушак В.П., Атаман А.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки. Киев–Черновцы: Прут, 1999. 330 с.

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ*Н.А. Клименко, Ю.А. Атаман*

Проанализированы состояние развития атеросклероза как воспалительного процесса, современные взгляды на роль разных типов клеток (эндотелиоцитов, моноцитов/макрофагов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов, тромбоцитов) и химических соединений (липопротеидов низкой плотности, цитокинов, хемокинов, факторов роста, металлопротеиназ) в атерогенезе. Рассмотрен вопрос о роли расстройств энергообеспечения клеток в патогенезе воспаления вообще и атеросклеротического процесса в частности.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, разные типы клеток.

ATHEROSCLEROSIS AS CHRONIC INFLAMMATION*М.О. Klimenko, Yu.O. Ataman*

The state of development of the inflammatory theory of atherosclerosis, modern sights at a role of different types of cells (endothelial cells, monocytes /macrophages, smooth muscle cells, lymphocytes, platelets) and chemical compounds (low-density lipoprotein, cytokines, chemokines, growth factors, metalloproteinases) in atherogenesis are analysed. It is brought attention to the question on a role of disturbances of energy supply of cells in pathogenesis of inflammation in general and atherosclerotic process in particular.

Key words: atherosclerosis, inflammation, different types of cells.

Поступила 17.09.07

МЕЛАТОНИН. ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ

*И.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач,
И.П. Москаленко, Е.В. Кузьменко*

*ГУ «Институт медицинской радиологии и м. С.П. Григорьева АМН Украины»,
г. Харьков*

Представлены данные о влиянии мелатонина на специфическое и неспецифическое звенья иммунитета, на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками. Обсуждаются механизмы иммуномодулирующего действия мелатонина, включающие прямое действие гормона на рецепторный аппарат клеток-мишеней, а также антиоксидантные и антиапоптозные эффекты мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, иммунная система, Т- и В-лимфоциты, цитокины.

Начало детальному анализу иммуотропных свойств мелатонина было положено в 1980-х годах работами группы швейцарских исследователей. В этих исследованиях анализировалась способность гормона противостоять иммунодепрессии, сопровождающей острый стресс, лекарственную терапию, вирусные заболевания или старение. К настоящему времени изучен широкий спектр иммуномодулирующих эффектов мелатонина, обсуждению которых посвящен данный обзор.

Мелатонин и врожденный иммунитет

Участие мелатонина в регуляции врожденного иммунитета отражено в ряде исследований. Maestroni et al. [1] установлено, что мелатонин индуцирует продукцию клеточных предшественников гранулоцитов и макрофагов (GM-CFU) и оказывает общее стимулирующее влияние на гемопоэз. Гематопоэтический эффект гормона включает повышение продукции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора макрофагами стромы костного мозга в ответ на индукцию опиоидами, продуцируемыми Т-хелперными (Тх) клетками под влиянием мелатонина.

Имеются данные о регуляции мелатонином количества клеток, опосредующих неспецифический иммунитет. В работе Currier et al. [2] сообщается об увеличении числа моноцитов и НК-клеток в костном мозге и селезенке молодых мышей при 1- и 2-недельном получении экзогенного мелатонина с питьевой водой. Rai et al. [3] выявили, что лейкоциты костного мозга и периферической крови восстанавливаются при применении мелатонина у пинеалэктомированных белок.

Сообщается также о потенцирующем влиянии мелатонина на функциональную активность нейтрофилов и макрофагов. В работах, выполненных на гетерофилах птиц (специфической популяции фагоцитирую-

щих клеток) показано, что как *in vitro*, так и *in vivo* мелатонин оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность. Инкубация гетерофилов птиц с физиологическими и фармакологическими концентрациями мелатонина увеличивала фагоцитоз инертных частиц латекса, а также поглощение и деструкцию живой культуры *Candida albicans*. Увеличение активности гетерофилов сопровождалось снижением уровня супероксиданиона, что указывает на сопряженность индукции более эффективного фагоцитоза с проявлением антиоксидантных свойств гормона [4]. Установлено также, что мелатонин *in vitro* в физиологической концентрации (10^{-7} М) повышал фагоцитарную активность макрофагов семенников контрольных животных, не влияя на этот показатель у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом. Отсутствие влияния гормона на активность макрофагов отмечено также у стрессированных мышей [5].

В работе Silva et al. [6], напротив, выявлено ингибирование бактерицидной активности нейтрофилов в отношении *Staphylococcus aureus* в присутствии мелатонина. Эффект сопровождался снижением содержания гипохлорной кислоты, а при увеличении концентрации мелатонина до 0,05 мМ ее продукция почти полностью подавлялась.

Активность НК-клеток, направленная против неопластических и вирус-инфицированных клеток, также находится под контролем гормона пинеальной железы. Введение мелатонина пинеалэктомированным мышам С57BL/6 восстанавливало продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) и активность НК-клеток [7]. Повышение активности НК-клеток отмечали у старых крыс, получавших мелатонин с питьевой водой (15 мкг/мл) в течение 2 месяцев [8]. Повышение активности НК-клеток при действии мелатонина от-

мечено также у человека. Вместе с тем имеются сведения об ингибирующем влиянии мелатонина на активность НК-клеток [7]. Возможно, усиление цитотоксической активности может быть следствием непрямого влияния мелатонина на рецептор-опосредованную продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками. Цитокины ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИФ- γ рассматриваются в качестве медиаторов, предположительно опосредующих мелатонин-индуцированное увеличение числа НК-клеток [2].

Мелатонин и Т-лимфоциты

Важным органом-мишенью мелатонина является центральный орган созревания Т-клеток – тимус. Ранее сообщалось об ускоренной инволюции тимуса у молодых пинеалэктомированных животных. У мышей, находившихся при константном освещении или получавших β -блокаторы, констатировали снижение клеточности тимуса и селезенки, которая восстанавливалась введением мелатонина в вечернее время [7, 9]. Введение экзогенного гормона старым животным предотвращало развитие инволютивных изменений тимуса. По данным Tian et al. [8], при 60-дневном употреблении старыми крысами питьевой воды, содержащей мелатонин (15 мкг/мл), происходит заметное увеличение веса тимуса, общего числа тимоцитов и процента тимоцитов в фазах G2+S. Общее число тимоцитов после введения мелатонина возрастало от $7,3 \cdot 10^7$ до $9,1 \cdot 10^7$. Протекторный эффект мелатонина на клетки-предшественники Т-лимфоцитов связывают с антиапоптозным действием гормона, реализуемым, как полагают, на всех стадиях развития этих клеток. Обсуждаются также механизмы, посредством которых мелатонин противодействует глюкокортикоид-индуцированному апоптозу тимоцитов. В частности, приводятся данные о мелатонин-индуцированном снижении уровня мРНК рецепторов глюкокортикоидов в тимусе [10]. Установлена также способность мелатонина ингибировать освобождение цитохрома С из митохондрий и предотвращать дексаметазонзависимое увеличение уровня мРНК проапоптозного белка Вах в тимоцитах мышей [11]. Presman et al. [12] выявили новый механизм антагонистического действия мелатонина на опосредованные рецепторами глюкокортикоидов эффекты. Авторы показали, что в тимоцитах мышей гормон нарушает стероидзависимую ядерную транслокацию рецептора глюкокортикоидов и блокирует диссоциацию белка теплового шока 90-kDa (hsp 90), что не позволяет рецептору связываться с ДНК и осуществлять регуляцию транскрипции. Мнение о важном месте ме-

латонина в регуляции функциональной активности тимуса поддерживается данными о синтезе мелатонина в этом органе. Экспрессия в тимусе мРНК, кодирующих N-ацетилтрансферазу и гидроксиндол-O-метилтрансферазу, являющихся ключевыми ферментами синтеза мелатонина, а также высокие уровни мелатонина в тимоцитах крыс, культивированных в течение 24 часов, дали Navanjo основание предполагать, что тимусу человека и крыс присуща мелатонинсинтетическая активность [13]. Lardone et al. [14] обращают внимание на то, что у экспериментальных мышей тимус и селезенка, характеризующиеся более высоким уровнем мелатонина по сравнению с печенью, имеют более низкий, чем в печени, уровень оксидативных поврежденных белков и липидов. Анализ распределения в тимусе мелатонина показал, что он содержится в предшественниках Т-лимфоцитов ($CD4^+CD8^-$), зрелых медуллярных клеток ($CD4^+CD8^-$) и отсутствует в незрелых кортикальных клетках ($CD4^+CD8^+$) и тимических эпителиальных клетках [15]. Мелатонин увеличивает также продукцию тимических пептидов, таких как тимозин α_1 и тимулин, и контролирует их ночное увеличение в сыворотке крыс и человека [16].

В исследованиях, посвященных непосредственному влиянию мелатонина на лимфоцитарные клетки, сообщается, что введение мелатонина *in vivo* увеличивало митогенный ответ спленоцитов мыши на Т-клеточный митоген конкавалин А (Кон А) и усиливало пролиферацию лимфоцитов у крыс-опухоленосителей. Экзогенный мелатонин противодействовал супрессии пролиферативного ответа лимфоцитов селезенки крыс при травме, тимоцитов крыс при адьювантном артрите и мононуклеарных клеток человека при действии катехоламинов и химиопрепаратов [7, 17]. Увеличение пролиферации лимфоцитов селезенки и тимуса отмечали у старых крыс, получавших мелатонин с питьевой водой в течение трех месяцев (доза 250–300 мг в день) [9, 18]. Установлено также, что мелатонин увеличивает презентацию антигена макрофагами селезенки Т-клеткам с сопутствующим увеличением МНС класса II и стимулирует пролиферацию лимфоцитов. На изолированных лимфоцитах человека показано, что мелатонин в дозе 1 нМ увеличивал долю клеток, несущих ИЛ-2-рецепторы в присутствии фитогемагглютинаина (ФГА). В этой же концентрации мелатонин значительно увеличивал долю клеток, несущих Т-цитотоксические рецепторы [7]. Мелатонин *in vitro* в физиологических концентрациях увеличивал пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови человека, что,

по мнению авторов [19], связано со снижением продукции клетками ингибиторного цитокина ИЛ-10.

Вместе с тем в ряде исследований, выполненных как *in vivo*, так и *in vitro*, не удалось обнаружить стимулирующего влияния мелатонина на пролиферацию лимфоидных клеток у человека и экспериментальных животных. Guerrero et al. [7] в качестве возможных причин отличий результатов, полученных *in vitro*, рассматривает следующие: 1) отсутствие в культуральной среде факторов, потенциально опосредующих действие мелатонина; 2) маскировка эффекта экзогенного мелатонина эндогенным, продуцируемым иммунными клетками; 3) исследование эффекта мелатонина на полностью активированных митогенами клетках, что не позволяет достигнуть дальнейшей активации иммунных клеток.

Мелатонин и В-лимфоциты

К настоящему времени выполнено незначительное число исследований, посвященных влиянию мелатонина на гуморальный иммунитет и В-клетки, являющиеся его функциональными элементами.

При исследовании влияния мелатонина на гуморальный ответ у экспериментальных животных стимулирующий эффект гормона продемонстрирован, главным образом, у иммуносупрессированных животных. Так, инъекции мелатонина в вечернее время полностью предотвращали супрессию гуморального ответа у мышей, получавших пропранолол или кортикостерон [7]. Увеличение продукции иммуноглобулинов при действии гормона отмечали у старых антиген-сенсibilизированных мышей и крыс [20]. Эффект мелатонина на гуморальный иммунитет у животных с нескомпрометированной иммунной системой менее ясен. Moore et al. [21] отмечали увеличение гуморального ответа у птиц, получавших мелатонин с питьевой водой (50 мкг/мл) *ad libitum*. Сообщается также об отсутствии влияния мелатонина на гуморальный иммунитет у мышей и хомячков [7].

При оценке влияния мелатонина на В-клеточный гомеостаз и В-клеточную выживаемость в костном мозге Q. Yu et al. [22] отметили ингибирование экзогенным мелатонином апоптоза клеток-предшественников В-лимфоцитов. Это свидетельствует о способности мелатонина содействовать выживанию зрелых В-клеток, функциональных элементов гуморального иммунитета. Однако, несмотря на очевидность того, что мелатонин может увеличивать продукцию В-лимфоцитов (потенциально усиливая гуморальный иммунитет), существуют опасения, что такая избыточная продукция может позволить генетически aberrантным клеткам избежать

процесса нормальной элиминации, обеспечить их выход в циркуляцию и привести к развитию истинной В-клеточной лимфомы.

При исследовании влияния мелатонина на активность В-лимфоцитов Lopez-Gonzalez et al. [23] выявляли способность мелатонина стимулировать базальную и ФГА-индуцированную пролиферацию В-лимфоцитов в культуре клеток миндалин детей, подвергнутых тонзилэктомии. По данным авторов, этот эффект был специфичен в отношении В-клеток и не распространялся на Т-лимфоциты и НК-клетки. Пролиферация периферических В-лимфоцитов у цыплят, которым вводили высокие дозы мелатонина (40 мг/кг массы тела в течение 7 дней), была существенно выше, чем в контроле (после введения физиологического раствора). Вместе с тем при хроническом (в течение 8–10 недель) введении мелатонина сирийским хомячкам продемонстрировано ингибирующее влияние мелатонина на митоген-стимулированную пролиферацию В-лимфоцитов селезенки, реализующееся на фоне увеличения лимфо-пролиферативного ответа Т-клеток [7]. Полагают, что хроническое введение мелатонина может приводить к сдвигу баланса клеточной и гуморальной реактивности у данных животных.

Приводятся факты повышения эффективности вакцинации у мышей и овец, получавших мелатонин, что отражает потенциал мелатонина в качестве индуктора Т-хелперного ответа 2-го типа в условиях *in vivo* [24].

Мелатонин и продукция цитокинов

Одним из важных аспектов иммуномодулирующего действия мелатонина является регуляция продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками. Мелатонин, по данным Colombo et al. [25], вызывал увеличение продукции интерферона- γ (ИФ- γ) спленоцитами мыши. При этом клетки, изолированные в ночное время, обладали гораздо большей чувствительностью к стимулирующему влиянию мелатонина. В мононуклеарных клетках периферической крови мелатонин стимулировал продукцию ИЛ-2, ИФ- γ и ИЛ-6, но не влиял на продукцию ИЛ-4. Активация мелатонином моноцитов человека приводила к повышению продукции ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 [26]. Установлено также, что ночной пик мелатонина связан с повышением отношения ИФ- γ /ИЛ-10, то есть ритм мелатонина коррелирует с ритмичностью отношения Тх1/Тх2 [27].

По данным Carrillo-Vico et al. [28], освобождение ИЛ-2 лимфоцитами человека связано с мелатонином, синтезируемым и секретуемым в больших количествах этими клетками. Ингибирование синтеза мелато-

нина в лимфоцитах приводит к снижению продукции ИЛ-2, а также экспрессии рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2-Р).

Способность мелатонина увеличивать продукцию провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-12) моноцитами и макрофагами, наряду со связью мелатонина с ИЛ-2-ИЛ-2-Р-механизмом, дает основание полагать, что наиболее важной его ролью в регуляции Т-клеточного иммунитета является контроль Тх1-клеточного ответа.

Liu et al. [29] показано повышение экспрессии генов трансформирующего фактора роста- β , макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и стволового клеточного фактора (СКФ) в клетках перитонеального экссудата, а также экспрессии генов ИЛ-1 β , М-КСФ, ФНО- α , ИФ- γ и СКФ в спленоцитах мышей С57 при внутрибрюшинном введении мелатонина в дозе 5 мг/кг в течение 10 дней.

Наряду с освобождением провоспалительных цитокинов Т-хелперными клетками 1-го типа, мелатонин в определенных ситуациях может также активировать противовоспалительные Тх2-подобные иммунные ответы. Имеются данные о повышении в присутствии мелатонина продукции ИЛ-4 и снижении секреции ИЛ-2 и ИФ- γ овалбумин-специфическими Т-клетками. Показано также увеличение продукции ИЛ-10 у антиген-примированных мышей, получавших мелатонин в течение 5 дней [30].

Рецепторы мелатонина в иммунной системе

Мелатонин характеризуется многочисленными физиологическими действиями, влияя на мембранные или ядерные рецепторы, хотя многие его эффекты являются рецепторнезависимыми. Специфические сайты связывания мелатонина описаны для различных иммунных тканей многих видов птиц и млекопитающих, включая человека. Характеристика связывающих сайтов мелатонина в лимфоидных клетках представлена в работе [7]. Анализ экспрессии различных субтипов рецепторов мелатонина (мембранных, сопряженных с G-белками, рецепторов MT1 и MT2, а также ядерных рецепторов, принадлежащих к семейству RZR/ROR) иммунокомпетентными клетками приводится лишь в небольшом количестве исследований.

Pozo et al. [31] исследована экспрессия генов мембранных рецепторов мелатонина MT1 и ядерных рецепторов этого гормона – ретиноидного Z-рецептора α (RZR α), а также мРНК изоформ рецептора ROR α (ROR α 1, ROR α 2 и ROR α 3) в моноцитах (CD14⁺), В-лимфоцитах (CD19⁺), Т-хелперных лим-

фоцитах (CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитах (CD8⁺) и натуральных киллерах (NK, CD56⁺) периферической крови человека. Все исследованные субпопуляции клеток экспрессировали RZR α - и ROR α -2-рецепторы, а в CD8⁺-клетках обнаружена экспрессия генов как ROR α 1-, так и ROR α 2-рецепторов. В исследованных популяциях клеток не обнаружено мРНК ROR α 3-рецепторов. Более слабый сигнал (особенно в CD19⁺-клетках) обнаружен в субпопуляциях клеток для гена рецепторов MT1. Этими же авторами показана экспрессия субтипа плазматических рецепторов мелатонина MT1 в CD4⁺-, CD8⁺- и В-лимфоцитах селезенки и тимуса крыс. Исследованные клетки не экспрессировали MT2-рецепторы. В работе Carrillo-Vico et al. [32] установлено, что клетки тимуса и селезенки мышей экспрессируют мембранные рецепторы MT1 и ядерные рецепторы ROR α , тогда как экспрессия MT2-рецепторов мелатонина обнаружена только в клетках тимуса.

Механизмы иммуномодулирующего действия мелатонина

Изучение механизмов иммуномодулирующего действия мелатонина тесно связано с выяснением специфических функций рецепторов мелатонина в иммунокомпетентных клетках.

В исследованиях Drazen et Nelson [33] показано вовлечение мембранных рецепторов субтипа MT2 в усиление мелатонином клеточно-опосредованного и гуморального ответа у мышей.

Производство цитокинов клетками лимфоцитарного и моноцитарного ряда человека, как полагают, опосредуется активацией ядерных рецепторов мелатонина и мембранных рецепторов субтипа MT1. Garcia-Maurino et al. [34] обнаружили, что стимулирующий эффект мелатонина на продукцию ИЛ-2 и ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови имитировался агонистом ядерных рецепторов мелатонина CGP52608, тогда как при действии агониста мембранных рецепторов MT1S 20098 увеличения продукции какого-либо из цитокинов не наблюдалось. Подобные результаты получены этими же авторами при использовании клеток лимфоцитарной (Jurkat) и моноцитарной (U9370) линий. Агонист CGP52608 активировал продукцию ИЛ-2 и ИЛ-6 как клетками Jurkat, так и U9370, чего не отмечалось при действии мембранного агониста. В клетках Jurkat экспрессируются три члена семейства ядерных рецепторов мелатонина (RZR α , ROR α 1 and ROR α 2) и мембранные рецепторы MT1. В этих клетках мелатонин сохранял способность активировать продукцию ИЛ-2 при ингибировании форболмириостат-

ацетатом экспрессии мембранных рецепторов MT1. В клетках U937 мелатонин стимулировал продукцию ИЛ-6 только при экспрессии клетками ядерных рецепторов мелатонина вне зависимости от того, экспрессировались ли этими клетками мембранные рецепторы MT1 или нет. Приведенные результаты указывают на существенную роль ядерных рецепторов мелатонина в регуляции продукции цитокинов.

Carrillo-Vico et al. [28] на лимфоцитах человека показана способность мелатонина противостоять ингибирующему влиянию простагландина E2 на продукцию ИЛ-2 и цАМФ. Этот эффект, по данным авторов, опосредовался MT1-рецепторами клеток.

Drazen et al. [35] считают, что блокада мембранных рецепторов мелатонина лизиндом существенно снижает способность мелатонина стимулировать пролиферацию лимфоцитов селезенки.

Markowska et al. [36] показали, что мелатонин стимулирует базальную и ингибирует ФГА-индуцированную пролиферацию спленоцитов в краткосрочной культуре спленоцитов цыплят. Авторы выяснили роль субтипов рецепторов мелатонина MT2 (Mel 1b) и Mel 1c в отмеченных эффектах гормона. Установлено, что пролиферация опосредуется Mel 1c-рецепторами и связана с изменением концентрации вторичных мессенджеров – снижением цАМФ и увеличением инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ3). Напротив, в митоген-активированных спленоцитах ингибирование пролиферации опосредуется MT2-рецепторами и связано с аккумуляцией цАМФ, а также со снижением ИФ3. Таким образом, эффекты мелатонина на спленоциты цыпленка *in vitro* зависят от степени клеточной стимуляции, трансформируемой различными субтипами мембранных рецепторов. Rahman et al. [37] на *in vitro* инфицированных клетках показали, что ингибирующий эффект мелатонина в отношении трех видов хламидий (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia felis*) также реализуется с участием G-протеинсопряженных рецепторов мелатонина, поскольку ингибирующее действие гормона нейтрализовалось коклюшным токсином, ингибитором G-белков.

Изложенное позволяет надеяться, что выяснение связи между каждым типом рецепторов мелатонина и специфическим функциональным ответом в таргетных клетках откроет перспективы более целенаправленного применения мелатонина, а также послужит основанием для разработки новых иммунотерапевтических подходов.

Одним из свойств мелатонина является антагонизм по отношению к гипоталамо-ги-

пофизарно-надпочечниковой системе. Установлено, что мелатонин способен предотвращать стресс и глюкокортикоид-индуцированную иммуносупрессию. В основе данного эффекта мелатонина может лежать как ингибирующее действие мелатонина на продукцию и выброс глюкокортикоидов надпочечниками, так и образование в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг фактора. Исследования влияния мелатонина на действие глюкокортикоидов непосредственно на клетки иммунной системы привели к противоречивым результатам. Rogers et al. [38] сообщили об усилении мелатонином ингибирующего влияния дексаметазона на пролиферацию мононуклеаров периферической крови. Ширинский и др. [39], напротив, показали, что физиологические концентрации мелатонина (10^{-11} М) частично ослабляют вызванное кортизолом снижение Кон-А-индуцированной пролиферации мононуклеаров периферической крови.

Во многих работах анализируется связь иммуномодулирующих эффектов мелатонина с опиоидами, синтезируемыми иммунными клетками при действии гормона. Maestroni et al. [1] показали, что регулирующее влияние мелатонина на гемопоэз опосредуется k-опиоидными рецепторами стромальных макрофагов костного мозга. Этими же авторами описана стимуляция мелатонином освождения активированными CD4⁺-лимфоцитами опиоидных пептидов, перекрестно реагирующих с антисывороткой к β-эндорфину и метэнкефалину. Указанная антисыворотка, введенная преднизолон-инъектированным мышам мешала нормальному восстановлению клеточности тимуса и препятствовала развитию гуморального ответа на T-зависимые антигены. Moore et al. [40] также сообщили, что усиление клеточного и гуморального иммунитета у птиц осуществлялось с вовлечением опиатэргического механизма.

Есть сведения, что введение крысам мелатонина в позднее вечернее время стимулирует экспрессию третьего экзона гена проопиомеланокортина в лимфатических узлах и костном мозге. Проопиомеланокортин является предшественником α-, β- и γ-эндорфинов и аденокортикотропина – молекул, вовлеченных в нейроиммунные связи [7].

Wei et al. [41] приводят данные о существенном увеличении уровня метэнкефалина в лимфоцитах 2- и 11-месячных мышей под влиянием мелатонина. В исследовании отмечено, что эффект мелатонина на продукцию опиоидов блокировался нифедипином, Ca²⁺-антагонистом, что предполагает вовлечение в указанные процессы Ca²⁺-каналов L-типа.

Иммуностимулирующая роль мелатонина в определенной мере может быть обуслов-

лена его влиянием на поддержание внутриклеточного пула глутатиона. Возможно, что Тх1-ответы трансформируются в Тх2-ответы при истощении внутриклеточного глутатиона, восстановленная форма которого является наиболее важным регуляторным антиоксидантом в клетках. По данным Murata et al. [42], высокие уровни окисленного глутатиона в макрофагах выявляются при дифференцировке Т-хелперных клеток по Тх2-типу. Таким образом, иммунная активность может иметь Тх1- или Тх2-характеристики в зависимости от антиоксидантного статуса клеток.

Исследование механизмов противовоспалительного действия мелатонина показало, что наряду с непосредственной утилизацией свободных радикалов и активных форм кислорода и азота, вызывающих повреждения макромолекул при воспалении, мелатонин также способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления в фагоцитирующих клетках, играющих центральную роль в развитии воспалительной реакции.

Показано, что в липополисахарид-активированных макрофагах RAW 264.7 мелатонин и его окисленный продукт N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин (АФМК) предотвращал активацию циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы и снижал концентрацию продуктов ферментов – ПГЕ-2 и оксида азота [43]. Сообщается о мелатонин-индуцированном снижении ФНО в активированных клетках моноцитарных линий [44].

Silva et al. в недавнем исследовании [45] обнаружили, что как мелатонин, так и АФМК эффективно действуют на нейтрофилы. Оба соединения ингибируют освобождение ИЛ-8 и ФНО- α нейтрофилами. При этом АФМК проявляет более высокую ингибирующую активность.

Литература

1. *Maestroni G.J.M., Zammaretti F., Pedrinis E.* Hematopoietic effect of melatonin involvement of type 1k-opioid receptor of bone marrow macrophages and interleukin-1. *J. Pineal. Res.* 1999; 27: 145–153.
2. *Currier N.L., Sun L.Z., Miller S.C.* Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity. *J. Neuroimmunol.* 2000; 104, 2: 101–108.
3. *Rai S., Haldar C.* Pineal control of immune status and hematological changes in blood and bone marrow of male squirrels (*Funambulus pennanti*) during their reproductively active phase. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* 2003; 136, 4: 319–328.
4. *Terron M.P., Cubero J., Barriga C. et al.* Phagocytosis of *Candida albicans* and superoxide anion levels in ring dove (*Streptopelia risoria*) heterophils: effect of melatonin. *J. Neuroendocrinol.* 2003; 15, 12: 1111–15.
5. *Barriga C., Martin M.I., Ortega E., Rodriguez A.B.* Physiological concentrations of melatonin and corticosterone in stress and their relationship with phagocytic activity. *J. Neuroendocrinol.* 2002; 14, 9: 691–695.
6. *Silva S.O., Carvalho S.R., Ximenes V.F. et al.* Melatonin and its kynurenin-like oxidation products affect the microbicidal activity of neutrophils. *Microbes Infect.* 2006; 8, 2: 420–425.
7. *Guerrero J.M., Reiter R.J.* Melatonin-immune system relationships. *Current topics in Medicinal Chemistry* 2002; 2: 167–179.
8. *Tian Y.M., Zhang G.Y., Dai Y.R.* Melatonin rejuvenates degenerated thymus and redresses peripheral immune functions in aged mice. *Immunol. Lett.* 2003; 88, 2: 101–104.

Изучение механизмов ингибирующего влияния мелатонина на продукцию провоспалительных цитокинов и активности циклооксигеназы-2 и NO-синтазы показало, что эффект мелатонина связан со способностью гормона ингибировать NF- κ B-зависимую индукцию этих соединений [46].

Снижению повреждения тканей при воспалении может способствовать также снижение трансэндотелиальной миграции клеток, обусловленное ингибированием мелатонином продукции молекул адгезии, индуцирующих адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [47].

У инфицированных вирусом лошадиного энцефаломиелита мышей выявлен специфический механизм протекторного действия мелатонина [48]. У инфицированных мышей мелатонин отодвигал начало заболевания, день наступления смерти и снижал смертность. Протекторный эффект был связан с увеличением продукции ИЛ-1 β , поскольку 100 % инфицированных, получавших мелатонин мышей погибало при блокаде цитокина антителами к ИЛ-1 β . Антитела к ФНО- α и ИФ- γ , продукция которых повышалась у инфицированных мышей, не влияли на защитное действие гормона.

Несмотря на то, что потенциал мелатонина продемонстрирован при вирусных и бактериальных инфекциях, остром стрессе, воспалительных заболеваниях, злокачественных опухолях, иммунодефиците, связанном со старением, сфера его применения в клинической практике весьма ограничена. Более глубокое изучение механизмов действия мелатонина позволит определить его место в патогенезе заболеваний, связанных с иммунопатологическими изменениями, а также расширит возможности его клинического применения.

9. Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Вербицкая Л.В. и др. Суточная динамика клеточного состава тимуса и лимфатических узлов мышцей в норме, при постоянном освещении и при введении мелатонина. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005; 140, 2: 213–216.
10. Sainz R.M., Mayo J.C., Reiter R.J. et al. Melatonin regulates glucocorticoid receptor: an answer to its antiapoptotic action in thymus. FASEB J. 1999; 13, 12: 1547–56.
11. Hoijman E., Rocha V.L., Keller S.M.I. et al. Involvement of Bax protein in the prevention of glucocorticoid-induced thymocytes apoptosis by melatonin. Endocrinol. 2004; 145, 1: 418–425.
12. Presman D.M., Hoijman E., Ceballos N.R. et al. Melatonin inhibits glucocorticoid receptor nuclear translocation in mouse thymocytes. Endocrinol. 2006; 147, 11: 5452–59.
13. Navanjo M.C., Guerrero J.M., Rubio A. et al. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats. Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS) 2007; 64, 6: 781–790.
14. Lardone P.J., Alvarez-Garcia O., Carrillo-Vico A. et al. Inverse correlation between endogenous melatonin levels and oxidative damage in some tissues of SAM P8 mice. J. Pineal Res. 2006; 40, 2: 153–157.
15. Kvetnoy I.M., Polyakova V.O., Trofimov A.V. et al. Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans: immunocytochemical correlations. Neuro Endocrinol. Lett. 2003; 24, 3–4: 263–268.
16. Molinero P., Soutto M., Benot S. et al. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin alpha1 and thymulin concentrations: observations in rats and humans. J. Neuroimmunol. 2000; 103, 2: 180–188.
17. Huang Y.S., Jiang J.W., Cao X.D., Wu G.C. Melatonin enhances lymphocyte proliferation and decreases the release of pituitary pro-opiomelanocortin-derived peptides in surgically traumatized rats. Neurosci. Lett. 2003; 343, 2: 109–112.
18. El-Sokkary G.H., Reiter R.J., Abdel-Ghaffar S.Kh. Melatonin supplementation restores cellular proliferation and DNA synthesis in the splenic and thymic lymphocytes of old rats. Neuro Endocrinol. Lett. 2003; 24, 3–4: 215–223.
19. Kuhlwein E., Irwin M. Melatonin modulation of lymphocyte proliferation and Th1/Th2 cytokine expression. J. Neuroimmunol. 2001; 117, 1–2: 51–57.
20. Akbulut K.G., Gonul B., Akbulut H. The effects of melatonin on humoral immune responses of young and aged rats. Immunol. Invest. 2001; 30, 1: 17–20.
21. Moore C.B., Siopes T.D. Melatonin can produce immunoenhancement in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) without prior immunosuppression. Gen. Comp. Endocrinol. 2002; 129, 2: 122–126.
22. Yu Q., Miller S.C., Osmond D.G. Melatonin inhibits apoptosis during early B-cell development in mouse bone marrow. J. Pineal Res. 2000; 29, 2: 86–93.
23. Lopez-Gonzalez M.A., Guerrero J.M., Sanchez B., Delgado F. Melatonin restores and enhances the human type B tonsillar lymphocyte subset in recurrent acute tonsillitis. Neurosci. Lett. 1998; 247, 2–3: 131–134.
24. Regodon S., Martin-Palomino P., Fernandez-Montesinos R. et al. The use of melatonin as a vaccine agent. Vaccine 2005; 23, 46–47: 5321–27.
25. Colombo L.L., Chen G.J., Lopez M.C., Watson R.R. Melatonin induced increase in gamma-interferon production by murine splenocytes. Immunol. Lett. 1992; 33, 2: 123–126.
26. Lissoni P. The pineal gland as a central regulator of cytokine network. Neuro Endocrinol. Lett. 1999; 20, 6: 343–349.
27. Petrovsky N., Harrison L.C. Diurnal rhythmicity of human cytokine production: a dynamic disequilibrium in T helper cell type 1/T helper cell type 2 balance? J. Immunol. 1997; 158, 11: 5163–68.
28. Carrillo-Vico A., Calvo J.R., Abreu P. et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. FASEB J. 2004; 18, 3: 537–539.
29. Liu F., Ng T.B., Fung M.C. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. J. Neural. Transm. 2001; 108, 4: 397–405.
30. Raghavendra V., Singh V., Kulkarni S.K., Agrewala J.N. Melatonin enhances Th2 cell mediated immune responses: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists. Mol. Cell. Biochem. 2001; 221, 1–2: 57–62.
31. Pozo D., Garcia-Maurino S., Guerrero J.M., Calvo J.R. mRNA expression of nuclear receptor RZR/ROR-alpha, melatonin membrane receptor MT, and hydroxindole-O-methyltransferase in different populations of human immune cells. J. Pineal Res. 2004; 37, 1: 48–54.
32. Carrillo-Vico A., Garcia-Perganeda A., Naji L. et al. Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system. Cell Mol. Life Sci. 2003; 60, 10: 2272–78.
33. Drazen D.L., Nelson R.J. Melatonin receptor subtype MT2 (Mel 1b) and not mt1 (Mel 1a) is associated with melatonin-induced enhancement of cell-mediated and humoral immunity. Neuroendocrinology 2001; 74, 3: 178–184.
34. Garcia-Maurino S., Pozo D., Calvo J.R., Guerrero J.M. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. J. Pineal Res. 2000; 29, 3: 129–137.
35. Drazen D.L., Bilu D., Bilbo S.D., Nelson R.J. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist. Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001; 280, 5: R1476–82.
36. Markowska M., Mrozkowiak A., Pawlak J., Skwarlo-Sonta K. Intracellular second messengers involved in melatonin signal transduction in chicken splenocytes in vitro. J. Pineal Res. 2004; 37, 3: 207–212.

37. *Rahman M.A., Azuma Y., Fukunaga H. et al.* Serotonin and melatonin, neurohormones for homeostasis, as novel inhibitors of infections by the intracellular parasite chlamydia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56, 5: 861–868.
38. *Rogers N., van den Heuvel C., Dawson D.* Effect of melatonin and corticosteroid on in vitro cellular immune function in humans. *J. Pineal Res.* 1997; 22, 2: 75–80.
39. *Шуринский И.В., Шуринский В.С., Козлов В.А.* Влияние гормона эпифиза мелатонина на иммуносупрессию, вызванную глюкокортикоидами in vitro. *Эксперим. клин. фармакол.* 2005; 68, 1: 45–47.
40. *Moore C.B., Siopes T.D.* Melatonin enhances cellular and humoral immune responses in the Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) via an opiate-ergic mechanism. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2003; 131, 3: 258–263.
41. *Wei W., Shen Y.X., Dai M., Chen Q.* Effects and mechanisms of melatonin on immune responses in mice of different months. *Acta Pharmacol. Sin.* 2003; 24, 7: 719–723.
42. *Murata Y., Shimamura T., Hamuro J.* The polarization of T(h)1/T(h)2 balance is dependent on the intracellular thiol redox status of macrophages due to the distinctive cytokine production. *Int. Immunol.* 2002; 14, 2: 201–212.
43. *Mayo J.C., Sainz R.M., Tan D.X. et al.* Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J. Neuroimmunol.* 2005; 165, 1–2: 139–149.
44. *Perianayagam M.C., Oxenkrug G.F., Jaber B.L.* Immune-modulating effects of melatonin, N-acetylserotonin, and N-acetyldopamine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1053: 386–393.
45. *Silva S.O., Carvalho S.R., Ximenes V.F. et al.* Melatonin and its kynurenin-like oxidation products affect the microbicidal activity of neutrophils. *Microbes Infect.* 2006; 8, 2: 420–425.
46. *Deng W.G., Tang S.T., Tseng H.P., Wu K.K.* Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood* 2006; 108, 2: 518–524.
47. *Sasaki M., Jordan P., Joh T. et al.* Melatonin reduces TNF- α induced expression of MAdCAM-1 via inhibition of NF- κ B. *BMC Gastroenterol.* 2002; 2: 9.
48. *Bonilla E., Valero N., Chacin-Bonilla L., Medina-Leendertz S.* Melatonin and viral infections. *J. Pineal Res.* 2004; 36, 2: 73–79.

МЕЛАТОНИН. ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ

І.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Е. Прохач, І.П. Москаленко, О.В. Кузьменко

Наведені дані щодо впливу мелатоніну на специфічну та неспецифічну ланки імунітету, на продукцію цитокінів імункомпетентними клітинами. Обговорюються механізми імунomodulюючої дії мелатоніну, що включають пряму дію гормону на рецепторний апарат клітин-мішеней, а також антиоксидантні та антиапоптозні ефекти гормону.

Ключові слова: мелатонін, імунна система, T- і B-лімфоцити, цитокіни.

MELATONIN. IMMUNOMODULATORY EFFECTS

I.A. Gromakova, P.P. Sorochan, N.E. Prohach, I.P. Moskalenko, E.V. Kuzmenko

We review the data of melatonin action on specific and non-specific components of immune system, cytokine production by immunocompetent cells and mechanisms of melatonin immunomodulatory effects which include direct hormone action on target cell receptor apparatus as well as antioxidant and antiapoptotic hormone effects.

Key words: melatonin, immune system, T- and B-lymphocytes, cytokines.

Поступила 20.06.07

МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТИ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ В ТЕПЛОКРОВНОМУ ОРГАНІЗМІ

Л.М. Дереча, В.В. М'ясоєдов

Харківський державний медичний університет

Наведено сучасне бачення дослідниками функціонального значення макро- і мікроелементів в організмі людини та експериментальних тварин, зокрема калію, натрію, кальцію, магнію, цинку і міді. Показано, що дослідження вмісту елементів в організмі поповнюють і поглиблюють сучасні уявлення про їх роль в організмі, характер перерозподілу за дії різних чинників, що є основою для розробки нових засобів діагностики і лікування багатьох захворювань, викликаних як екологічними чинниками й особливостями професійної діяльності, так і різними порушеннями гомеостазу макро- і мікроелементів різноманітної етіології.

Ключові слова: макро- та мікроелементи, організм людини і експериментальних тварин, порушення гомеостазу.

Останнім часом доведено роль макро- і мікроелементів у процесах росту, диференціювання, репарації і регенерації, апоптозу, некрозу, виживання клітин, у патогенезі різних хронічних, запальних, дегенеративних і пухлинних захворювань. Макро- і мікроелементи, що тісно взаємозв'язані з ферментами, гормонами, вітамінами та іншими біоактивними сполуками, є неодмінними учасниками практично всіх фізіологічних процесів організму. Вступаючи в сполуки з хімічними регуляторами обміну речовин або діючи у вільному стані, вони є обов'язковими учасниками біохімічних процесів.

Організм – це складна динамічна полілігандна і поліметалева система, для функціонування якої необхідна підтримка металолігандного гомеостазу. Обмін, транспорт, депонування іонів металів в організмі зумовлені їх здатністю брати участь у процесах комплексоутворення з природними ендогенними (нуклеїнові кислоти, вуглеводи, амінокислоти, пептиди, білки, гормони) та екзогенними (лікарські препарати тощо) лігандами [1–3]. Мікроелементи забезпечують сталість осмотичного тиску, кислотно-лужного балансу, включаються в різноманітні реакції обміну речовин. За участю мінеральних речовин відбуваються процеси всмоктування, секреції, кровотворення, виділення із організму метаболітів. Без них неможливі функції м'язового скорочення, нервової провідності, внутрішньотканинного дихання [4, 5].

Згідно з сучасним уявленням внутрішньоклітинний пул мікроелементів є найстабільнішим і має важливе значення в метаболічних процесах ферментів антиоксидантного захисту клітин [6, 7].

Останнім часом з'явилися нові дані щодо функції деяких елементів. Так, доведено, що іони міді і селену активно протистоять шкідливим факторам при отруєнні кадмієм і ртуттю. Ці дані допоможуть у боротьбі з індустріальними забрудненнями, у профілактиці професійних патологій у працівників підприємств зі шкідливими умовами праці.

Концентрація іонів металів, зокрема натрію, калію, кальцію, магнію, цинку, міді, у сироватці крові в теплотворному організмі підтримується на стабільному рівні з моменту народження і протягом усього життя [4]. Дефіцит або надлишок зазначених макро- і мікроелементів може призвести до істотних порушень обміну речовин, деяких функцій організму [8, 9]. У світовій практиці накопичено певний досвід ефективної корекції макро- і мікроелементного стану шляхом раціоналізації харчування. Сучасній медицині добре відомо значення таких мікроелементів, як бор, йод, калій, натрій, магній, миш'як, сулема, ртуть тощо; для приготування різних ліків у фармакології використовується більше 50 мінералів. Вміст деяких елементів у тканинах і біологічних рідинах людини є цінним діагностичним тестом при багатьох захворюваннях [10–14].

Зараз встановлено, що антропогенне забруднення навколишнього і виробничого середовища призводить до порушення обміну мікроелементів в організмі [15–17]. Вивчення стану мікроелементів при алергічній патології зумовлено результатами експериментальних і клінічних досліджень, згідно з якими мідь, цинк, залізо беруть участь у регуляції імунної відповіді, контролюють секреторну активність тучних клітин і стан місцевого захисту слизових оболонок [6, 18].

Мікроелементоз об'єднує всі патологічні процеси, викликані надлишком, дефіцитом або дисбалансом мікроелементів. Деякі мікроелементи (Fe, Cu, Zn, Mn, Cr, Se, Mo, Co) є абсолютно необхідними (есенціальними) для організму: вони впливають на запліднення, розвиток, зростання, життєздатність організму, його імунологічні властивості та інші найважливіші функції; деякі – умовно есенціальними, наприклад, В, Br, F, Zi, Ni, Si, V. Разом з тим існує група токсичних і умовно токсичних мікроелементів – Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Sr, Sb, накопичення яких в організмі призводить до ушкодження різних органів і систем. Мікроелементний стан організму тісно пов'язаний з виникненням і прогресуванням злоякісних пухлин. Так, при всіх формах раку в крові знижений вміст заліза. Підвищення частоти онкологічних захворювань пов'язується також з дефіцитом таких елементів, як Mg, Se, Mo, i, навпаки, з підвищенням рівня As, Cd, Ni, Cu, Mn, V, Sr, сульфатів.

Відомо, що макро- і мікроелементи утворюють з білками організму металоорганічні комплекси, з яких велику роль в організмі відіграють металоферменти. Metали у металоферментах можуть входити до складу активного центру ферменту; функціонувати як ланка, що пов'язує фермент і субстрат, перебуваючи у сполуці з обома і утримуючи в такий спосіб субстрат біля активного центру ферменту; іони металів можуть видаляти інгібітор, що міститься у ферментному комплексі; витискати неефективний іон металу із його сполуки з активним центром ферменту або з функціональними групами субстрату. Metали, що поглинаються живими організмами і містяться в тканинах і тканинних рідинах, можуть бути активаторами дії ферментів або їх інгібіторами.

Metали знаходяться в організмі людини у вигляді простих речовин, гідратованих іонів і складних біокомплексів, що містять у своєму складі ще й аніони амінокислот, нуклеїнові кислоти, протеїни та інші хімічні сполуки [19, 20]. Функції металів різноманітні: створення різних структур (кісткових і м'яких тканин, клітинних стінок тощо), участь у біохімічних процесах, регуляції діяльності м'язів, передаванні нервових імпульсів та ін. Виконуючи каталітичну, структурну і регуляторну функції, вони взаємодіють з ферментами, попередниками гормонів, біологічними мембранами [8, 21, 22]. J.I. Brauman [23], звертаючи увагу на участь металів у багатьох хімічних перетвореннях, зазначає, що біометали можуть діяти як самостійні елементи або структурні компоненти (взаємне стримування комплексних структур у специфічному геометричному положенні – в крові більшість

макро- і мікроелементів перебуває у зв'язаному з білками стані, наприклад, Cu-церулоплазмін та ін.).

Механізмами, що підтримують біоелементний гомеостаз, є вибіркове поглинання ряду макро- і мікроелементів, їх метаболізм в органах і тканинах та селективна елімінація [8].

Калій – один із найважливіших макроелементів, необхідних для життєдіяльності людини і тварин. У плазмі та інтерстиціальній рідині він перебуває в іонізованій формі, у той час як більша частина внутрішньоклітинного калію пов'язана з білками, вуглеводами. За збільшенням співвідношення калію позаклітинного до калію внутрішньоклітинного можна судити про інтенсивність клітинного обміну [24]. Багато які фізіологічні процеси пов'язані з переміщенням іонів калію. Калій є необхідним для фосфорилування аденілової кислоти в аденозинтрифосфору, а також бере участь у підтримці іонної рівноваги в організмі [25].

Існування калій-натрієвого градієнта концентрацій відносно клітинної мембрани має важливе фізіологічне значення. Різниця концентрацій приводить до виникнення різниці потенціалів на двох боках мембрани, зокрема нейронів і міоцитів [26–28]. Калій, крім підтримки осмотичної рівноваги, відіграє важливу роль у найрізноманітніших видах обміну. Глікогенез, анаболізм білків, ліпідогенез супроводжуються накопиченням калію в клітині. Перехід калію в клітину супроводжується паралельним виходом із неї натрію, і навпаки, мобілізація глікогену, розпад білка супроводжуються звільненням калію і переходом натрію у внутрішньоклітинний простір.

Натрій відіграє важливу роль у перенесенні амінокислот через плазматичну мембрану [29], в обміні води. Від виведення або утримання іонів натрію в організмі залежить регуляція об'єму позаклітинної рідини і плазми крові [26, 28].

Беручи участь у багатьох життєво важливих процесах, калій і натрій впливають на функціональний стан організму, і тому зміна вмісту цих елементів за певних умов, зокрема при дії різних чинників (низьких температур, різноманітних хімічних речовин та ін.) у бік як збільшення, так і зменшення може призвести до порушення метаболічних процесів і виникнення патологічних станів.

Для життєдіяльності тварин і людини велике значення мають також кальцій і магній. Це пов'язано насамперед з тим, що велика кількість ферментів і ферментних систем чутлива до зміни концентрацій кальцію і магнію в організмі [30]. Кальцій є одним із

найважливіших елементів в організмі ссавців; за вмістом він поступається лише водню, вуглецю, азоту, кисню та натрію [31]. На відміну від одновалентних іонів, які у біологічних рідинах перебувають переважно в іонізованому стані, кальцій, що циркулює в крові у великій кількості, утворює комплексні сполуки з білками та іншими органічними речовинами і переходить у неіонізований стан, що відображає його функцію регулятора конформації білкових молекул [32]. Кальцій є компонентом універсальної системи циклічних нуклеотидів, регуляторна дія яких тісно поєднана з ним [32, 33].

Встановлено, що збільшення вмісту іонів кальцію призводить до ушкодження біомембран клітин, що зумовлює їх підвищену проникність для внутрішньоклітинних ферментів [34]. Кальцій впливає не тільки на проникність мембран, а й на енергетичні процеси в мітохондріях, бере участь у генерації потенціалу дії в нервових і м'язових клітинах, виступає чинником, що поєднує процеси збудливості і скорочення м'язів, збудження і викиду медіаторів, активації й вивільнення гормонів, регулює збудливість нервових і м'язових клітин, метаболічні процеси, такі, наприклад, як глікогенез, глікогеноліз [30, 33, 35–37]. Кальцій виконує важливі фізіологічні функції в передаванні нервового збудження і підтримуванні цілісності клітинних мембран, активації ферментативних процесів, у зростанні та підтримуванні цілісності кісткової тканини [38, 39]. Іони Ca^{2+} беруть участь практично в усіх стадіях клітинного циклу та реалізації програмованої клітинної смерті – апоптозу [40].

Кальцій виступає як структурно-модифікуючий агент для окремих молекул та їх комплексів, у тому числі для біологічних мембран. На біологічну активність клітини впливає не тільки зміна транспорту кальцію через мембрану, а й зміна зв'язування кальцію мембраною: в інтактній клітині кальцій зв'язаний із мембраною, стабілізує її структуру та обмежує її проникність, а при дії подразників кальцій дисоціює, і мембрана переходить в активний стан, який характеризується підвищенням проникності для води, іонів і незаряджених молекул. Змінювання проникності мембрани залежить від ступеня дисоціації кальцію і концентрації різних іонів у внутрішньо- і позаклітинній рідинах [31, 41].

Концентрація іонів кальцію у сироватці крові є однією із найбільш жорстких констант гомеостазу – зміна її всього лише на 1 % приводить у дію механізми, що відновлюють рівновагу [31]. Кальцієві помпи ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза) цитоплазматичних і ретикулярних

мембран клітин відіграють вирішальну роль у підтримуванні високого (в 10 тис. разів) трансмембранного градієнта концентрації Ca^{2+} , що має важливе значення для процесів внутрішньоклітинної кальцієвої сигналізації. Вивчення систем регуляції гомеостазу кальцію є досить важливим, оскільки з їх порушеннями пов'язано багато станів і захворювань [31, 42].

Магній, природний і фізіологічний антагоніст кальцію, є другим за кількістю внутрішньоклітинним катіоном після калію і четвертим із усіх елементів, що містяться в організмі [43]. В клітині цей есенціальний біоелемент міститься головним чином у мітохондріях, ядрі і рибосомах. Концентрація магнію в крові характеризується значною стабільністю. Найбільш багатими на магній є кісткова тканина, печінка, м'язи, менше його міститься в мозку і нирках. Той факт, що 1/5 всього магнію, що міститься в організмі людини, скупчено в серцево-судинній системі, свідчить про надзвичайно велике значення цього катіона в серцевій діяльності [43].

Майже всі процеси фосфорилування активуються магнієм, тому вплив цього елемента позначається на важливих етапах гліколізу, циклу лимонної кислоти, синтезу ДНК і РНК, а також на фосфорилуванні АТФ/АДФ. Провідна роль магнію підтверджується його участю як кофактора більш ніж у 300 ферментних реакціях, що забезпечує енергетичні та інші потреби клітини [39, 43, 44]. Нестача магнію в організмі призводить до підвищення нервово-м'язової збудженості, затримки росту, кальцифікації судин і тканин навіть при нормальному вмісті кальцію в крові [30, 45]. Невеликі зміни рівня магнію надзвичайно важливі в довготривалій координації активності Na^+ , K^+ -АТФази і Ca^{2+} -АТФази, Mg^{2+} -АТФази, він регулює вміст внутрішньоклітинного кальцію, який є тригером у багатьох клітинних процесах. Солі магнію справляють седативний вплив на нервову систему, активують обмін у тканинах, функцію ретикулоендотеліальної системи, підсилюють імунітет і фагоцитоз [46].

Дія іонів магнію на тканини нагадує дію іонів кальцію: у малих концентраціях магній підсилює, у великих – пригнічує передавання нервового збудження. Можливо, саме у зв'язку з цим і спостерігається певний антагонізм між кальцієм і магнієм при здійсненні реакцій організму. Магній зменшує запаси кальцію в організмі, пригнічує його пасивний транспорт, дефіцит же магнію в організмі викликає кальцинози, гіперкальціємію [30].

Багато біохімічних процесів в організмі відбувається за участю іонів цинку і міді. Цинк є найважливішим есенціальним мікро-

елементом, який потрібен для нормального функціонування клітини [6, 40]. Істотне фізіологічне значення він має при кератогенезі, збереженні цілісності епітелію, рості, розмноженні, ліпідному обміні, імуногенезі [16, 47]. Встановлено, що цинк підвищує проникність клітинних мембран, призводить до їх «розрихлення» [48]. Він стимулює утворення полісом, гальмує вільнорадикальне окиснення [8], активує синтез ДНК, РНК і білків, стимулює процеси регенерації. Дефіцит цинку несприятливо позначається на еритропоезі й утворенні гемоглобіну, розмноженні, рості. Передбачається зв'язок цинку з функцією Т-лімфоцитів і тимопоетину, його роль в імунній відповіді організму. Цинк підвищує фагоцитарну активність крові [47, 49–51]. Особливо слід відзначити вплив цинку на активність багатьох ферментів і металоферментних систем: він входить до складу понад 70 металоферментів [49]. Цинк залежить є алкогольдегідрогеназа, лактатдегідрогеназа, ДНК- і РНК-полімерази, тимідинкіназа, що відіграють головну роль у метаболізмі нуклеїнових кислот і білка, та ін. [48]. Цинк на сьогодні визнаний найважливішим елементом, який запобігає розвитку апоптозу, хоча точний механізм його дії поки що залишається нез'ясованим [6, 17, 40].

Крім цинку, до мікроелементів, що за біологічними властивостями є незамінними для організму експериментальних тварин і людини, належить мідь [5, 8]. Мідь необхідна для життєдіяльності людини і тварин. Її дефіцит або надлишок в організмі веде до значних порушень в обміні речовин [8, 49]. При дефіциті міді сповільнюються процеси синтезу білка, порушуються функції органів кровотворення і розмноження, розвиваються порушення в кістках, знебарвлюється волосся [49].

В організмі дорослої людини міститься близько 100 мг міді, причому 50 % цієї кількості припадає на м'язи і кістки, 10 % – на тканини печінки. Значна частина міді плазми крові знаходиться в церулоплазміні – найважливішому білку, що містить мідь. Мідь знайдено в супероксиддисмутазі еритроцитів і лейкоцитів [49].

Ключову роль в обміні міді відіграють печінка та її основні структурні елементи – гепатоцити. Мідь депонується в печінці і значною мірою накопичується в головному мозку і серцевому м'язі [5]. У сироватці крові мідь перебуває у двох фракціях: прямо- і непрямореагуючій. Перша фракція – це фракція слабкозв'язаної міді, що прямо реагує з діетилдитіокарбонатом натрію, належить в основному до альбумінів. Непрямореагуюча фракція – це з'єднання міді з α_2 -глобулінами

і є церулоплазміном [52], міцно пов'язана з білками крові, на її частку припадають 30 % загального вмісту міді в організмі і понад 96 % всієї міді плазми. Обмін міді тісно пов'язаний з обміном вітамінів, зокрема А, В₁, С, D, Е: вітамін А діє як антагоніст міді; іони двовалентної міді здатні прискорювати окиснення аскорбінової кислоти; при надлишковому введенні вітаміну D відбувається зменшення міді в мозку і печінці; дефіцит вітаміну Е в організмі призводить до зниження вмісту міді в печінці, м'язах, кістковій тканині та ін. Порушення функціональної діяльності органів і систем веде до зміни вмісту міді в організмі [5, 8, 52].

Регуляція міді в організмі відбувається в системі гіпоталамус–гіпофіз–кора надниркових залоз, функціональний стан якої залежить від ЦНС і пов'язаний з її діяльністю. В умовах збудження тканини мозку, печінки, селезінки, шлунка, тонкого кишечника, м'язів і надниркових залоз викидають мідь у кров, у результаті чого вміст цього мікроелемента у вказаних органах знижується. Разом з тим у тканині нирок, легень, серця, щитовидної і підшлункової залоз, крові і сечі відбувається збільшення вмісту міді. При гальмуванні ЦНС ефірним наркозом спостерігається збільшення кількості міді в тканинах мозку [12].

Порушення функціональної діяльності органів і систем при дії несприятливих чинників призводить до змін вмісту макро- і мікроелементів в організмі [53, 54]. Аналіз результатів експериментальних вітчизняних і зарубіжних досліджень, виконаних на клітинному, тканинному та організменному рівнях, і клінічних спостережень [55–57] свідчить про те, що при атеросклерозі, бластоматозному рості, алергії, деяких ендокринних і спадкових хворобах спостерігаються порушення в обміні макро- і мікроелементів. Наприклад, атеросклероз завжди супроводжується зниженням вмісту цинку. При ураженні організму злоякісним ростом (асцитний рак, пігментні і непігментні пухлини, лейкози), незалежно від природи і локалізації пухлини, підвищується вміст в організмі цинку і розвивається паралельно з наростанням симптомів анемізації дефіцит міді. Достовірні порушення обміну деяких макро- і мікроелементів мають місце і при хворобах, пов'язаних з гормональною дисфункцією: цукровому діабеті, тиреотоксикозі, гіпер- та гіпокортикоїдному синдромах [18, 49].

Зміни вмісту макро- і мікроелементів виявлялися при дії різних чинників, у тому числі хімічних речовин. Особливий інтерес викликають роботи, що свідчать про зміну вмісту міді в органах і тканинах і активності

церулоплазміну в крові при дії на організм стресорних чинників, болісного подразнення, стресових ситуацій та інфекційних захворювань [8].

Макро- і мікроелементи пов'язані з механізмами апоптозу клітин [40]. Оскільки вони відіграють суттєву роль у регуляції клітинного росту і метаболізму, навіть незначний надлишок або дефіцит цих речовин може викликати зміни в процесі репопуляції клітин, передбачається існування закономірної системи взаємодії макро-, мікроелементів і програми загибелі клітини [6, 40].

Феномен апоптозу інтенсивно вивчається зараз у зв'язку з відкриттям фундаментального значення програмованої загибелі клітини в процесах онтогенетичного розвитку організмів, гісто- та органогенезу, диференціювання і селекції клітин. Апоптоз є основним фізіологічним процесом, при якому зникають без виникнення запальних змін «небажані» клітини. Слід відмітити, що багато гормонів, ростових чинників, харчових компонентів можуть ініціювати або запобігати запуску апоптозу. Апоптоз може бути суттєво посиленним при дії деяких екзогенних чинників, таких як оксидативний стрес, іонізуюче випромінювання, токсичні речовини, у тому числі етанол [6, 15, 40].

На сучасному етапі актуальність вивчення мікроелементів зросла у зв'язку зі зростаючим забрудненням навколишнього середовища такими хімічними елементами, як

свинець, фтор, миш'як, кадмій, ртуть, марганець, молібден, цинк тощо. Токсичні речовини в процесі технологічної переробки з газоподібними, рідкими і твердими промисловими відходами потрапляють в атмосферне повітря, воду і ґрунт, що сприяє формуванню в містах і промислових комплексах штучних біогеохімічних провінцій.

Макро- і мікроелементи та їх властивості продовжують широко досліджуватися. Кожного року з'являються нові відомості про їх участь у біохімічних процесах. При дослідженні волосся, наприклад методом спектрального аналізу, можна виявити надлишок або дефіцит елементів в організмі, що використовуються в багатьох галузях медицини, у тому числі судовій медицині, особливо при дослідженні справ про отруєння, наприклад радіоактивними речовинами.

Підсумовування численних даних, а вони постійно доповнюються, щодо біохімічної ролі елементів є основою для розробки нових технологій корекції в галузі прикладної медицини. Проведення діагностики і корекції дефіциту або надлишку макро- і мікроелементів поступово входить у сучасну медичну практику. Вивчення інтегрального метаболізму елементів є важливим засобом діагностики і лікування багатьох захворювань, викликаних як екологічними чинниками й особливостями професійної діяльності, так і різними порушеннями гомеостазу макро- і мікроелементів різноманітної етіології.

Література

1. Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Изучение физико-химических параметров сыворотки крови и функции почек у детей при некоторых формах патологии внутренних органов. Физиология человека 2004; 30, 2: 103–109.
2. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Мир, 2004. 254 с.
3. Raml A., Schmekal B., Grafinger P., Biesenbach G. Hyperkaliämierisiko unter Langzeittherapie mit ACE-Hemmern bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit von der GFR. Dtsch. Med. Wochenschr. 2001; 126, 47: 1327–30.
4. Кутина А.В., Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Катионы в сыворотке крови человека. Успехи физиологических наук 2005; 36, 3: 3–32.
5. Насолодин В.В., Дворкин В.А., Куркова С.Д. Биодоступность микроэлементов и их взаимодействие в процессе обмена в организме: Обзор. Гигиена и санитария 1994; 9: 12–15.
6. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Изд. КМК, 2000. 537 с.
7. Прокшец О.В. Характеристика профессиональных аллергозов у работающих в основных отраслях экономики прибайкальского региона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2006. 20 с.
8. Авицын А.П., Жаворонков А.А., Пиш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
9. Bonitenmldyrev A., Fedorova T., Stvolinsky S. Chemical intervention in senescence-accelerated mice metabolism for modelling neurodegenerative diseases: an overview. ICS Meetings Series (Elsevier) 2003: 67–72.
10. Барашков Г., Зайцева Л. Микроэлементы в теории и практике медицины. Врач 2004; 10: 45–48.
11. Боев В.М., Перминова Л.А., Быстрых О.В., Лесцова Н.А. Оценка микроэлементного профиля у детей со злокачественными новообразованиями. Микроэлементы в медицине 2004; 5, 2: 11–14.
12. Григорьев В.В., Можаяев С.В., Паничев Н.А. и др. Значение меди, содержащейся в крови, для диагностики повреждения головного мозга. Нейроанестезиология и интенсивная терапия. СПб.: Наука, 1991: 72–78.
13. Alamoudi O.S. Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma: effect of therapy. Chest 2001; 120, 2: 431–436.

14. *Mencia S., Lucas N., Lopez-Herce J.* Magnesium metabolism after cardiac surgery in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2002; 3, 2: 158–162.
15. *Куценко С.А.* Основы токсикологии. *Рос. биомед. журн.* 2003; 4: 119–128.
16. *Пикуза О.И., Закирова А.М.* Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека. *Рос. педиатр. журн.* 2002; 4: 39–41.
17. *Скальная М.Г., Скальный А.В., Демидов В.А.* Зависимость повышенной онкологической заболеваемости от избыточного содержания мышьяка и других токсичных элементов в окружающей среде. *Микроэлементы в медицине* 2001; 2, 1: 32–35.
18. *Бабенко Г.А.* Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение. *Микроэлементы в СССР.* Рига, 1991; 32: 76–81.
19. *Lal J., Vasudev K., Kela A.K., Jain S.K.* Effect of oral magnesium supplementation on the lipid profile and blood glucose of patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Assoc. Physicians India* 2003; 51: 37–42.
20. *Leal A.M., Elias P.C., Moreira A.C.* Impairment of AVP regulation in 17 α -hydroxylase deficiency, a unique form of adrenal insufficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25, 7: 635–638.
21. *Gastaldelli A., Emdin M., Conforti F.* Insulin prolongs the QTc interval in humans. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279, 6: R2022–25.
22. *Mathialahan T., Sandle G.I.* Dietary potassium and laxatives as regulators of colonic potassium secretion in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18, 2: 341–347.
23. *Brauman J.I.* Bioinorganic Chemistry. *Science* 1993; 261: 663.
24. *Omar S.A., DeCristofaro J.D., Agarwal B.I., LaGamma E.F.* Effect of prenatal steroids on potassium balance in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 2000; 106, 3: 561–567.
25. *Коломийцева М.Г., Габович Р.Д.* Микроэлементы в медицине. М.: Медицина, 1970. 286 с.
26. *Голенда А.М.* Исследование роли К/Na-насоса в патогенезе эпилептической активности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. 16 с.
27. *Мальцев В.И., Казимирко В.К.* Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения. *Здоров'я України* 2004; 4: 27.
28. *Lazo P.S., Barros F., Fea P.* Ion gradients as candidates for transmembrane signaling. *Frends. Biochem. Sci.* 1981; 6, 3: 83–86.
29. *Шаматова Е.И., Осиповна Н.А., Наточин Ю.В.* Динамика осмоляльности и концентрации ионов в сыворотке крови женщин во время беременности. *Физиология человека* 2000; 26, 1: 107–111.
30. *Agus Z.S., Wasserstein A., Goldfarb S.* Disorders of calcium and magnesium homeostasis. *G. Med.* 1982; 72, 3: 473–488.
31. *Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В.* Роль кальция в системе гомеостаза и функционировании поджелудочной железы. *Сучасна гастроентерологія* 2004; 5 (19): 97–100.
32. *Ohyashiki T., Ohta A., Mohri T.* Ca²⁺-dependent ATP hydrolysis of the porcine intestinal brush-border membranes. *Biochem. Biophys. Acta* 1987; 902, 1: 89–99.
33. *Ковалев Д.И.* Регуляция обмена кальция в организме человека. *Проблемы эндокринологии.* 1991; 37, 6: 61–66.
34. *Казимирко В.К., Мальцев В.И.* Обмен кальция и фосфора в организме и его нарушения. *Здоров'я України* 2004; 1–2: 30–35.
35. *Зима В.Л., Дячок О.М.* Клеточные кальциевые сигналы: природа, регистрация и количественная оценка. *Укр. біохім. журн.* 2000; 2: 5–14.
36. *Никула Л.Р.* Кальций. Сосуды. Гипертензия: Обзор литературы. *Лікарська справа* 1994; 3: 24–28.
37. *Karanikas G., Schutz M., Szabo M.* Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Amer. J. Nephrol.* 2004; 24, 1: 41–45.
38. *Маличенко С.Б.* Роль кальция и витамина Д в развитии патологии сердечно-сосудистой и костной системы у пожилых. *Леч. врач* 2000; 5–6: 18–23.
39. *Скальный А.В., Дадашев Р.С., Славин Ф.И., Семенов А.С.* Содержание кальция, магния, натрия, калия и фосфора в волосах больных алкоголизмом. *Лаб. дело* 1989; 2: 42–44.
40. *Кудрин А.В., Жаворонков А.А.* Роль микроэлементов и кальция в регуляции апоптоза. *Успехи соврем. биологии* 1998; 118, 5: 623–629.
41. *Lovstad R.A.* Catecholamine stimulation of copper dependent haemolysis: protective action of superoxide dismutase, catalase, hydroxyl radical scavengers and serum proteins (ceruloplasmin, albumin and apotransferrin). *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1984; 54: 340–345.
42. *Дубицкий Л.О., Вовканич Л.С.* Взаємодія катіонів металів з Ca²⁺-транспортувальними центрами Ca²⁺-помпи плазматичної мембрани секреторних клітин шлункових залоз. *Укр. біохім. журн.* 2003; 75, 2: 39–46.
43. *Шилов А.М., Мельник М.В., Кравченко В.В.* Синдром удлинения интервала Q-T у больных острым инфарктом миокарда: диагностика и лечение. *Рос. мед. вести* 2000; V, 1: 45–48.
44. *Данилович Г.В., Костерін С.О.* Кінетичні закономірності перебігу та можливий механізм реакції Mg²⁺-залежного ферментативного гідролізу АТФ у фракції плазматичних мембран гладенького м'яза. *Укр. біохім. журн.* 2004; 76, 6: 142–150.
45. *Бурчинский С.Г.* Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции. *Здоров'я України* 2004; 18: 27.
46. *Стволинский С.Л., Федорова Т.Н., Юнева М.О., Болдырев А.А.* Защита Cu/Zn-СОД карнозином при нарушениях окислительного метаболизма в мозге in vivo. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2003; 135, 2: 151–154.

47. Клименко А.А. Влияние дефицита цинка в организме животных на активность некоторых металлоферментов, нуклеаз и содержание нуклеиновых кислот. Матер. V Всесоюзн. биохим. съезда: Тез. стенод. сообщений. М., 1986; 3: 340.
48. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. К.: Здоров'я, 1989. 150 с.
49. Степаненко В.В., Липкан Г.Н., Короткоручко А.Г. и др. Роль микроэлементов при парентеральном питании. Вестник хирургии 1991; 146, 4: 147–149.
50. Удельнова Т.М., Ягодин Б.А. Цинк в жизни растений, животных и человека. Успехи соврем. биологии 1993; 113, 2: 176–189.
51. Узбеков М.Г., Карпачевская И.К. Активность Zn-, Cu-содержащей супероксиддисмутазы в ткани мозга антенатально алкоголизированного потомства крыс. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1991; 4: 354–355.
52. Frieden E.A. Survey of the essential biochemical elements. Biochemistry of the essential ultratrace elements. N. Y. – L.: Plenum Press, 1984: 1–16.
53. Aronson D., Dragu R., Nakhoul F. Hyponatremia as a complication of cardiac catheterization: a prospective study. Amer. J. Kidney Dis. 2002; 40, 5: 940–946.
54. DiBona G.F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. Amer. J. Physiol. Renal Physiol. 2000; 279: F1517–24.
55. Kushnir E.A., Lovat M.L., Obukhova M.F. Polyoxidonium in the immunological correction of alcoholic motivation. Immunology 2004; 2: 87.
56. Stigant C.E., Cohen J., Vivera M., Zaltzman J.S. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. Amer. J. Kidney Dis. 2000; 35, 1: 58–63.
57. Wuermser L.A., Reilly C., Poindexter J.R. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia. Kidney Int. 2000; 57, 2: 607–612.

МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ЗНАЧЕНИИ В ТЕПЛОКРОВНОМ ОРГАНИЗМЕ

Л.Н. Дереча, В.В. Мясоедов

Дано современное представление о функциональном значении макро- и микроэлементов в организме человека и экспериментальных животных, в частности калия, натрия, кальция, магния, цинка и меди. Показано, что исследования содержания элементов в организме пополняют и углубляют современные представления об их роли в организме, характере перераспределения при действии различных факторов, которые являются основой для разработки новых средств диагностики и лечения многих заболеваний, вызванных как экологическими факторами и особенностями профессиональной деятельности, так и различными нарушениями гомеостаза макро- и микроэлементов разнообразной этиологии.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, организм человека и экспериментальных животных, нарушения гомеостаза.

MAJOR ELEMENTS, TRACE ELEMENTS: MODERN PICTURES OF THEIR FUNCTIONAL VALUE IN WARM-BLOODED ORGANISM

L.N. Derecha, V.V. Myasoedov

Modern presentation of by researchers functional value of major elements and trace elements in the organism of man and experimental animals, in particular, potassium, sodium, calcium, magnesium, zinc and copper is resulted. It is shown that researches of maintenance of elements in an organism fill up and deepen the modern pictures of their role in an organism, character of redistribution at action of different factors, which are basis for development of new facilities of diagnostics and treatment of wide circle of the diseases, caused by both ecological factors and features of professional activity and different violations of homeostasis of major elements and trace elements of the most various etiology.

Key words: major elements, trace elements, organism of man and experimental animals, violations of homeostasis.

Поступила 25.06.07

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЧАГА ХРОНИЧЕСКОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

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

Харьковский государственный медицинский университет

На модели хронического гранулематозного воспаления у крыс иммуногистохимически изучена экспрессия ряда CD⁺-клеток очага. Показано, что экспрессия CD54⁺-клеток выражена с 6-го часа по 5-е сутки с пиком на 2-е сутки. Динамика CD44⁺-клеток является сходной. Экспрессия CD11c⁺-клеток также выражена по 5-е сутки с максимумом ко 2-м суткам. Количество CD31⁺-клеток повышается фазно, с пиками на 2-е и 14-е сутки. Содержание CD61⁺-клеток также увеличивается фазно, с максимумами на 6-й час и 21-е сутки.

Ключевые слова: очаг хронического воспаления, иммуногистохимия, клетки.

Ранее нами была изучена клеточно-тканевая динамика и дана иммуногистохимическая характеристика очагов острого инфекционного и вторично хронического карагиненового асептического воспаления у крыс [1, 2].

Целью настоящего исследования стало изучение иммуногистохимических особенностей очага первично хронического гранулематозного воспаления у крыс в динамике.

Материал и методы. Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали введением в область бедра сефадекса А-25 в дозе 1 мг в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [3]. Начиная с 6-го часа и по 28-е сутки воспаления исследовали клеточно-тканевую динамику очага на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм с помощью обзорной окраски гематоксилином и эозином, по ван Гизон (выявление коллагенизации), ШИК + альциановым синим (дифференцирование основных и кислых гликозаминогликанов), галоцианином по Эйнарсону (выявление общих нуклеиновых кислот) [4]. Иммуногистохимически с помощью наборов моноклональных антител против поверхностных антигенов клеток крыс определяли экспрессию антигенов: лейкоцитов (CD54), отдельно нейтрофильных гранулоцитов (CD44), клеток миелоидного ряда (CD11c), моноцитов, гранулоцитов, В-лимфоцитов, эндотелиальных клеток (CD31), макрофагов (CD61) [5]. Полученные результаты статистически обработали [6].

Результаты и их обсуждение. Через 6 часов после инъекции сефадекса в поперечно-полосатой мышце обнаруживается очаг, представленный группой эозино- и фуксинофильных шаровидных гранул, отделенных друг от друга и окруженных в целом многочисленными макрофагами с заметным присутствием нейтрофилов и эозинофилов.

Макрофаги, контактирующие с гранулой, выглядят сплюснутыми, что может быть обусловлено некоторым набуханием сефадекса при попадании его в живую ткань. Прилежащие к очагу воспаления мышечные волокна находятся в состоянии дистрофии и некробиоза: в ближайших волокнах отмечается исчезновение поперечной исчерченности и местами кариолизис, далее от очага кариопикноз, гликоген в цитоплазме таких волокон не обнаруживается. Артериолы вокруг очага воспаления полнокровны. В одном случае сефадекс введен в рыхлую соединительную ткань. При этом отмечается наличие только отека, лейкоцитарный инфильтрат отсутствует, что, вероятно, обусловлено незначительным повреждением гранулами рыхлой соединительной ткани.

К концу первых суток макрофагально-полиморфноядерно-лейкоцитарный инфильтрат вокруг гранул сефадекса увеличивается в объеме, среди клеток инфильтрата много погибших. Увеличивается слой мышечной ткани, прилежащей к очагу, с явлениями дистрофии, некробиоза и некроза. Сосуды полнокровны. Пролегающий рядом нерв – также с явлениями кариолизиса в шванновских клетках (рис. 1).

Через двое суток после инъекции сефадекса пространство между гранулами оказывается заполненным молодой грануляционной тканью, то есть очевидны прорастание с периферии и новообразование капилляров в данной зоне, миграция сюда фибробластов. Капилляры грануляционной ткани полнокровны. Между сосудами и фибробластами по периферии очага при окраске препарата пикрофуксином по ван Гизон наблюдаются единичные тонкие коллагеновые волоконца. Кроме того, в грануляционной ткани присутствуют макрофаги. Непосредственно к гранулам прилежит тонкий слой макрофагов

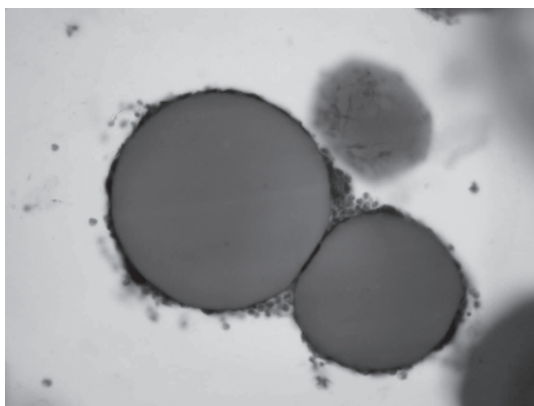


Рис. 1. Миграция лейкоцитов к гранулам сефадекса на 1-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

(в 2–3 клетки толщиной). Местами обнаруживаются гранулы, в которых происходит утилизация вещества, они светлее, чем остальные, вокруг них отмечается обилие нейтрофилов с мелкими эозинофильными цитоплазматическими включениями, что, очевидно, является фагоцитированным и не лизированным окончательно сефадексом. Возле других гранул появляется интенсивно гематоксилинофильное обрамление, которое при детальном рассмотрении оказывается обусловленным обилием ядер вследствие формирования многоядерных гигантских клеток инородных тел, имеющих уплощенную форму, и около 10 ядер, расположенных по периферии клетки, широкий открытый полюс ее обращен к веществу гранулы. Строма окружающей очаг мышечной ткани обогащена макрофагами, тканевыми базофилами, а сосуды полнокровны, сами поперечнополосатые мышечные волокна не имеют признаков повреждения.

К исходу третьих суток присутствия гранул сефадекса в мышечной ткани микроскопическая картина очага воспаления идентична той, которая наблюдалась на вторые сутки.

Через пять суток среди гранул сефадекса можно различить лизируемые (они светлее, окружены нейтрофилами с мелкими эозинофильными включениями в цитоплазме, есть даже пустые круглые пространства – вероятно, следствие полной утилизации сефадекса из гранулы или результат «вымывания» гранулы при изготовлении препарата) и гранулы с формирующейся вокруг них гранулемой инородных тел с присутствием большого количества гигантских многоядерных клеток инородных тел. Между гранулами второго типа обнаруживается созревающая грануляционная ткань: фибробласты уплотщаются, приобретают веретенообразную форму, количество волокон коллагена уве-

личивается, макрофагальная инфильтрация грануляционной ткани уменьшается.

На 7-е и 10-е сутки процесс продолжается: формируются гранулы инородных тел с гигантскими многоядерными клетками вокруг каждой гранулы сефадекса, происходит частичная утилизация сефадекса с медленным лизисом его в цитоплазме фагоцитов, переместившихся в окружающую грануляционную ткань, созревание грануляционной ткани между гранулами с обогащением ее коллагеном (рис. 2).

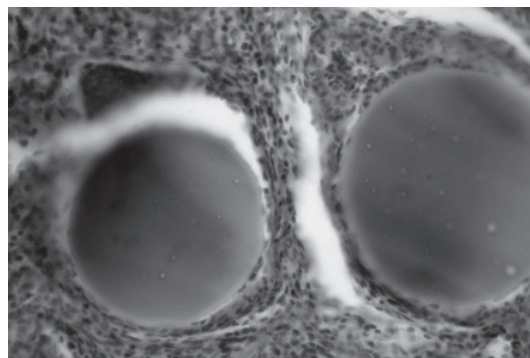


Рис. 2. Гигантские многоядерные клетки в окружении гранул сефадекса на 10-е сутки эксперимента. Окраска по ван Гизон, $\times 600$

При этом выявляются участки с полностью утилизированным сефадексом, здесь остались пустые полости, окруженные фиброцитами и далее грануляционной тканью в еще более выраженной стадии созревания. Строма мышечной ткани вокруг очага с нелизированным сефадексом обогащена макрофагами, лимфоцитами, присутствуют тканевые базофилы.

На 14-е сутки состояние гранул инородных тел такое же – с гигантскими многоядерными клетками в один–два слоя, однако пространство между гранулами сефадекса уплотняется, уменьшается в объеме в связи с дальнейшим созреванием грануляционной ткани, то есть происходит накопление межклеточного вещества соединительной ткани, волокон, многие фибробласты становятся фиброцитами, в инфильтрате доминируют макрофаги, лимфоциты единичны. По периферии очага в целом в цитоплазме макрофагов, расположенных группами, обнаруживается черно-коричневый или коричнево-желтый пигмент, возможно, являющийся продуктом частичной переработки сефадекса (рис. 3). Вокруг очага сформировалась тонкая соединительнотканная склерозированная капсула. Иногда по периметру очага встречаются участки, лишенные капсулы, и инфильтрат прямо контактирует с миоцитами, последние при этом находятся в состоянии дистрофии.

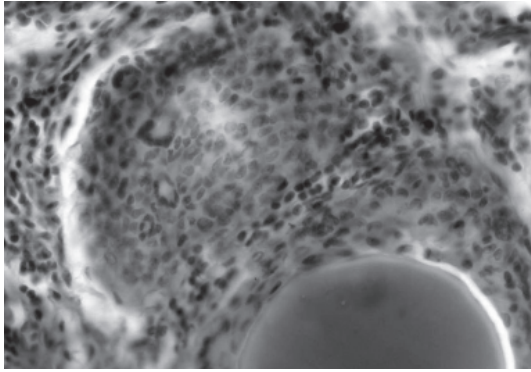


Рис. 3. Объемная созревающая соединительная ткань между гранулами сефадекса, небольшое количество коллагеновых волокон на 10-е сутки эксперимента. Окраска по ван Гизон, $\times 400$

На 21-е сутки в гранулах происходит увеличение количества ядер в гигантских многоядерных клетках, ядра в цитоплазме располагаются более компактно. Сохраняются описанные признаки фагоцитоза и утилизации сефадекса. Продолжается накопление коллагеновых волокон и основного вещества соединительной ткани в пространстве между гранулами, утолщение соединительнотканной капсулы вокруг очага.

В конце месяца (28-е сутки) изменения очага воспаления касаются степени утилизации сефадекса из гранул – появляются пустые вакуоли в грануле. Динамика морфологического состояния гигантских многоядерных клеток в гранулах инородных тел выражается в четком расположении ядер по дуге на полюсе, противоположном прилежащему к грануле, а последний свободен от ядер. Однако встречаются отдельные оставшиеся крупными гранулы сефадекса, по их периметру обнаруживаются фиброциты. Можно предположить, что элиминация этих гранул сефадекса оказалась невозможной и воспаление вокруг них завершилось (рис. 4).

Таким образом, внутримышечное введение гранул сефадекса обуславливает развитие продуктивного воспаления с формированием макрофагальных гранул вокруг каждой гранулы, а именно гранулам гигантских многоядерных клеток инородных тел. При этом происходит медленная утилизация сефадекса с неполным его лизисом, в первые дни – с участием нейтрофилов, в дальнейшем – в основном макрофагами. В течение эксперимента грануляционная ткань между гранулами сефадекса, сформировавшаяся уже через двое суток после инъекции, медленно созревает, накапливая компоненты соединительной ткани и образуя общую соединительнотканную капсулу вокруг очага.

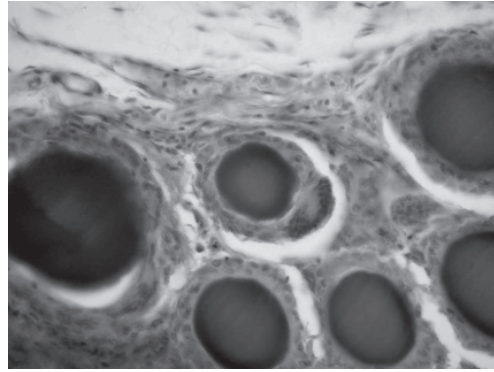


Рис. 4. Очаг воспаления с уменьшенными вследствие фагоцитоза гранулами сефадекса; красный пигмент в цитоплазме макрофагов на 28-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

При иммуногистохимическом исследовании очага воспаления установлено, что экспрессия CD54⁺-клеток была выражена с 6-го часа по 5-е сутки с максимумом на 2-е сутки (36,7 %), снижалась на 7-е и особенно 14-е сутки и отсутствовала на 28-е, что, по-видимому, свидетельствует о не столь выраженном увеличении общего количества лейкоцитов в очаге воспаления, главным образом нейтрофилов (на что указывает сходная динамика экспрессии CD44⁺-клеток), по сравнению с инфекционным и вторично хроническим воспалением [1, 2] (таблица).

Экспрессия CD11c⁺-клеток увеличивалась с максимумом ко 2-м суткам (21,5 %), была выражена до пятых суток, значительно снижалась на 7-е и с 21-х суток отсутствовала в очаге, вероятно, отражая соответственно умеренные активацию гемопоэза и приток миелоидных клеток в очаг.

Экспрессия CD31⁺-клеток также была повышенной с пиком ко 2-м суткам (21,8 %), заметно снижалась на 5-е сутки, повторно возрастала с максимумом на 14-е сутки, вновь снижалась на 21-е (7,67 %) и отсутствовала в очаге на 28-е сутки. Как указывалось, на 2-е сутки уже наблюдается достаточно выраженный фиброз с ангиогенезом, после пятых суток – прогрессивное формирование гранул инородных тел, дальнейшее развитие соединительной ткани.

Экспрессия CD61⁺-клеток достигала максимума на 6-й час (81,8 %), затем постепенно снижалась, на 7–14-е сутки была незначительной, вновь повышалась на 21-е (26,7 %) и отсутствовала на 28-е сутки, что в целом указывает на преимущественно макрофагальную реакцию очага хронического гранулематозного воспаления.

В целом экспрессия CD54-, CD44-, CD11c-, CD31- и CD61-антигенов в очаге соответствует особенностям клеточной динамики хро-

Експресія CD⁺-кліток очага хронічного гранулематозного запалення у крыс (n=6) в динаміці, (M±m) %

Срок дослідження	CD54	CD44	CD11c	CD31	CD61
6 ч	18,70±3,57	11,70±2,16	7,50±2,08	5,000±0,966	81,80±2,71
1-е сут	24,70±1,41	22,20±1,94	17,30±2,33	13,30±2,58	76,30±1,56
2-е сут	36,70±1,91	23,20±3,88	21,50±1,28	21,80±5,13	57,80±7,32
3-е сут	27,80±5,21	22,00±2,32	20,70±3,01	19,30±5,98	34,70±7,56
5-е сут	25,20±2,27	18,8±1,7	20,20±2,59	4,67±1,80	13,200±0,703
7-е сут	9,00±1,15	3,500±0,885	1,670±0,211	10,700±0,882	1,330±0,211
10-е сут	8,00±0,73	3,170±0,872	1,830±0,307	11,30±1,36	0,95±0,25
14-е сут	1,170±0,167	1,22±0,18	0,833±0,282	15,00±1,59	1,880±0,317
21-е сут	5,33±2,26	1,000±0,103	–	7,67±3,56	26,7±10,9
28-е сут	–	–	–	–	–

нического гранулематозного запалення і відображає, по-видимому, переважно кількісні зміни відповідних клітин. Відсутність при цьому повного

збігання експресії CD-антигенів з кількістю відповідних клітин вказує на зміни функціональної активності клітин.

Література

1. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления. Эксперим. і кліні. медицина 2007; 2: 24–28.
2. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Иммуногистохимические особенности очага острого инфекционного воспаления. Эксперим. і кліні. медицина 2007; 3: 4–7.
3. Макарова О.В., Ковалева В.Л., Сладкопечевцев А.С. и др. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких. Пульмонология 1996; 1: 76–79.
4. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
5. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovane formalinovego materialu. Čs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.
6. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВОГНИЩА ХРОНІЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, С.В. Татарко, О.М. Шевченко, Г.І. Губина-Вакулик

На моделі хронічного гранулематозного запалення у щурів імуногистохімічно вивчена експресія низьких CD⁺-клітин у вогнищі. Показано, що експресія CD54⁺-клітин виражена з 6-ї години до 5-ї доби з піком на 2-гу добу. Динаміка CD44⁺-клітин є схожою. Експресія CD11c⁺-клітин також виражена до 5-ї доби з максимумом на 2-гу добу. Кількість CD31⁺-клітин підвищується фазно, з піками на 2-гу і 14-ту добу. Вміст CD61⁺-клітин також збільшується фазно з максимумами на 6-ту годину і 21-шу добу.

Ключові слова: вогнище хронічного запалення, імуногистохімія, клітини.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GRANULOMATOUS INFLAMMATORY FOCUS

N.A. Klimenko, S.V. Tatarko, A.N. Shevchenko, G.I. Gubina-Vakulik

On a model of chronic granulomatous inflammation in rats expression of several CD⁺-cells has been investigated by immunohistochemical assay. It was shown, that CD54⁺-cell expression is increased from 6th hour to 5th day of inflammation with maximum on 2nd day of inflammation. The dynamics of CD44⁺-cell expression is similar to indicated above. Expression of CD11c⁺-cells is also increased up to 5th day of inflammation with peak on 2nd day of inflammation. Expression of CD31⁺-cells is increased in phase manner with peaks on 2nd and 14th days of inflammation. CD61⁺-cell expression is also increased in phase manner with maxima on 6th hour and 21st day.

Key words: chronic inflammatory focus, immunohistochemistry, cells.

Поступила 28.03.07

РЕГИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ БОЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТАМИ НА ТЕРРИТОРИИ АР КРЫМ

М.В. Тверезовский

Санитарно-эпидемиологический отряд (региональный), г. Одесса

Изучены региональные различия резистентности выделенных штаммов микроорганизмов у 534 больных риносинуситами в ряде городов АР Крым. Установлена минимальная резистентность выделенных штаммов к препаратам фторхинолонового ряда и цефалоспорином. Поскольку в разных городах частота выделения резистентных штаммов разная, назначение антибактериальной терапии должно базироваться на данных микробиологической диагностики и антибиотикограмм.

Ключевые слова: оториноларингологическая патология, антибиотикорезистентность, региональное различие.

Резистентность микроорганизмов в лечебной практике остается актуальной проблемой, несмотря на наличие современных антибактериальных препаратов с разным механизмом действия. Недостаточно организованное мониторинговое наблюдение микробных возбудителей болезней не позволяет врачу использовать эти знания при выборе антибактериального препарата, а следовательно, назначить эффективную антибактериальную терапию. Данные каждого отдельного микробиологического исследования не входят в общий мониторинг микробного пейзажа заболевания, а лишь используются в интересах одного пациента. Такой подход не эффективен и

не позволяет использовать данные предыдущей микробиологической диагностики при назначении первичной этиотропной терапии.

Необоснованная антибиотикотерапия опасна не только для пациента, который принимает антибактериальные препараты, но и для окружающих из-за появления штаммов микроорганизмов с приобретенными свойствами, с новым антибиотикорезистентным профилем.

Знание потенциального возбудителя и его микробного профиля, который циркулирует на определенной территории, способствует более взвешенной политике назначения антибиотиков, в том числе при риносинуси-

Частота выделения штаммов, резистентных к антибиотикам, в разных

Препарат	Симферополь	Ялта	Евпатория
Гентамицин	92 (82,9±7,0)	19 (41,3±14,2)	42 (56,0±11,2)
Линкомицин	96 (86,5±6,4)	27 (58,7±14,2)	53 (70,7±10,3)
Рокситромицин	93 (83,8±6,9)	22 (47,8±14,8)	47 (62,7±10,9)
Цефазолин	21 (18,9±7,3)	7 (15,2±10,4)	11 (14,7±8,0)
Цефаклор	25 (22,5±7,8)	13 (28,3±13,0)	7 (9,3±6,6)
Пефлоксацин	54 (48,6±9,3)	10 (21,7±11,9)	7 (9,3±6,6)
Ванкомицин	68 (61,3±9,1)	20 (43,5±14,3)	24 (32,0±10,6)
Норфлоксацин	4 (4,4±3,4)	11 (23,0±12,3)	14 (18,7±8,8)
Ципрофлоксацин	5 (4,5±3,9)	0	0
Цефтриаксон	–	7 (15,2±10,4)	12 (16,0±8,3)
Левомецетин	6 (5,4±4,2)	4 (10,4±8,0)	5 (6,7±5,6)
Фуразолидон	5 (4,5±3,9)	–	–
Всего штаммов	111	46	75

тах, веденню фармакоепідеміологічного реєстра, складанню паспорта і карти резистентності возбудителів регіона.

Острый риносинусит – одна из наиболее распространенных болезней ЛОР-органов, которая приводит к серьезным осложнениям и в конечном итоге к экономическим потерям [1, 2]. По данным разных авторов, риносинуситы наблюдаются в 9,0–20,3 % случаев от общего числа гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов [3]. Согласно статистическим данным, с риносинуситом обращаются за амбулаторной помощью 15–17 % пациентов, а в ЛОР-стационарах количество таких больных достигает 40 %, из них 20 % – с острым гнойным синуситом [4]. До 50 % детей с верхнечелюстными синуситами продолжают болеть и во взрослом возрасте. Воспаления околоносовых пазух могут быть источником инфекционной сенсибилизации нижлежащих дыхательных путей и легких [5].

Несмотря на наличие современных антибактериальных препаратов и высокотехнологичные методики лечения, заболеваемость риносинуситами с годами не снижается, что обуславливает последующий научный поиск и оптимизацию тактико-терапевтического алгоритма этиотропного эмпирического лечения [3].

Целью данной работы было исследование региональных различий антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов больных риносинуситами на территории АР Крым.

Материал и методы. От обследованных на территории АР Крым 534 больных риносинуситами было выделено 1362 штамма микроорганизмов и 92 штамма патогенных

грибов. Была проанализирована чувствительность к антибактериальным препаратам (гентамицину, линкомицину, рокситромицину, цефазолину, цефаклору, пefлоксацину, ванкомицину, норфлоксацину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, левомицетину, фуразолидону) 402 наиболее распространенных на территории АР Крым штаммов (что составляет 30 % от числа изолированных культур).

Исследование проводили в шести городах региона: Симферополе, Ялте, Евпатории, Керчи, Джанкое, Красноперекоске, где территориально соединяются различные климатические и антропогенные составляющие местности [6, 7].

Бактериологические и микологические исследования проводили в соответствии с действующими инструктивно-методическими документами. Согласно принятым методикам получали микрофлору из выделений больных риносинуситами. Антибиотикочувствительность идентифицированных штаммов микроорганизмов определяли на среде АГВ с помощью стандартных бумажных дисков, диско-диффузионным методом [8]. Полученные значения диаметров зон задержки роста сравнивали с контрольными значениями, и исследуемые штаммы относили к одной из трех категорий чувствительности: чувствительные, умеренно-резистентные, резистентные.

Результаты и их обсуждение. Данные частоты выделения резистентных штаммов культур от больных риносинуситами в зависимости от населенного пункта АР Крым приведены в таблице. Анализ этих данных свидетельствует о различии количественно-

городах АР Крым (суммарно по всем возбудителям), абс. ч. ($\% \pm \Delta_{950}$)

Джанкой	Красноперекоск	Керчь	Всего по городам
40 (43,5±10,1)	19 (44,2±14,8)	18 (51,4±16,6)	230 (57,2±4,8)
56 (60,9±10,0)	30 (69,8±13,7)	19 (54,3±16,5)	281 (69,9±4,5)
47 (51,1±10,2)	29 (67,4±14,0)	14 (40,0±16,2)	252 (62,7±4,7)
12 (13,0±6,9)	3 (8,9±7,5)	6 (17,1±12,5)	60 (14,9±3,5)
16 (17,4±7,7)	1 (4,4±4,4)	4 (13,5±10,3)	66 (14,4±3,6)
22 (23,9±8,7)	4 (11,1±8,6)	2 (8,1±7,6)	99 (24,6±4,2)
28 (30,4±9,4)	16 (37,2±14,4)	15 (42,9±16,4)	171 (42,5±4,8)
15 (16,3±7,5)	4 (11,1±8,6)	5 (14,3±11,6)	53 (13,2±3,3)
6 (6,5±5,0)	1 (4,4±4,4)	0	12 (3,0±1,7)
10 (10,9±6,4)	1 (4,4±4,4)	8 (22,9±13,9)	38 (9,5±2,9)
2 (3,2±3,0)	–	5 (14,3±11,6)	22 (5,5±2,2)
–	–	–	5 (1,2±1,1)
92	43	35	402

го состава антибиотикорезистентных штаммов, изолированных в отдельных городах, а также в АР Крым в целом. Наибольшая резистентность штаммов отмечалась к рокситромицину и гентамицину в 83,8 и 82,9 % случаев соответственно. Что касается цефалоспориновой группы антибактериальных препаратов (цефаклор, цефазолин, цефтриаксон), то количество резистентных штаммов было значительно меньше и колебалось в пределах от 4,4 до 22,9 %.

Резистентность выделенных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда колебалась в пределах 0–48,6 %, резистентность к ванкомицину регистрировалась чаще: от 30,4 до 61,3 %, к левомицетину колебалась от 3,2 до 14,3 %.

Существенно колебалась резистентность выделенных штаммов микроорганизмов в разных городах, где проводили исследование. Наибольшая была зарегистрирована в Симферополе. К линкомицину были резистентны 86,5 % штаммов.

Средние показатели частоты выделения резистентных штаммов были отмечены к цефалоспорином (18,9 % к цефазолину и 22,5 % к цефаклору). В то же время в Симферополе были самые низкие показатели резистентности штаммов к препаратам фторхинолонового ряда, главным образом к норфлоксацину (4,4 %) и ципрофлоксацину (4,5 %).

В Ялте уровни резистентности штаммов микроорганизмов имели большие различия. Резистентность колебалась в границах от чувствительной (относительно ципрофлоксацина) до 58,7 % (относительно линкомицина). Что касается чувствительности к цефалоспорином, то она была почти такой же, как в Симферополе: от 15,2 до 28,3 %.

В Евпатории отмечена высокая резистентность к линкомицину, рокситромицину, гентамицину (соответственно в 70,7; 62,7 и 56,0 % случаев), что совпадает с частотой выделения резистентных штаммов в каждом из исследованных городов АР Крым. Наибольшая чувствительность выделенных штаммов регистрировалась к препаратам фторхинолонового ряда – ципрофлоксацину и пефлоксацину, а из группы цефалоспоринов – к цефаклору, где резистентность была отмечена лишь в 9,3 % случаев.

В Джанкое отмечена высокая чувствительность выделенных штаммов к линкомицину, рокситромицину и гентамицину (60,9; 51,1 и 43,5 % соответственно). Другие показатели выделения резистентных штаммов находились в диапазоне от 3,2 % для левомицетина до 23,9 % для пефлоксацина, кроме 30,4 % для ванкомицина.

В Красноперекоске частота выделения резистентных штаммов была наименьшей и одинаковой для цефалоспоринов и фторхинолонов (колебалась от 4,4 до 8,9 % и от 4,4 до 11,1 % соответственно). Наиболее резистентными оказались штаммы к линкомицину (69,8 %), рокситромицину (67,4 %), гентамицину (44,2 %). В Керчи к гентамицину и линкомицину было выделено почти одинаковое количество резистентных штаммов (51,4 и 54,3 % соответственно), к рокситромицину 40,0 %. Другие показатели резистентных штаммов, кроме ванкомицина (42,9 %), колебались в пределах от чувствительных для ципрофлоксацина и до 22,9 % к цефтриаксону. В целом по АР Крым наибольший процент резистентных штаммов выделялся в Симферополе и Ялте, менее всего – в Джанкое и Красноперекоске.

Обращают на себя внимание низкие показатели резистентности выделенных штаммов к левомицетину, которые колебались от 14,3 % в Ялте до 3,2 % в Джанкое. Данный факт низкой частоты выделения резистентных штаммов можно объяснить неиспользованием данного препарата в лечебной практике. Кстати, ципрофлоксацин был единственным из исследованных антибактериальных препаратов, к которому выделенные штаммы были в 100 % случаев чувствительны в Ялте, Евпатории, Керчи, в то же время в Симферополе, Джанкое, Красноперекоске оказалась 4,5; 6,5 и 4,4 % резистентных штаммов соответственно. То есть прослеживаются региональные различия резистентности выделенных штаммов к препаратам в зависимости от региона выделения микробного возбудителя. В то же время отмечаются разные уровни резистентности к препарату в каждом отдельном городе.

Частота выделения резистентных штаммов уменьшалась по городам в следующей последовательности: Симферополь, Ялта, Евпатория, Джанкой, Красноперекоск, Керчь.

Выводы

1. Отмечается региональное различие резистентности выделенных штаммов. Выявлена минимальная резистентность выделенных штаммов к препаратам фторхинолонового ряда и цефалоспорином. Препаратами выбора для лечения риносинуситов следует признать ципрофлоксацин и норфлоксацин.

2. Назначение антибактериальной терапии должно базироваться на данных микробиологической диагностики и антибиотикограммы, которые должны использоваться для формирования карты резистентности возбудителей риносинуситов в регионе.

Литература

1. Ушкалова Б.А. Проблемы рациональной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей и лор-органов у больных. Фармотека 2005; 19: 23–30.
2. Янюшкин С.П., Янюшкина Е.С. Риногенные орбитальные осложнения в детской оториноларингологии (по материалам клиники 10 лет). Вестник оториноларингологии 2006; 3: 38–40.
3. Пичукова Т.А., Линьков В.И., Парамонов Б.А. Эффективность препаратов супероксиддисмутазы в лечении больных с риносинуситом. Рос. оториноларингология 2006; 5 (18): 146.
4. Волошина И.А. Анализ причин летальности больных с ЛОР-патологией на примере многопрофильных больниц г. Москвы. Рос. оториноларингология 2006; 1 (20): 43–44.
5. Леонов А.К., Покровская Н.А. Использование новой антимикробной полимерной композиции для лечения хронических форм синуситов. Рос. оториноларингология 2004; 1 (8): 70–71.
6. Багров Л.А., Боков В.А., Багров Н.В. География Крыма. К.: Либідь, 2001: 300.
7. Федоров Э.И. Экологическая направленность дальнейшего развития эпидемиологии. Эксперим. и клин. медицина 2001; 2: 14–16.
8. Решедько Г.К., Стецюк О.У. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом. Клин. микробиология и антибактериальная химиотерапия 2001; 3, 4: 348–354.

РЕГІОНАЛЬНІ ВІДМІННОСТІ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ ХВОРИХ НА РИНОСИНУСИТИ НА ТЕРИТОРІЇ АР КРИМ**М.В. Тверезовський**

Вивчено регіональні відмінності резистентності виділених штамів мікроорганізмів у 534 хворих на риносинусити в ряді міст АР Крим. Встановлено мінімальну резистентність виділених штамів до препаратів фторхінолонового ряду та цефалоспоринів. Оскільки в усіх містах частота виділення резистентних штамів була різною, призначення антибактеріальної терапії повинно базуватися на даних мікробіологічної діагностики та антибіотикограми.

Ключові слова: оториноларингологічна патологія, антибіотикорезистентність, регіональна відмінність.

REGIONAL DIFFERENCES OF ANTIBIOTICRESISTENT CULTURES OF MICROORGANISMS OF PATIENTS WITH RHINOSINUSITIS IN AR CRIMEA**M.V. Tverezovskyj**

The regional difference of resistance of selected cultures of microorganisms is studied at 534 patients with rhinosinusitis in some towns AR Crimea. It is set the minimal resistance of the selected cultures to preparations of fluoroquinolone row and cephalosporins. Thus in all towns frequency of selection of resistant cultures was different, according to that setting of antibacterial therapy must be based on information of microbiological diagnostics with sensitivity to antibiotics.

Key words: otolaryngologic pathology, antibioticresistance, regional difference.

Поступила 13.06.07

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОСЕЙ ГИПОФИЗ – НАДПОЧЕЧНИКИ И ГИПОФИЗ – ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС-ПОТОМКОВ ОТ МАТЕРЕЙ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ САНТИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА ДО БЕРЕМЕННОСТИ

Г.И. Губина-Вакулик, С.А. Денисенко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены морфометрические показатели гипофиза и уровень гормонов (кортикостерона, тестостерона и эстрадиола) в сыворотке крови потомков животных, подвергавшихся воздействию электромагнитного излучения до беременности. Установлено наличие активации оси гипофиз–надпочечники у самок и самцов, подавление оси гипофиз–половые железы у самок, формирование признаков усиления маскулинизации у самцов.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, гипофиз, гормоны.

В настоящее время в быту и на производстве широко используются электроприборы и бытовая электротехника, излучающие в окружающую среду низкоинтенсивные электромагнитные волны, и исключить их отрицательное действие на население, в том числе и на будущих матерей, невозможно [1]. Любой значимый фактор для организма оказывается в той или иной степени значимым для плода [2, 3] и проявляется в последующем онтогенезе. В литературе имеются данные о негативном влиянии электромагнитного излучения (ЭМИ) на человека и теплокровных животных [4, 5]. Работы, посвященные реакции плода на ЭМИ, испытываемое матерью, единичны.

Представляет интерес выяснить особенности развития особи-потомка при воздействии ЭМИ на мать до беременности, то есть в связи с изменениями материнского организма, в том числе с возможными изменениями половой клетки.

Целью данной работы было изучение морфофункциональных особенностей гипофиза и гормонального фона трехмесячных крыс-потомков, матери которых до беременности испытывали воздействие низкоинтенсивного ЭМИ сантиметрового диапазона.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 40 трехмесячных крысах линии Вистар массой 200–220 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Животных разделили на две группы. Первая (основная) группа животных – от самок-крыс, подвергавшихся воздействию низкоинтенсивного ЭМИ сантиметрового диапазона (1–10 см)

ежедневно по 4 часа в течение двух месяцев до беременности. Для облучения животных использовали излучатель в виде рупора прямоугольной формы с площадью основания 875 см² (высокочастотный генератор Г4-190-3/1, излучающая антенна типа П-6-23А). Излучение энергии, выражаемое в плотности потока мощности в зоне, где находились экспериментальные животные, составляло менее 3 мВт/см² (уровень, не превышающий тепловой эффект) [6]. Вторая (контрольная) группа – самки, которых ежедневно по 4 часа в течение двух месяцев до беременности выдерживали в камере, соответствующей по размерам камере прибора. Потомство крыс основной и контрольной групп выводили из эксперимента в трехмесячном возрасте путем декапитации под легким эфирным наркозом.

Для биохимического исследования брали сыворотку крови. Концентрации кортикостерона, эстрадиола, тестостерона определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы Алкор-Био (С.-Петербург).

Морфологическое исследование гипофиза выполнили по стандартной методике: фиксирование в формалине, спиртовая проводка, заливка в парафин и изготовление срезов. Срезы толщиной 5 мк окрашивали гематоксилином-эозином, галлоцианом по Эйнарсону, по Маллори. Полученные гистологические препараты изучали с помощью микроскопа Olympus VX-41 (Япония) с последующей морфометрией (площадь ядер адренкортикотропных – АКГЦ и гонадотропных – ГГЦ) с помощью программы Olympus DP-Soft.

Результаты и их обсуждение. При макроскопическом исследовании гипофиз взрослых крыс-потомков отличается от окружающей ткани головного мозга более темной окраской. Паренхима гипофиза крыс обеих групп хорошо сформирована с равномерно распределенными эндокриноцитами и большим количеством стромальных элементов. Сосуды микроциркуляторного русла в ткани животных контрольной группы выглядят умеренно полнокровными, основной группы – усиленно полнокровными. Паренхима гипофиза крыс обеих групп сформирована клетками, находящимися на различной стадии клеточной дифференцировки, наблюдаются скопления клеток в виде гнезд возле сосудов микроциркуляторного русла. Достаточно часто встречаются мелкие хромофобные клетки, имеющие маленькое темное ядро – «главные клетки», неспециализированные, обладающие способностью к делению. Исследование общей плотности клеточной популяции выявило достоверное увеличение количества аденотропоцитов (450 мкм^2) в поле зрения в гипофизе крыс-потомков основной группы: $14,1 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) против $10,5 \pm 0,3$ в контроле.

Среди различных клеточных пулов, составляющих гипофизарную паренхиму, представляло интерес изучение ГТЦ ($n=40$) и АКТЦ ($n=120$).

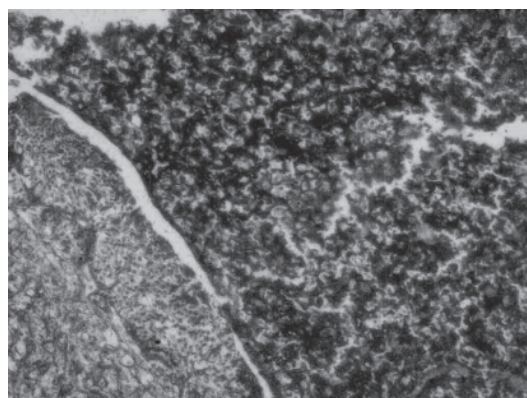
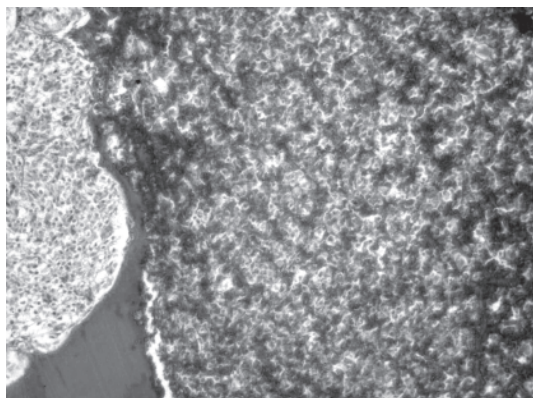
Установлено, что в гипофизе крыс-потомков (самцов и самок) контрольной группы ГТЦ располагаются диффузно в передне-центральной зоне аденогипофиза, имеют овальную или слегка угловатую форму, светлое ядро окружено темной базофильно окрашенной цитоплазмой. В гипофизе самцов основной группы более многочисленные ГТЦ расположены группами в виде гнезд возле сосудов микроциркуляторного русла в той же переднецентральной зоне, в гипофизе самок ГТЦ располагаются диффузно, изменения их

количества по сравнению с контролем не отмечается. ГТЦ основной группы у всех животных имеют достоверно меньшую площадь сечения ядра, чем в контрольной группе: $(15,3 \pm 0,3) \text{ мкм}^2$ ($p < 0,001$) против $(17,8 \pm 0,5) \text{ мкм}^2$. Еще до сопоставления морфофункционального состояния ГТЦ с уровнем эстрадиола и тестостерона в крови можно говорить о наличии сильной гипофизарной стимуляции половых желез у самцов в связи с гиперплазией ГТЦ в их гипофизе.

АКТЦ концентрируются в задней зоне аденогипофиза, при окраске гематоксилином-эозином имеют слабо базофильную окраску, при окраске по Маллори – цитоплазма окрашивается в оранжевый цвет. У животных контрольной группы зона «оранжевофильности» в аденогипофизе невелика (рисунок, *а*), тогда как у крыс основной группы наблюдается явное доминирование клеток с оранжевофильной цитоплазмой (рисунок, *б*). АКТЦ имеют округлую или овальную форму с сетчатой, слегка вакуолизированной цитоплазмой. Исследование площади сечения ядер АКТЦ выявило достоверное уменьшение его в гипофизе животных основной группы: $(15,3 \pm 0,3) \text{ мкм}^2$ ($p < 0,001$), в то время как в контроле $(19,4 \pm 0,3) \text{ мкм}^2$. Следовательно, в аденогипофизе животных основной группы имеются повышенные адаптационные возможности относительно АКТЦ, вероятно, это происходит вследствие увеличения количества клеток, продуцирующих АКТЦ, тогда как морфофункциональная активность отдельных АКТЦ уменьшена.

Функционирование половых желез и надпочечников оценено по уровню эстрадиола, тестостерона и кортикостерона в крови (таблица).

Как видно из полученных данных, воздействие ЭМИ на самок крыс до беременности отражается на уровне гормонов половозрелых потомков.



Гипофиз крысы: *а* – из контрольной группы, количество оранжевофильных аденокортикотропоцитов умеренное; *б* – из основной группы, количество оранжевофильных аденокортикотропоцитов резко увеличенное. Окраска по Маллори, $\times 400$

Уровень гормонов в сыворотке крови трехмесячных крыс-потомков

Гормон	Самки		Самцы	
	контроль (n=17)	основная группа (n=20)	контроль (n=17)	основная группа (n=20)
Кортикостерон, нМ/л	658,9±28,6	1376,8±40,2*	617,9±32,5	1448,4±42,5*
Эстрадиол, нМ/л (без учета эстрального цикла)	1,89±0,04	1,23±0,10*	0,29±0,01	0,15±0,01*
Тестостерон, нМ/л	1,19±0,05	0,96±0,02*	5,47±0,16	6,11±0,30
Соотношение эстрадиол/тестостерон	1,6/1,0	1,3/1,0	1/19	1/41

* p<0,001.

У самок и самцов основной группы достоверно повышен уровень кортикостерона в крови, в наибольшей степени у самцов, и достоверно снижен уровень эстрадиола. Уровень тестостерона достоверно понижен у самок, у самцов основной группы – без достоверных изменений, хотя отмечена тенденция к повышению.

Таким образом, выявлено, что у потомков матерей, которые подвергались воздействию ЭМИ до беременности, формируется полиэндокринный синдром, признаками которого являются гиперкортицизм и сниженный уровень половых гормонов в репродуктивном возрасте у потомков женского пола. При этом ГТЦ находятся на низком морфофункциональном уровне и, регулируя яичники и семенники, дают в конечном счете пониженный уровень эстрадиола и тестостерона в крови у самок, эстрадиола у самцов. Исходя из особенностей постановки эксперимента, можно предположить, что перемещение животных из клетки и манипуляции, предшествовавшие забору, сформировали стрессовую ситуацию, на что животные основной группы отреагировали формированием гиперкортико-стеронемии. Сопоставляя этот факт с обнаружением повышенного количества АКГЦ в гипофизе, можно говорить о том, что животные основной группы предрасположены к гиперреакции системы гипофиз–надпочечники в ответ на действие стрессового фактора. Такая гиперреакция оси АКГЦ–надпочечники может истощать защитные резервы организма. Известно также, что высокий уровень глюкокортикоидов снижает активность им-

мунной системы [7], подавляет половую функцию. Причем, вероятно, уровень подавления у самок выше, чем у самцов. Поэтому в данном эксперименте нами обнаружено у самок более значительное снижение содержания в крови эстрадиола, чем тестостерона, а у самцов резкое увеличение относительного содержания тестостерона (таблица). Это свидетельствует о том, что у самок основной группы половая функция осуществляется на несколько пониженном уровне, а у самцов – с явлениями повышения маскулинизации.

Выводы

1. Воздействие электромагнитного излучения на крыс до беременности приводит к развитию гиперпластических процессов в аденогипофизе потомков.

2. Низкий морфофункциональный уровень адrenокортикотропоцитов (меньшая по сравнению с контролем площадь ядер клеток) компенсируется большим их количеством в аденогипофизе и вызывает повышенную активацию надпочечников (достоверно более высокий уровень кортикостерона) у животных основной группы.

3. У самцов основной группы сниженная морфофункциональная активность гонадотропоцитов аденогипофиза компенсируется повышенным их количеством и проявляется изменением соотношения эстрадиол/тестостерон в сторону маскулинизации. У самок основной группы низкая морфофункциональная активность гонадотропоцитов проявляется сниженным уровнем как эстрадиола, так и тестостерона.

Литература

1. Григорьев Ю.Г. Отдаленные последствия биологического действия электромагнитных полей. Радиационная биология. Радиоэкология 2000; 40, 2: 217–225.
2. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И. Влияние особенностей внутриутробного развития на адаптационные возможности после рождения: Матер. науч.-практич. конф. «Від фундаментальних досліджень до прогресу в медицині». Харків, 2005: 76.
3. Сергієнко Л.Ю., Малова Н.Г., Геращенко Г.В. та ін. Поліендокринопатії та порушення остеогенезу гестаційного походження. Повідомлення 1: Гістоструктурні характеристики функціонального стану та реакції на стрес надниркових залоз нащадків стресованих матерів. Пробл. ендокрин. патології 2004; 2: 69–74.

4. Григорьев Ю.Г. Человек в электромагнитном поле (существующая ситуация, ожидаемые био-эффекты и оценка опасности). Радиационная биология. Радиоэкология 1997; 37, 4: 690–702.
5. Андрейчук Л.А., Навакатикян М.А. Чувствительность некоторых звеньев эндокринной системы к воздействию переменных ЭМП промышленной частоты. Гигиена населенных мест. К., 1999; 34: 38–47.
6. Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: Наука, 1968. 287 с.
7. Биохимия. Под ред. чл.-кор. РАН, проф. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 780 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕГУЛЯТОРНИХ ОСЕЙ ГІПОФІЗ – НАДНИРКОВІ ЗАЛОЗИ ТА ГІПОФІЗ – СТАТЕВІ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ-НАЩАДКІВ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ САНТИМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ ДО ВАГІТНОСТІ

Г.І. Губіна-Вакулік, С.А. Денісенко

Вивчено морфометричні показники гіпофізу і рівень гормонів (кортикостерону, тестостерону та естрадіолу) в сироватці крові нащадків тварин, які зазнали впливу електромагнітного випромінювання до вагітності. У щурів-нащадків виявлені активація осей гіпофіз–надниркові залози у самиць і самців, пригнічення осі гіпофіз–статеві залози у самиць, формування ознак підвищення маскулінізації у самців.

Ключові слова: електромагнітне випромінювання, гіпофіз, гормони.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF REGULATORY AXES OF THE PITUITARY – ADRENAL AND PITUITARY – SEXUAL GLANDS BY THE RATS' DESCENDANTS FROM THE MALES, WHICH WAS TREATED BY ELECTROMAGNETIC WAVES CENTIMETRIC RANGE BEFORE PREGNANCY

G.I. Gubina-Vakulik, S.A. Denisenko

There were studied the morphometrical data of the pituitary and the hormone's level (corticosterone, testosterone and estradiol) in the serum of blood during the experiment on the animals descendants influenced by electromagnetic waves before pregnancy. It was stated activation to axis pituitary gland-adrenal glands in males and females, suppression to axis pituitary gland-sexual gland in females, formation of the signs to intensification of masculinization in males.

Key words: electromagnetic wave, pituitary gland, hormones.

Поступила 10.07.07

ИЗМЕНЕНИЯ ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА

С.И. Доломатов, В.А. Жуков

Одесский государственный медицинский университет

Показано, что экзогенный тироксин вызывает изменения показателей деятельности почек крыс: понижение клиренса креатинина, увеличение абсолютных и стандартизированных параметров почечной экскреции катионов натрия и калия, снижение натрий/калиевого коэффициента мочи. Введение крысам трийодтиронина приводит к умеренному уменьшению клиренса креатинина и росту почечной экскреции натрия, существенно не влияя на выведение почками ионов калия.

Ключевые слова: тироксин, трийодтиронин, крысы, ионорегулирующая функция почек.

Тиреоидные гормоны в норме играют важную роль в регуляции обменных процессов в почечной паренхиме, включая состояние канальцевого транспорта натрия [1, 2]. У белых крыс экспериментальные модели гипертиреоза и гипотиреоидного статуса организма вызывают закономерные изменения ионорегулирующей функции почек [3–5]. Данные клинических исследований показывают, что избыточная продукция в организме тиреоидных гормонов существенно влияет на состояние реабсорбции одновалентных катионов эпителием нефрона у пациентов с гипертиреозом [6]. Большинство авторов полагает, что тироксин (Т4) является физиологически малоактивным предшественником 3,5,3'-трийодтиронина (Т3), тем не менее в литературе имеются единичные публикации, подчеркивающие, что изучение биологической эффективности Т4 и Т3 имеет большое значение для теории и практики медицины [7–9].

Целью работы было сравнительное изучение влияния экзогенных Т4 и Т3 на ионорегулирующую функцию почек белых крыс.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 50 беспородных крысах-самцах с массой тела 160–180 г. Гипертиреоз вызывали 10-дневным ежесуточным внутрижелудочным введением суспензии Т4 или Т3 на 1%-ном крахмальном растворе (производства фирмы «Берлин Хеми», Германия). Т4 вводили по 100 мкг/1 кг массы тела (1-я группа, n=15), Т3 – по 20 мкг/1 кг (2-я группа, n=15). Контрольную группу составили 20 крыс. Функцию почек крыс изучали в условиях 5%-ной водной нагрузки через 24 часа после завершения введения гормонов. Мочу собирали в течение 2 часов. Из эксперимента животных выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизирова-

ли гепарином и после центрифугирования (50 с⁻¹, 15 мин) собирали плазму крови для дальнейшего анализа. К⁺ и Na⁺ в моче определяли с помощью метода фотометрии пламени. Креатинин в плазме крови и моче определяли фотометрически на спектрофотометре «СФ-46» (Россия) в реакции с пикриновой кислотой. Показатели абсолютной экскреции катионов почками с учетом массы тела животных, а также величину стандартизированной на единицу объема клубочкового фильтрата экскреции ионов вычисляли в соответствии с ранее описанными методами [10, 11].

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что введение животным Т4 (1-я группа) существенно не влияет на величину диуреза (таблица). Между тем в данной группе животных выявлено достоверное понижение значений клиренса креатинина. Анализ ионорегулирующей функции почек показал, что у крыс, получавших Т4, имеет место достоверное повышение концентрации натрия в моче и прирост параметров экскреции катиона почками как в абсолютном выражении, так и при стандартизации на 1 мл клубочкового фильтрата. Наряду с этим, повышаются абсолютные и стандартизированные значения экскреции калия почками на фоне достоверного понижения натрий/калиевого коэффициента мочи.

Результаты изучения деятельности почек крыс 2-й группы свидетельствуют, что введение Т3 приводит к достаточно умеренным изменениям исследуемых параметров (таблица). В частности, не найдено статистически значимых межгрупповых различий величин диуреза и относительного диуреза между животными 2-й и контрольной групп.

Состояние ионорегулирующей функции почек крыс после 10-дневного введения ТЗ и Т4 ($M \pm t$)

Параметр	Группы		
	контрольная (n=20)	1-я (Т4, n=15)	2-я (ТЗ, n=15)
Диурез, мл за 2 ч на 100 г	3,6±0,1	3,9±0,2	3,4±0,3
Относительный диурез, %	72,3±2,6	77,5±3,9	67,8±5,6
Клиренс креатинина, мкл/мин	599±21	397±24*	497±23 [#]
Концентрация натрия в моче, ммоль/л	0,48±0,03	0,63±0,04*	0,78±0,07*
Экскреция натрия, мкмоль за 2 ч на 100 г	1,62±0,08	2,35±0,019*	2,46±0,016*
Концентрация калия в моче, ммоль/л	8,1±0,6	15,3±1,2*	9,8±0,8
Экскреция калия, мкмоль за 2 ч на 100 г	30,2±2,1	60,1±5,4*	31,9±3,7
Натрий/калиевый коэффициент мочи, ед.	0,068±0,012	0,041±0,009*	0,087±0,004 [#]
Стандартизированная экскреция Na, мкмоль/мл КФ	0,0243±0,0019	0,0492±0,0025*	0,0405±0,0053*
Стандартизированная экскреция K, мкмоль/мл КФ	0,452±0,037	1,148±0,074*	0,538±0,049

Примечание. * $p < 0,01$; [#] $p < 0,05$ достоверность отличий в сравнении с контрольной группой крыс.

При этом уровень клиренса креатинина несколько ниже, чем в контроле. В то же время содержание натрия в моче крыс 2-й группы, а также темпы выведения катиона с конечной мочой достоверно повышены, однако концентрация калия в моче и параметры его выделения почками находятся на уровне контрольных показателей, а значения натрий/калиевого коэффициента мочи возрастают в сравнении с контрольными данными.

Следует отметить, что протекающие в корковом веществе почки процессы конверсии Т4 в Т3 обеспечивают также метаболический клиренс тиреоидных гормонов и выведение из организма водорастворимых йодсодержащих соединений [7]. Данные механизмы у крысы характеризуются некоторыми видовыми особенностями, однако монодейодиназа 1-го типа, локализованная на базолатеральной мембране эпителия проксимального отдела нефрона, так же, как и у человека, непосредственно участвует в регуляции системного уровня ТЗ [12]. В то же время авторы опубликованных в литературе результатов сравнительного анализа биологической эффективности ТЗ и Т4 не исключают возможности самостоятельной регуляторной роли каждого из гормонов [13–16]. Однако предварительное введение крысам селективного ингибитора дейодиназы 1-го типа – пропилтиоурацила – полностью не отменяет биологические эффекты экзогенного Т4 [14]. Интенсивность связывания тиреоидных гормонов рецепторами тесно коррелирует с величиной их концентрации в плазме крови [17]. При этом темпы поглощения клетками Т4 не ниже, чем клетками ТЗ [18,

19]. Наряду с этим, ренальная паренхима является одной из основных мишеней для тиреоидных гормонов. Экспериментальный гипертиреоз, индуцированный введением крысам экзогенного Т4, вызывает закономерную перестройку деятельности почек, проявляющуюся в понижении клиренса креатинина и ослаблении эффективности механизмов канальцевой реабсорбции веществ [20]. Возможно, усиление почечных потерь натрия при экспериментальном гипертиреозе происходит вследствие прямого влияния избыточных количеств тироксина в плазме крови на натрийтранспортирующие белки в канальцевом эпителии [21], параметры системной и внутривисочечной гемодинамики [22], а также ренальные гуморальные системы, обеспечивающие ауторегуляцию гомеостатических функций почки [20, 23]. Существует мнение, что перестройка деятельности почек при гипертиреоидном статусе организма происходит в результате прямого сосудорасширяющего влияния ТЗ и, как следствие, повышения активности внутривисочечной ренин-ангиотензиновой системы и модуляции канальцевой реабсорбции осмотически активных веществ и жидкости [24]. Собственные результаты исследований показывают, что 10-дневное введение крысам ТЗ приводит к менее выраженному снижению клиренса креатинина, существенно не влияя на экскрецию почками калия по сравнению с группой животных, получавших Т4. Нельзя исключить, что изменения транспорта ионов эпителием нефрона крыс, подвергавшихся введению Т4, во многом обусловлены усилением внутривисочечной продукции ангиотен-

зина-II, оксида азота, эндотелинов, а также большим влиянием минералкортикоидов и симпатических нервных окончаний на функцию почки [23]. Анализируя данные литературы, посвященные изучению роли T4 и T3 в процессах регуляции реабсорбции веществ в канальцевом отделе нефрона, можно заключить, что T3, как и T4, обладает способностью повышать секрецию ренина клетками югста гломерулярного аппарата *in vivo* и *in vitro* [25], оказывать прямое модулирующее воздействие на проксимальную реабсорбцию натрия [26], стимулировать выработку атриального натрийуретического пептида и оксида азота на фоне угнетения продукции аргинин-вазопрессина [27]. Наряду с этим, NO-независимое, прямое расслабляющее воздействие на гладкомышечные элементы резистивных сосудов экспериментально подтверждено только для T3 [24]. Кроме того, показано, что T3 обладает способностью к эффективному снижению экспрессии AT1 субпопуляции рецепторов к ангиотензину-II [28]. Приведенные факты дают основание предположить, что такие особенности регуляторных эффектов T3 способ-

ствуют ослаблению перестройки деятельности почек на сосудисто-клубочковом и канальцевом уровнях, предотвращая резкое изменение параметров клубочковой фильтрации и канальцевого транспорта веществ. Кроме того, высокая способность эритроцитов млекопитающих депонировать T3 в количестве, более чем на порядок превышающем содержание гормона в плазме крови [29], по нашему мнению, также может способствовать ослаблению нефротропного эффекта T3.

Выводы

Десятидневное введение крысам тироксина сопровождается отчетливым изменением показателей деятельности почек: понижением клиренса креатинина, увеличением абсолютных и стандартизированных параметров почечной экскреции катионов натрия и калия, снижением натрий/калиевого коэффициента мочи.

Десятидневное введение животным трийодтиронина приводит к умеренному уменьшению клиренса креатинина и росту почечной экскреции натрия, существенно не влияя на показатели выведения почками ионов калия.

Литература

1. Brent G.A. The molecular basis of thyroid hormone action. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331, 13: 847–853.
2. Therien A.G., Blostein R. Mechanisms of sodium pump regulation. *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2000; 279, 3: C541–C566.
3. Capasso G., De Tommaso G., Pica A. et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner. Electrolyte Metab.* 1999; 25, 1–2: 56–64.
4. Sabio J.M., Garcia-Estan J., Garcia del Rio C., Vargas F. Effects of Nw-nitro L-arginine methyl ester on the response to NaCl load in hyper- and hypothyroid rats. *Horm. Metab. Res.* 1994; 26, 9: 409–412.
5. Schmitt R., Klusmann E., Kahl T. et al. Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats. *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003; 284, 5: F1097–104.
6. Owada A., Tomita K., Ujiie K. et al. Decreased lithium clearance in patients with hyperthyroidism. *Nephron.* 1993; 64, 1: 37–41.
7. Hulbert A.J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol. Rev.* 2000; 75, 4: 519–631.
8. Blanchard K.R. Dosage recommendations for combination regimen of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89, 3: 1486–87.
9. Walsh J.P., Stuckey B.G.A. Dosage recommendations for combination regimen of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89, 3: 1487–88.
10. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Алтайск. кн. изд-во, 1972. 199 с.
11. Пахмурный Б.А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1969. 29 с.
12. Nguyen T.T., Chara F., DiStefano J.J. Direct measurement of the contributions of type I and type II 5'-deiodinases to whole body steady state triiodothyronine production from thyroxine in the rat. *Endocrinol.* 1998; 139, 11: 4626–33.
13. Escobar-Morreale H.F., Obregon M.J., Hernandez A. et al. Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinol.* 1997; 138, 6: 2559–68.
14. Frumess R.D., Larsen P.R. Correlation of serum triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) with biologic effects of thyroid hormone replacement in propylthiouracil-treated rats. *Metabolism* 1975; 24, 4: 547–554.
15. Larsen P.R., Frumess R.D. Comparison of the biological effects of thyroxine and triiodothyronine in the rat. *Endocrinol.* 1977; 100: 980–988.
16. Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K. et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85: 734–738.
17. Silva J.E., Dick T.E., Larsen P.R. The contribution of local tissue thyroxine monodeiodination to the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine in pituitary, liver, and kidney of euthyroid rats. *Endocrinol.* 1978; 103: 1196–1207.

18. *Benvenega S., Alesci S., Trimarchi F.* High-density lipoprotein-facilitated entry of thyroid hormones into cells: a mechanism different from the low-density lipoprotein-facilitated entry. *Thyroid* 2002; 12, 7: 547–556.
19. *Hennemann G., Docter R., Friesema E.C.H. et al.* Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocrine Rev.* 2001; 22, 4: 451–476.
20. *Rodriguez-Gomez I., Sainz J., Wangensteen R. et al.* Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003; 42, 2: 220–225.
21. *Azuma K.K., Blakovetz D.F., Magyar C.E. et al.* Renal Na⁺/H⁺ exchanger isoforms and their regulation by thyroid hormone. *Amer. J. Physiol.* 1997; 270, 2: 585–592.
22. *Garcia-Estan J., Atucha N.M., Quesada T., Vargas F.* Involvement of renin-angiotensin system in the reduced pressure natriuresis response of hyperthyroid rats. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1995; 268, 5: E897–E901.
23. *Rodriguez-Gomez I., Wangensteen R., Moreno J.M. et al.* Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 288, 6: E1252–57.
24. *Klein I., Ojamaa K.* Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344, 7: 501–509.
25. *Ichihara A., Kobori H., Miyashita Y. et al.* Differential effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1998; 274, 2: E224–E231.
26. *Li X., Misik A.J., Rieder C.V. et al.* Thyroid Hormone Receptor TR1 Regulates Expression of the Na⁺/H⁺ Exchanger (NHE1). *J. Biol. Chem.* 2002; 277, 32: 28656–62.
27. *Fommei E., Iervasi G.* The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: Evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87, 5: 1996–2000.
28. *Fukuyama K., Ichiki T., Takeda K. et al.* Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone. *Hypertension* 2003; 41: 598–604.
29. *Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Доломатов С.И.* Влияние физико-химических факторов in vitro на гормондепонирующую способность эритроцитов человека. *Проблемы эндокринологии* 2001; 47, 5: 41–43.

ЗМІНИ ІОНЕРЕГУЛЮЮЧОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЕКЗОГЕННОГО ТИРОКСИНУ І ТРИЙОДТИРОНІНУ

С.І. Доломатов, В.А. Жуков

Показано, що екзогенний тироксин викликає зміни показників діяльності нирок щурів: зниження кліренсу креатиніну, збільшення абсолютних і стандартизованих параметрів ниркової екскреції катіонів натрію і калію, зниження кальцій/калієвого коефіцієнта сечі. Введення щурам трийодтироніну приводить до помірного зменшення кліренсу креатиніну і зростання ниркової екскреції натрію, суттєво не впливаючи на виведення нирками іонів кальцію.

Ключові слова: тироксин, трийодтиронін, щури, іонорегулююча функція нирок.

PARTICULARITIES OF KIDNEYS' IONREGULATING FUNCTION OF WHITE RATS UNDER INFLUENCE OF EXOGENOUS THYROXINE AND TRIIODOTHYRONINE

S.I. Dolomatov, V.A. Zhukov

It is showed, that exogenous T4 results changes activity of rats' kidneys: decreasing of dimensions of creatinines clearances, increasing absolute and standardizing dimensions of renal excretion of sodium and potassium, decreasing sodium/potassium ratio of urine. Injection of T3 to rats results moderate decreasing of dimensions of creatinines clearances, increasing of sodiums' renal excretion. It does not influence on dimensions of renal excretion potassium.

Key words: thyroxine, triiodothyronine, rats, kidneys' ionregulating function.

Поступила 07.06.07

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ

А.Г. Шевченко

Харьковский государственный медицинский университет

Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала

У больных хроническим гломерулонефритом на различных стадиях болезни изучен уровень интерлейкина-12 в плазме крови. Установлено достоверное его повышение относительно показателя контрольной группы по мере прогрессирования заболевания. У больных с синдромом артериальной гипертензии на III, IV и V стадиях и у больных с нефротическим синдромом на II, III, IV и V стадиях хронической болезни почек выявлен достоверно повышенный уровень интерлейкина-12 в плазме крови в сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-12, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек.

Цитокины играют важную роль в механизме различных патологических процессов, в том числе в патогенезе нефропатий. Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных взаимодействий. Они определяют выживаемость клеток, стимуляцию и ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз клеток. Способность цитокинов регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после их взаимодействия с комплементарными рецепторами на поверхности клеток сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Целенаправленность и эффективность действия цитокинов связана с наличием рецепторов, располагающихся на поверхности мембраны клеток-мишеней [1–4]. Выделяют суперсемейство рецепторов гемопоэтических ростовых факторов, в которое включены рецепторы ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-12 и др. Члены этого семейства отличаются тем, что имеют несколько доменов в экстрацеллюлярной части рецептора. Часть этих рецепторов используется для проведения сигнала в клетку через общую субъединицу – гликопротеин gp130. К ним относятся рецепторы для ИЛ-6, лейкоингибирующего фактора, онкостатина М, ИЛ-9, ИЛ-11 и ИЛ-12. Сочетание специфической субъединицы цитокинового рецептора и gp130 приводит к формированию высокоаффинного рецептора. Блокирование gp130 антителами к нему приводит к снятию прово-

димого сигнала. Наличие общего трансдуктора сигнала предполагает и общность биологических функций цитокинов [2, 5–8].

ИЛ-12, первоначально известный как NKCSF (natural killer cell stimulatory factor), в последнее время рассматривается в качестве основного фактора, обеспечивающего взаимосвязь фагоцитов и лимфоцитов в регуляции адаптивного иммунитета. ИЛ-12 является гликопротеином с молекулярным весом 70 кДа, который состоит из двух гликозилированных субъединиц: р40 и р35, связанных между собой дисульфидными мостиками. Дисульфидные связи играют важную роль в биологической активности ИЛ-12. Субъединицы кодируются двумя различными, независимыми друг от друга генами. ИЛ-12 секретируется прежде всего активированными макрофагами и влияет на иммунные клеточные реакции [2, 9–11].

Важным свойством ИЛ-12 является усиление экспрессии FasL и индукция апоптоза. ИЛ-12 ингибирует ангиогенез. Антиангиогенное действие ИЛ-12 реализуется на уровне рецепторов протеинкиназ, адгезивных молекул и других поверхностных структур [1, 2, 12, 13]. ИЛ-12 считается стимулятором натуральных киллеров (NK), превращающим их в лимфокин-активированные киллеры. Он действует как ростовой фактор при активации Т- и NK-клеток. При этом он действует в качестве индуктора секреции интерферона и ингибитора синтеза IgE, индуцированного ИЛ-4. ИЛ-12 способствует также пролиферации CD4, CD8 лимфоцитов, стимуляции гемопоэза [1–3, 12, 13], играет важную роль при аутоиммунных

заболеваниях, в резистентности к бактериальной или паразитарной инфекции, антивирусном ответе [2, 4].

Целью данного исследования явилось изучение уровня ИЛ-12 в плазме крови больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) на разных стадиях болезни.

Материал и методы. Обследовано 75 больных ХГН на разных стадиях функционального состояния почек в возрасте от 16 до 74 лет. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц в возрасте от 19 до 29 лет. Обследованные больные были разделены на 5 групп в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП) согласно классификации, утвержденной на II съезде нефрологов Украины в сентябре 2005 г.: 1-я группа – 18 больных с I стадией ХБП; 2-я – 16 больных со II стадией ХБП; 3-я – 12 больных с III стадией ХБП; 4-я – 11 больных с IV стадией ХБП; 5-я – 16 больных с V стадией ХБП. В каждой группе больные были разделены на три подгруппы в зависимости от клинико-лабораторных синдромов: с изолированным мочевым синдромом (ИМС, всего 14 чел.), с синдромом артериальной гипертензии (САГ, всего 38 чел.) и с нефротическим синдромом (НС, всего 23 чел.).

Концентрацию ИЛ-12 в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного набора CYTELISA CYTIMMUNE (США).

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Отмечено достоверное увеличение уровня ИЛ-12 по мере прогрессирования ХГН в сравнении с контрольной группой. Уровень ИЛ-12 в контрольной группе составлял $(24,53 \pm 0,64)$ пг/мл, наиболее высокий уровень имел место у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, что достоверно выше, чем в контрольной группе. У больных с САГ уро-

вень ИЛ-12 достоверно повышался при ХБП III, IV и V стадий. При НС уровень ИЛ-12 достоверно повышался относительно контрольной группы у больных с ХБП II, III, IV и V стадий. У больных с ИМС достоверного повышения ИЛ-12 не обнаружено (таблица).

Наблюдались также существенные различия уровня данного цитокина в подгруппах с различными клинико-лабораторными синдромами ХГН. Так, средний уровень ИЛ-12 у больных с ИМС был достоверно ниже, чем у больных с САГ ($p < 0,05$) и НС ($p < 0,01$), а у больных с САГ достоверно ниже, чем с НС ($p < 0,05$). Анализ различий уровня ИЛ-12 у больных с САГ в зависимости от функционального состояния почек показал достоверное повышение уровня ИЛ-12 по мере прогрессирования заболевания. Так, показатель ИЛ-12 у больных в группе с ХБП I стадии достоверно ниже, чем при ХБП III стадии ($p < 0,01$), ХБП IV стадии ($p < 0,05$), ХБП V стадии ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-12 в группе с ХБП II стадии достоверно ниже, чем в группе с ХБП III стадии ($p < 0,001$), ХБП IV стадии ($p < 0,01$) и ХБП V стадии ($p < 0,01$). Уровень ИЛ-12 в крови больных с ХБП III стадии, ХБП IV стадии, ХБП V стадии достоверно не различался. У больных с НС уровень ИЛ-12 при ХБП I стадии достоверно ниже, чем при ХБП II стадии ($p < 0,05$), ХБП III стадии ($p < 0,001$), ХБП IV стадии ($p < 0,01$), ХБП V стадии ($p < 0,01$). Все это может говорить о повышении уровня ИЛ-12 по мере прогрессирования заболевания у больных с САГ и НС.

Корреляционный анализ показал неравнозначный характер между уровнями ИЛ-12 в крови в зависимости от различных факторов прогрессирования ХГН (длительности заболевания, синдрома). Наиболее значимые связи наблюдались у больных с НС. Корреляционных связей между возрастом больных и длительностью заболевания не

Уровень ИЛ-12 в крови больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) на разных стадиях функционального состояния почек и в зависимости от клинико-лабораторных синдромов ($M \pm m$)

Стадия ХГН	Больные с синдромом		
	изолированным мочевым (n=14)	артериальной гипертензии (n=38)	нефротическим (n=23)
Средний уровень	$26,5 \pm 1,0$	$30,6 \pm 1,1^*$	$34,3 \pm 1,2^{\#}$
I	$25,9 \pm 1,5$	$26,6 \pm 1,9$	$25,8 \pm 2,0$
II	$27,1 \pm 2,0$	$25,6 \pm 0,9$	$33,7 \pm 2,9^*$
III	–	$32,9 \pm 0,8^{\#}$	$36,2 \pm 0,3^{\#}$
IV	–	$32,6 \pm 1,3^{\#}$	$39,7 \pm 5,4^{\wedge}$
V	–	$32,6 \pm 1,3^{\#}$	$36,5 \pm 4,2^{\wedge}$

Примечания. 1. ИЛ-12 в контрольной группе $24,53 \pm 0,64$.

2. * $p < 0,01$; # $p < 0,001$ и $\wedge p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

найденно. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ-12 и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с НС при ХБП I ($r=+0,7$; $p<0,05$) и II ($r=+0,6$; $p<0,05$) стадий, далее по мере прогрессирования эта связь уменьшалась. У больных с САГ и ИМС этой связи не выявлено. Согласно литературным данным, понижение СКФ коррелирует с выраженностью атрофии канальцевого эпителия, а не с тяжестью клубочкового поражения [1, 6–8]. Это может объяснить различие корреляционной связи между уровнем интерлейкина и СКФ.

Слабая корреляционная связь прослеживалась между уровнем ИЛ-12 и артериальной гипертензией ($r=+0,4$; $p<0,05$) у всех больных с ХБП II и III стадий ($r=+0,4$; $p<0,05$). У больных с САГ эта связь наиболее выражена при ХБП III ($r=+0,5$; $p<0,05$) и IV ($r=+0,6$; $p<0,05$) стадий, что свидетельствует о повреждающей роли системного кровяного давления и гидростатического внутривенного давления, ведущих к повреждению мезангия и эндотелия клубочка, местному накоплению тромбоцитов и макрофагов, высвобождению фактора роста. Клетки мезангия под воздействием фактора роста начинают пролиферировать и выделять межклеточный матрикс. Происходит гипертрофия клубочков в ответ на действие ангиотензина II и цитокинов [1, 3, 11, 13].

Наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем ИЛ-12 в крови и протеинурией у больных при ХБП II ($r=+0,5$; $p<0,05$) и IV ($r=+0,6$; $p<0,05$) стадий говорит о том, что протеиновая перегрузка эпителия проксимальных канальцев активирует

ет Т-хелперы, гены воспалительных и вазоактивных веществ (цитокины, эндотелины), которые секретируются в избыточном количестве через базальные отделы тубулярных клеток. В то же время при высокой протеинурии, свидетельствующей о повышенной проницаемости гломерулярного фильтра, возможна потеря цитокинов с мочой с соответствующим снижением их уровня в крови, о чем говорит отсутствие корреляционной зависимости между протеинурией и уровнем ИЛ-12. У больных с НС наблюдалась обратная корреляционная зависимость между протеинемией и уровнем ИЛ-12 при ХБП I ($r=-0,6$; $p<0,05$) и II ($r=-0,5$; $p<0,05$) стадий. Под влиянием протеинурии активируется миграция в интерстиций макрофагов, усиливающих воспаление. Далее склерозирование межклеточной ткани почек происходит через включение механизма стимуляции функции фибробластов [7, 10, 14].

Выводы

1. Уровень ИЛ-12 повышался у всех больных хронической болезнью почек на всех этапах функционального состояния почек. Наиболее высокие уровни ИЛ-12 обнаружены у больных с нефротическим синдромом и синдромом артериальной гипертензии.

2. Протеинурию можно рассматривать с позиции маркера тяжести не только гломерулярных, но и интерстициальных поражений.

3. ИЛ-12, очевидно, контролирует течение и интенсивность воспалительного ответа в почках и может явиться маркером темпов прогрессирования хронического гломерулонефрита.

Литература

1. Богомазова С.Ю., Гладких О.П., Иванов А.А. и др. Цитокины и внеклеточный матрикс при экспериментальных гломерулопатиях. Архив патол. 1997; 6: 45–50.
2. Демьянова А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 3, 2: 20–34.
3. Иванов А.А., Гладких О.П., Шилов Е.М. и др. Влияние ряда цитокинов на пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию внеклеточного матрикса при анти-ГБМ-нефрите. Вестн. Рос. АМН 1995; 5: 52–56.
4. Matsumoto K. Decreased release of IL-10 by monocytes from patients with lipid nephrosis. Clin. Exp. Immunol. 1995; 102: 603–607.
5. Кетлинский С.А., Калинин О.Н. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология 1995; 5: 30–44.
6. Пальцев Н.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 223 с.
7. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология 1997; 5: 7–13.
8. Dinarello C. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. J. Lnf. Dis. 1991; 163: 1177–84.
9. Ватурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. Нефрология и диализ 2002; 4, 4: 232–239.
10. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Тер. архив 1996; 6: 5–10.
11. Descamps-Latscha B., Herbelin A., Nguyen A.T. et al. Balance between IL-1, TNF, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. J. Immunol. 1995; 154: 882–892.
12. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия. Иммунология 1999; 5: 5–8.

13. Ketteler M., Noble N.A., Border W.A. Transforming factor-beta and angiotensin II: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis. *Annu. Rev. Physiol.* 1995; 57: 279–295.

14. Noris M., Remuzzi G. New insights into circulating cell-endothelium interaction and their significance for glomerular pathophysiology. *Amer. J. Kidney Int.* 1990; 38: 86–95.

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-12 У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ХВОРОБИ

О.Г. Шевченко

У хворих з хронічним гломерулонефритом на різних стадіях хвороби вивчено рівень інтерлейкіну-12 у плазмі крові. Встановлено його підвищення відносно показників контрольної групи по мірі прогресування захворювання. У хворих з синдромом артеріальної гіпертензії на III, IV та V стадіях та з нефротичним синдромом на II, III, IV та V стадіях хронічної хвороби нирок виявлено вірогідно підвищений рівень інтерлейкіну-12 у плазмі крові в порівнянні з контрольною групою.

Ключові слова: *цитокіни, інтерлейкін-12, хронічний гломерулонефрит, хронічна хвороба нирок.*

ROLE OF INTERLEUKIN-12 IN PROGRESSING OF CHRONIC GLOMERULONEFRITIS WITH DIFFERENT STAGES OF DISEASE

A.G. Shevchenko

The level of interleukin-12 in plasma of blood was studied in patients with different stages chronic disease of kidneys. The level of interleukin-12 was significantly increased on all stages chronic disease of kidneys, especially in progressing of chronic glomerulonephritis. The level of interleukin-12 was significantly increased in patients with arterial hypertension on III, IV and V stages and in patients with nephritic syndrom on II, III, IV and V stages chronic disease of kidneys in compare with the given value in the controlled group.

Key words: *cytokines, interleukin-12, chronic glomerulonephritis, chronic disease of kidneys.*

Поступила 18.04.07

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.Г. Диголь, В.В. Мясоедов

Харьковский государственный медицинский университет

При первичном обследовании пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в сыворотке крови выявлена высокая исходная интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которая сочеталась с напряжением антиоксидантной (АО) защиты и повышением уровня основных пищеварительных гормонов – гастрин и серотонин. Включение в курс противоязвенного лечения сеансов лазеротерапии способствовало оптимизации активности АО-фермента (церулоплазмина) и нормализации процессов ПОЛ, снижению уровня в сыворотке крови исследуемых гормонов, что коррелировало с ускоренным заживлением язвенного дефекта.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, лазерное облучение, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, гастрин, серотонин.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки остается одной из наиболее распространенных патологий органов пищеварительной системы среди населения Украины и других стран [1]. В основе снижения резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при язвенной болезни (ЯБ) лежат метаболические сдвиги, которые в определенной степени зависят от интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и полноценного функционирования защитных физиологических антиоксидантных (АО) систем [2]. Не последнюю роль в нарушении трофики тканей желудка и двенадцатиперстной кишки играет дисбаланс между агрессивными и защитными факторами организма, что может выражаться в изменении в крови больных концентрации гормонов гипофиза, щитовидной и поджелудочной желез, пищеварительного тракта и половой системы, а нормализация этих показателей может являться критерием эффективности проводимого лечения [3].

Разработка схем и методов лечения ЯБ сохраняет в настоящее время свою актуальность как в теоретическом, так и практическом аспекте. В случае непереносимости лекарственных средств, малой их эффективности, наличия побочного действия целесообразно включать в лечебный курс немедикаментозные способы лечения, в частности лазеротерапию, которая даже при воздействии на строго ограниченную область оказывает общеорганизменный эффект [4].

Учитывая значение параметров липопероксидации и АО-систем в сочетании с пока-

зателями нейрогуморальной регуляции, мы поставили цель изучить влияние гелий-неонового лазера в сочетании с медикаментозной терапией на динамику этих показателей в крови пациентов с ЯБ.

Материал и методы. Обследовано и пролечено 63 больных обоего пола с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 35 до 62 лет. Диагноз устанавливали на основании данных клинико-биохимических и инструментальных методов обследования. Согласно данным инструментального обследования, язвы локализовались в области тела желудка, на передней и задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. Диаметр дефекта в слизистой оболочке колебался от 0,4 до 1,0 см, глубина зоны деструкции – в пределах 0,2–0,5 см.

Все больные получали курс базисной фармакотерапии с использованием жидких антацидов и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. Основная группа (29 больных) на фоне базисного лечения получала сеансы лазеротерапии с использованием гелий-неонового лазера ЛГ-75, работающего в непрерывном режиме при длине волны 632,8 нм и мощности 10–15 мВт/см². Сеансы чрезкожной (местной) лазеротерапии на зону проекции язвы проводились ежедневно по 20 мин в течение 12–15 дней. В контрольную группу вошли 34 больных, получавших только традиционное медикаментозное лечение.

Критерием эффективности комплексной терапии служили динамика эндоскопической картины, активность в крови больных перекисных процессов и состояние АО-защи-

ты, а также концентрация в сыворотке крови основных пищеварительных гормонов – гастрин и серотонина.

О состоянии перекисных процессов судили по содержанию в сыворотке крови больных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) [5] и малонового диальдегида (МДА) [6]. Полноценность АО-защиты определяли по активности в сыворотке крови церулоплазмينا [7]. Уровень гастрин определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы CIS (Франция) [8], серотонина – спектрофлюорометрическим методом [9]. У всех больных показатели определяли перед началом лечения (исходный уровень), а также на 10-е–11-е (середина курса) и 20-е–22-е сутки лечебного курса (после завершения сеансов лазеротерапии в основной группе). Референтную группу (норму) составили здоровые мужчины (доноры) соответствующего возраста.

Статистический анализ результатов исследования проводили общепринятыми методами с оценкой степени достоверности различий по t-критерию Стьюдента [10].

Результаты и их обсуждение. Как показали полученные данные (табл. 1), перед началом лечения в сыворотке крови всех обследованных пациентов с ЯБ отмечалось существенное усиление перекисных процессов, на что указывали повышенные в 1,3–1,6 раза по сравнению с группой доноров уровни ДК и МДА ($p < 0,02$). Активность церулоплазмينا, играющего важную роль в утилизации токсичных анион-радикалов в сыворотке крови, была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе доноров, что свидетельствовало о напряженности в работе АО-систем.

Традиционное медикаментозное лечение способствовало постепенному ослаблению

процессов липопероксидации, на что указывало снижение уровней перекисных продуктов в последующие сроки исследования (на 10-е–11-е и 20-е–22-е сутки). Однако даже после завершения базисной терапии (через 20 суток после начала лечения) показатели накопления продуктов ПОЛ оставались выше, чем в группе доноров.

Состоянию перекисных процессов соответствовала и динамика активности АО-фермента. В ходе медикаментозного лечения изначально повышенная активность церулоплазмينا постепенно снижалась, но полного восстановления не наблюдалось даже к концу исследования (20-е–22-е сутки).

Выраженные нарушения отмечались также со стороны нейрогуморальной регуляции. В сыворотке крови всех пациентов с ЯБ было достоверно повышено содержание таких важных гормонов желудочно-кишечного тракта, как гастрин и серотонин (табл. 2), которые определяют не только уровень секреции соляной кислоты, но и образование пищеварительных ферментов.

Исходный уровень гастрин превышал уровень нормы на 67–71 %, серотонина – на 49–52 % (табл. 2). У больных контрольной группы в ходе лечения отмечалось постепенное снижение в сыворотке крови изучаемых показателей, однако к 20-м–22-м суткам нормализовался лишь уровень серотонина, а уровень гастрин оставался достоверно выше нормы ($p < 0,05$).

У пациентов с ЯБ, которым на фоне базисного лечения проводили сеансы лазеротерапии (см. табл. 1), исходные данные также свидетельствовали об активации перекисных процессов на фоне чрезмерного напряжения АО-защиты. На 10-е–11-е сутки проводимого лечебного курса уровень ДК и

Таблица 1. Динамика показателей ПОЛ и активности церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови пациентов с ЯБ, получавших только медикаментозное лечение (контрольная группа) и на его фоне лазеротерапию (основная группа) ($M \pm m$)

Показатель	Группа доноров (n=20)	Исходный уровень (n=63)	10-е–11-е сутки (n=34)	20-е–22-е сутки (n=34)
<i>Контрольная группа</i>				
ДК, ммоль/л	2,55±0,15	3,81±0,23*	3,41±0,32*	3,04±0,18*
МДА, мкмоль/л	4,61±0,27	5,73±0,41*	5,38±0,39	5,21±0,34
Активность ЦП, у. е.	168±45	236±37*	205±32*	174±28
<i>Основная группа</i>				
ДК, ммоль/л	2,55±0,15	3,81±0,23*	4,12±0,32*	2,36±0,18 [#]
МДА, мкмоль/л	4,61±0,27	5,73±0,41*	5,66±0,29*	4,68±0,32
Активность ЦП, у. е.	168±45	236±37*	179±46 [#]	154±34

Примечание. Здесь и в табл. 2. $p < 0,05$; * достоверно относительно группы доноров; [#] достоверно относительно контрольной группы.

Таблиця 2. Динаміка вмісту гастрину і серотоніну в сировотці крові пацієнтів з ЯБ, отримавших тільки медикаментозне лікування (контрольна група) і на його фоні лазеротерапію (основна група) ($M \pm m$)

Показатель	Група донорів (n=20)	Исходный уровень (n=63)	10-е-11-е сутки (n=34)	20-е-22-е сутки (n=34)
<i>Контрольная группа</i>				
Гастрин, пк/мл	39,63±6,38	66,25±10,47*	62,84±8,36*	54,76±6,73*
Серотонин, мкмоль/л	0,358±0,026	0,544±0,037*	0,469±0,028*	0,376±0,018
<i>Основная группа</i>				
Гастрин, пк/мл	39,63±6,38	66,25±10,47*	51,28±4,21* [#]	41,58±3,96 [#]
Серотонин, мкмоль/л	0,358±0,026	0,544±0,037*	0,448±0,032*	0,294±0,014 [#]

МДА підвищувався по порівнянню з вихідними показателями, що збігалося з компенсаторним зниженням активності АО-фермента.

Після завершення курсу з використанням лазеротерапії інтенсивність ліпопероксидації в сировотці крові хворих суттєво знижувалася і рівні ДК і МДА повністю відповідали значенням норми. Активність церулоплазміна також повністю відновлювалася до рівня норми (табл. 1).

Вміст гастрину в сировотці крові хворих, отримавших сеанси лазеротерапії, уже в середині курсу (10-е-11-е сутки) було достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі (см. табл. 2). Через 20 суток після початку лікування даний показник повністю відповідав такому донорській групі. Зміни концентрації серотоніну практично відповідали таким в контрольній групі. Однак уже на 10-е-11-е сутки лікування в цій групі відзначалося більш суттєве зниження показника, і кінці спостережень (20-е-22-е сутки) його значення були достовірно нижче, ніж в контрольній групі.

Слід також відзначити, що в ході спостереження у хворих, отримавших лазерну терапію, відзначалося більш швидка клінічна ремісія. Язви к 20-м суткам, тобто через 10-15 сеансів транскутанної фотоперірації гелій-неоновим лазером, зарубцювалися у 81,8 % хворих, в той час як в контрольній групі повне рубцювання відзначалося лише в 40 % випадків, тобто було в 2 рази менше.

Таким чином, при включенні в курс противоязвенного лікування місцевого впливу гелій-неоновий лазер мав місце повна нормалізація досліджуваних показників, чого не спостерігалося в контрольній групі. Більш активне відновлення рівня гастрину і серотоніну у пацієнтів, отримавших сеанси лазеротерапії, вказувало на більш ранню нормалізацію гормональної регуляції шлункової секреції.

Більшість сучасних досліджень переконливо доводять, що ключовим механізмом біологічного ефекту лазерного випромінювання, яке реалізується на молекулярному і клітинному рівнях, є посилення АО-потенціалу клітин, в результаті чого відбувається зниження інтенсивності ліпопероксидації, що тягне за собою покращення метаболічних процесів в організмі [4]. Зміна досліджуваних показників свідчувало, що навіть місцева лазерна діяльність прискорює рубцювання язвенного дефекту, викликало опосередковане вплив на нейрогуморальну регуляцію і відновлення АО-потенціалу крові.

Активна нормалізація діяльності вказаних систем свідчувало про загальноорганізмальне мультифакторне вплив лазерної терапії з відновленням сааногенезу, підвищенням функціональної активності і життєдіяльності клітин всього організму, що давало позитивний ефект при лікуванні захворювання в цілому.

Висновки

1. Застосування гелій-неоновий лазерного випромінювання в комплексному лікуванні язвенної хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки призводило до більш швидкого порівнянню з контрольній групі заживленню язвенного дефекту і покращенню загального стану хворих.

2. Застосування низькоінтенсивного гелій-неоновий лазерного випромінювання в комплексній терапії язвенної хвороби сприяло відновленню антиоксидантного потенціалу організму уже в середині курсу, на що вказувало нормалізація активності антиоксидантного фермента – церулоплазміна, що забезпечувало к 20-м-22-м суткам спостереження повну нормалізацію інтенсивності ПОЛ і зниження рівня продуктів ліпопероксидації – ДК і МДА – в сировотці крові хворих.

3. Курс лазеротерапії в неперервному режимі при язвенній хворобі викликав поло-

жительное действие на восстановление нейрогуморальной регуляции, что выразалось

в полной нормализации уровней гастрин и серотонина в сыворотке крови больных.

Литература

1. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. Пермь, 1992. 384 с.
2. Ведерников В.Е., Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозии: этиология, патогенез, клиника, классификация, лечение. Клиническая медицина 1999; 3: 9–13.
3. Дегтярева И.И., Тотев Э.Ц., Литинская Э.В. Уровень перекисного окисления липидов и концентрация витамина Е при лечении больных язвенной болезнью. Клиническая медицина 1997; 7: 38–42.
4. Новицкий В.А., Смолянинов А.Б., Сайденкова М.С. Лазеротерапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиническая медицина 1998; 11: 42–46.
5. Скорняков В.И., Кожемякин Л.А., Смирнов В.В. Продукты перекисного окисления липидов. Лаб. дело 1988; 8: 14–16.
6. Малоновый диальдегид. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999: 100–101.
7. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 89–102.
8. Калинин Н.П. Некоторые гастроэнтерологические аспекты эндокринологии. Пробл. эндокринологии 1998; 44, 1: 34–37.
9. Серотонин сыворотки крови. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. Т. 2. Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999: 624–625.
10. Бикел П., Доксум К. Математическая статистика. Вып. 1. М.: Статистика, 1983. 280 с.

ВІДНОВЛЕННЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ Й АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ОРГАНІЗМУ ПРИ ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЮВАННЯ

М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л.Г. Діголь, В.В. М'ясоєдов

При первинному обстеженні пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки у сироватці крові визначалась висока вихідна інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), яка сполучалася з напруженням антиоксидантного (АО) захисту та підвищеним рівнем основних харчових гормонів – гастрину та серотоніну. Запровадження в курсі противиразкового лікування сеансів лазеротерапії сприяло оптимізації активності АО-ферменту та нормалізації процесів ПОЛ, зниженню вмісту в сироватці крові досліджуваних гормонів, що корелювало з прискореним загоюванням виразкового дефекту.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, лазерне опромінювання, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, гастрин, серотонін.

RESTORATION OF NEURO-HUMORAL REGULATION AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF ORGANISM IN ULCER DISEASE TREATMENT WITH LASER RADIATION

M.K. Adeyshvili-Syromyatnikova, L.G. Digol, V.V. Myasoedov

In primary investigation patients with gastric and duodenal ulcer in serum high levels of lipid peroxidation, antioxidant defence strain and increase of gastrin and serotonin levels. Lasertherapy promoted to antioxidant enzyme activity restoration and lipid peroxidation normalization and decreasing gastrin and serotonin levels. It positive correlated with more early healing of ulcer defect.

Key words: gastric and duodenal ulcer disease, laser radiation, antioxidant defence, lipid peroxidation, gastrin, serotonin.

Поступила 23.05.07

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНЫХ ТЕЛЕЦ ПРИ РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ eNOS

Э.Ф. Баринов, Х.В. Григорян

Донецкий государственный медицинский университет

Для оценки роли оксида азота в гломерулярных нарушениях при сахарном диабете через 14 суток, 1, 2 и 3 месяца после моделирования аллоксанового диабета определяли удельный вес нормальных, гипертрофированных и склерозированных почечных телец у крыс с нормальной и сниженной исходной резервной активностью eNOS. Показано, что дефицит продукции оксида азота при сахарном диабете повышает вероятность развития гломерулопатии и скорость ее прогрессирования. Коэффициент отношения удельного веса измененных (склерозированных и гипертрофированных) и нормальных почечных телец может использоваться для прогнозирования течения диабетической нефропатии. Оценка резервной мощности eNOS позволяет разработать индивидуализованную тактику лечения.

Ключевые слова: *диабетическая нефропатия, оксид азота, гипертрофированные и склерозированные почечные тельца, морфометрическая оценка.*

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из причин длительного нарушения функции почек и развития хронической почечной недостаточности у больных сахарным диабетом (СД) [1]. С помощью морфологических методов диагностики в клинической и экспериментальной нефрологии установлены морфологические проявления гломерулярных нарушений при СД [2]. Тем не менее накопленный фактический материал не позволил приблизиться к объективной оценке степени нарушения структурно-функционального состояния почки и установить прогностически значимые количественные и качественные показатели состояния почечных телец. Выход из положения видится в разработке патогенетически обоснованной системы морфометрических критериев для диагностики ренальной дисфункции и прогнозирования скорости их прогрессирования. В качестве таких критериев целесообразно использовать почечные тельца, учитывая их уязвимость к действию патогенетических факторов СД и участие эндотелия в патогенезе ДН [1, 3]. Установлено, что оксид азота (NO), продуцируемый эндотелием, модулирует сосудистый тонус и регулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и секреторную активность клеток, входящих в состав почечных телец [4]. Закономерно, что недостаточность продукции NO повышает риск вовлечения почечных телец в патологический процесс при СД, однако механизмы и объективные морфометрические критерии глубины поражения почечных телец в условиях различной исходной активности

эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) неизвестны. Поэтому морфологические исследования целесообразно дополнять оценкой функционального состояния эндотелия.

Целью данной работы стала морфометрическая оценка состояния почечных телец у крыс с различной активностью eNOS в динамике развития ренальной дисфункции при моделировании СД.

Материал и методы. Работа выполнена на 70 белых крысах-самцах линии Вистар массой (220±25) г, содержащихся в режиме свободного доступа к воде и пище. Для оценки мощности eNOS применили ингибиторный анализ, основанный на индукции ангиотензином II (АII) агрегации тромбоцитов *in vitro* и модуляции полученного ответа ингибитором и стимулятором eNOS, соответственно L-NAME и L-аргинином. Для получения тромбоцитов брали кровь из хвостовой вены в пластиковую пробирку, содержащую кислый цитратдекстрозный антикоагулянт в соотношении его к крови 1:6. Кровь центрифугировали в течение 15 мин при 200 g для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. После ее удаления проводили дальнейшее центрифугирование в течение 10 мин при 2000 g с целью получения обедненной тромбоцитами плазмы, которую использовали для поддержания стандартного количества клеток на уровне 200 тыс./мкл. Суспензию отмытых тромбоцитов готовили в буферном растворе следующего состава, мкМ: NaCl (138), KCl (3), MgCl₂ (1), глюкоза (10), HEPES (10), Na₂PO₄ (0,37), pH 7,4. В 1-й серии к суспензии тромбоцитов прибавляли

0,1 мл изотонического раствора NaCl (контроль). Во 2-й серии в пробирки вводили 0,25; 0,5; 1,0; 1,5 и 2 мкМ А II, регистрируя агрегацию тромбоцитов спектрофотометрическим методом. При этом воспроизводили кривую «доза-ответ» и рассчитывали EC_{50} – эффективную концентрацию, вызывающую агрегацию 50 % тромбоцитов. В 3-й серии оценивали активность и резервную мощность eNOS путем введения в пробирки агониста с ингибитором (L-NAME) или стимулятором (L-аргинин) фермента соответственно. Об активности фермента судили по степени агрегационного и дезагрегационного эффектов, выраженных в процентах. Крыс распределили на три группы: с низкой, нормальной и высокой резервной мощностью eNOS. Для дальнейших экспериментов в рамках данной работы отбирали крыс с нормальной (1-я группа, n=36) и сниженной (2-я группа, n=24) резервной мощностью фермента. После 18-часового голодания моделировали СД путем введения аллоксана (16 мк/кг) в хвостовую вену животного. Показателем развития инсулярной недостаточности считали повышение уровня глюкозы в крови в пределах 12–24 ммоль/л на 14-е сутки эксперимента. Уровень гликемии определяли глюкозооксидазным методом. Критерием вовлечения почки в патологический процесс считали появление протеинурии, выраженность которой оценивали через 14 суток, 1, 2 и 3 месяца, определяя ее степень (слабая, умеренная и выраженная) по показателям суточной экскреции белка с мочой. Контролем служили половозрелые интактные крысы (n=10).

Для морфологического исследования почки фиксировали в 10%-ном растворе формалина на 0,1%-ном фосфатном буфере (рН 7,4), обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Полученные срезы толщиной (5±1) мкм окрашивали гематоксилином и эозином по методу ван Гизон, методу Браше, а также ставили PAS-реакцию. Морфометрический анализ почек проводили с помощью квадратно-узловой тест-системы, которую использовали для подсчета удельной площади почечных телец в корковом веществе, а также оценки удельной площади сосудистых клубочков и мочевого пространства капсулы в составе почечных телец. Помимо этого, с помощью окуляр-микрометра оценивали диаметр почечных телец и сосудистых клубочков в их составе. Исходя из диаметра и морфологических признаков (сморщивание, гиперклеточность, дольчатость) все почечные тельца ранжировали на три подгруппы: нормально-размера, гипертрофированные и склерозированные. Подсчитывали удельный вес ка-

ждого вида почечных телец [5]; рассчитывали коэффициент отношения нормальных почечных телец и почечных телец, вовлеченных в патологический процесс при СД (гипертрофированных и склерозированных). Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты. В почке интактных крыс большая часть почечных телец имела нормальное строение, часть их – (7,7±0,45) % – была с признаками склерозирования (снижение диаметра почечных телец и сосудистых клубочков в их составе, спадение капиллярных петель, гиперклеточность).

У крыс с нормальной активностью eNOS морфометрические признаки вовлечения в процесс почечных телец появлялись лишь через один месяц после начала эксперимента. Действие патогенетических факторов СД привело к снижению количества почечных телец с нормальным строением и размерами до (81,80±1,25) %. Это было обусловлено появлением среди кортикальной популяции нефронов гипертрофированных почечных телец, чей удельный вес составил (10,20±0,67) %. При этом имелась тенденция к повышению доли склерозированных почечных телец.

Через два месяца после моделирования аллоксанового диабета удельный вес нормальных почечных телец снизился на 12,84 % по сравнению с предыдущим сроком. Это было связано преимущественно с нарастанием количества гипертрофированных почечных телец, удельный вес которых возрос практически в 2 раза по сравнению с предыдущим сроком, хотя удельный вес склерозированных почечных телец изменился лишь на 2,5 % (p>0,05).

Динамика морфометрических показателей к концу третьего месяца несколько изменилась: удельный вес нормальных почечных телец сократился до (63,50±4,23) %, снизившись на 10,93 % по сравнению с предыдущим сроком эксперимента (p<0,05). При этом прирост гипертрофированных почечных телец оказался ниже, чем в предыдущие месяцы, – 27,7 % (p<0,01). Интересно, что при этом наблюдалось достоверное повышение удельного веса склерозированных почечных телец на 7,3 % по сравнению с предыдущим сроком исследования (p<0,05).

У крыс 2-й группы (со сниженной активностью eNOS) отмечена иная динамика альтеративных и компенсаторно-приспособительных процессов, развивающихся в сосудистые клубочки при СД. Морфологические признаки вовлечения почки в патологический процесс проявлялись уже через 14 суток после введения аллоксана. Они заключались в изменении кровенаполнения гломерулярных сосудов, появлении в ряде сосуди-

стых клубочков признаков диапедеза нейтрофилов, что может свидетельствовать о нарушении целостности эндотелия и развитии внутригломерулярной воспалительной реакции. В этот период статистически значимых изменений размеров почечных телец не зарегистрировано. Через один месяц морфометрический анализ позволил выявить развитие гипертрофических изменений в почечных тельцах преимущественно наружной части коркового вещества почки. Удельный вес гипертрофированных почечных телец составил $(16,20 \pm 0,87) \%$, что оказалось на $58,82 \%$ ($p < 0,01$) выше, чем у крыс с нормальной активностью eNOS. Удельный вес нормальных почечных телец снизился на $13,02 \%$ и был на $7,7 \%$ ниже, чем у крыс 1-й группы ($p < 0,05$).

Через два месяца у крыс со сниженной резервной мощностью eNOS было зарегистрировано вовлечение в патологический процесс более 40% почечных телец. Удельный вес нормальных почечных телец снизился на $24,23 \%$ по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,05$) и был на $21,96 \%$ меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). При этом удельный вес гипертрофированных почечных телец возрос практически в 2 раза, что было на $76,21 \%$ выше, чем в 1-й группе ($p < 0,01$). Значительно, что в этот период достоверно возрос удельный вес почечных телец со склеротическими изменениями, которые затрагивали от 25 до 50% объема сосудистых клубочков. Удельный вес склерозированных почечных телец составил $(10,20 \pm 0,47) \%$, что было на $22,89 \%$ выше по сравнению с предыдущим сроком исследования ($p < 0,05$), и превысил показатель в 1-й группе на $24,39 \%$ ($p < 0,05$).

Через три месяца после моделирования аллоксанового диабета у крыс со сниженной активностью eNOS удельный вес нормальных сосудистых клубочков снизился еще более значительно – на $31,29 \%$ ($p < 0,01$), в результате чего данный показатель стал на $38,11 \%$ ниже, чем в 1-й группе, и на $57,42 \%$ меньше, чем в здоровой почке ($p < 0,01$). Это было обусловлено увеличением удельного веса гипертрофированных и склерозированных почечных телец. При этом удельный вес гипертрофированных почечных телец вырос в меньшей степени, чем за предыдущий месяц (прирост составил $40,4 \%$, $p < 0,01$), тогда как прирост удельного веса склерозированных сосудистых клубочков оказался максимальным за весь срок исследования, составив $46,08 \%$ ($p < 0,01$). В результате этого удельный вес гипертрофированных почечных телец превысил показатель в 1-й группе на $65,34 \%$, а склерозированных почечных телец – на $69,32 \%$ ($p < 0,01$).

Наиболее ярким диагностическим критерием оказался коэффициент отношения между почечными тельцами, вовлеченными в патологический процесс, и почечными тельцами с нормальным строением. У животных с нормальной резервной активностью eNOS через один месяц отношение измененных почечных телец к нормальным выросло на $69,23 \%$ по сравнению с таковыми интактных животных ($p < 0,01$). Через два месяца прирост составил $63,6 \%$ ($p < 0,01$), в течение третьего месяца – $58,33 \%$ ($p < 0,01$). Во 2-й группе динамика вовлечения почечных телец в патологический процесс при СД была иной. Так, в течение первого месяца коэффициент вовлечения почечных телец в патологический процесс вырос в 2,13 раза ($p < 0,001$), что на $45,45 \%$ превышало показатель в 1-й группе ($p < 0,01$). В течение второго месяца оцениваемый показатель возрос в 2,34 раза, что в 2,08 раза превышало показатель у животных с нормальной резервной мощностью eNOS ($p < 0,001$). Через три месяца удельный вес гипертрофированных и склерозированных почечных телец вырос в 2,05 раза, превысив аналогичный показатель в 1-й группе в 2,7 раза ($p < 0,001$). Это позволяет использовать данный критерий в качестве прогностического фактора, по которому можно судить о скорости развития и прогрессирования патологического процесса в почке при СД с учетом дефицита продукции оксида азота.

Обсуждение. Представленные в литературе данные относительно структурно-функционального состояния почки при СД позволяют сформулировать лишь общее представление о закономерностях морфогенетических событий в нефроне [2, 6]. Причем популярная ныне трактовка роли оксида азота в патогенезе гломерулопатии не привела к конкретизации морфологических критериев, отражающих развитие патологического процесса в почечных тельцах. В данном исследовании были объединены два методических подхода – морфометрическая оценка состояния почечных телец и анализ резервной активности eNOS в суспензии тромбоцитов *in vitro*, что позволило впервые установить зависимость прогрессирования гломерулопатии от степени эндотелиальной дисфункции. Проанализировано два типа изменений почечных телец: увеличение – при гипертрофии (отражает развитие компенсаторно-приспособительных процессов в нефроне) и уменьшение – в результате склерозирования при альтерации сосудистых клубочков.

У животных со сниженной резервной мощностью eNOS морфологические изменения почечных телец носили более выраженный характер. При низкой продукции окси-

да азота имела место прогрессирующая гипертрофия почечных телец с вовлечением в патологический процесс значительной части нефронов. Одним из возможных механизмов увеличения размеров сосудистых клубочков в ранние сроки развития ДН является изменение гломерулярной гемодинамики, когда в условиях дефицита оксида азота и высокого уровня АП повышается внутригломерулярное давление, возрастает перфузия гломерулярных капилляров [1]. В то же время дисбаланс уровней АП и NO увеличивает вероятность повреждения фильтрационного барьера. Известно, что высокая концентрация АП является фактором токсичности для эндотелия фильтрационного барьера. Этот эффект обусловлен как прямым действием гормона на эндотелиоциты через АТ1-рецепторы, так и каскадом опосредованных событий, сопровождающихся повышением продукции фактора активности тромбоцитов и тромбокрана, активацией фосфолипазы С, увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+} и стимуляцией окислительных процессов через НАДФ-Н-оксидазу [2].

Не менее важным патогенетическим фактором, влияющим на исход ДН, является гипертрофия мезангиальных клеток, развивающаяся в результате гипергликемии, действия продуктов гликозилирования и изменения баланса регуляторов [3]. В условиях гиперперфузии, повреждения эндотелия и подоцитов происходит обнажение базальной мембраны, возрастает экспрессия молекул клеточной адгезии, усиливается продукция хемокинов и провоспалительных цитокинов, индуцирующих пролиферацию мезангиальных клеток [6]. В свою очередь, мезангиальные клетки, продуцируя повышенное количество метаболитов арахидоновой кисло-

ты, вмешиваются в локальную внутригломерулярную регуляцию и контроль секреции ренина. Его результатом является гиперпродукция ренина и дальнейшее повышение уровня АП, обладающего провоспалительным, проагрегационным и проапоптотическим эффектами, что неминуемо ведет к нарушению гломерулярной микроциркуляции и инициации воспалительного процесса в сосудистых клубочках [6]. АП, усиливая тубуло-гломерулярную обратную связь, повышает сопряженность между степенью повреждения сосудистых клубочков и канальцевого аппарата нефрона, что способствует реализации программы его самоуничтожения. При дефиците NO исключается возможность ограничения негативных эффектов АП на нефрон [7]. Кроме того, NO оказывает ингибирующее влияние на экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF-), являющегося мощным фиброгенным стимулятором [1]. Повышение уровня TGF- в условиях дефицита оксида азота и высокой концентрации АП, а также воздействие продуктов гликозилирования ведет к гиперпродукции мезангиальными клетками гликозаминогликанов и коллагена 1-го типа, накоплению мезангиального матрикса, сдавлению капилляров и потере подоцитов. Результатом этих событий является гломерулосклероз и уменьшение размеров как сосудистых клубочков, так и в целом почечных телец.

Таким образом, дефицит продукции оксида азота при СД повышает вероятность развития гломерулопатии при СД и скорость ее прогрессирования. Использованный в работе подход количественной оценки состояния почечных телец при ДН с учетом исходной резервной мощности eNOS позволяет разработать индивидуализированную тактику лечения.

Литература

1. *Ossman S.S.* Diabetic nephropathy: Where we have been and where we are going. *Diabetes Spectrum* 2006; 19: 153–156.
2. *Wei P., Lane P.H., Lane J.T., Padanilam B.J.* Glomerular structural and functional changes in a high fat diet mouse model of early stages type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1541–49.
3. *Шишкин А.Н.* Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология* 2005; 9, 2: 16–23.
4. *Koters R., Anderson S.* Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003; 284: F1121–37.
5. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1991. 382 с.
6. *Galkina E., Ley K.* Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 368–377.
7. *Herrera M., Garvin J.L.* Recent advances in the regulation of nitric oxide in the kidney. *Hypertension* 2005; 45: 1062–70.

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НИРКОВИХ ТІЛЕЦЬ ПРИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ В ПАЦІЮКІВ З РІЗНОЮ АКТИВНІСТЮ eNOS

Е.Ф. Баринов, Х.В. Григорян

Для оцінки ролі оксиду азоту у розвитку гломерулярних порушень за умов цукрового діабету через 14 днів, 1, 2 та 3 місяці після моделювання алоксанового діабету визначали питому вагу нор-

мальних, гіпертрофованих і склерозованих ниркових тілець у щурів з нормальною і зниженою резервною активністю eNOS. Показано, що дефіцит продукції оксиду азоту за умов цукрового діабету підвищує імовірність розвитку гломерулопатій та швидкість її прогресування. Коефіцієнт відношення питомої ваги змінених (склерозованих і гіпертрофованих) і нормальних ниркових тілець може використовуватися для прогнозування перебігу діабетичної нефропатії. Оцінка резервної потужності eNOS дозволяє розробити індивідуалізовану тактику лікування.

Ключові слова: діабетична нефропатія, оксид азоту, гіпертрофовані та склерозовані ниркові тілця, морфометрична оцінка.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF RENAL CORPUSCLES AT DIABETIC NEPHROPATHY IN RATS WITH DIFFERENT ACTIVITY OF eNOS

E.F. Barinov, H.V. Grigoryan

To investigate the role of NO in glomerular alteration at diabetes mellitus the quantitative analysis of normal, hypertrophic and sclerotic renal corpuscles (RC) was performed in rats with normal and decreased eNOS activity after 14 days, 1, 2 and 3 month after alloxane administration. It was shown that NO deficient increase the rate of diabetic glomerulopathy development and progression. The relation between altered (hypertrophic and sclerotic) and normal RC reflects the amount of nephrons involved in the pathogenic changes and can be used to prognoses of diabetic nephropathy development. Analysis of eNOS reserve activity allows to perform the individual strategy of treatment.

Key words: *diabetic nephropathy, oxide of nitrogen, hypertrophic and sclerosing renal corpuscles, morfometric estimation.*

Поступила 22.06.07

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА ПРОЦЕС РЕПАРАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА

Н.М. Кононенко, А.І. Березнякова, В.І. Березняков

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Застосування антиоксидантів при лікуванні виразки шлунка сприяє більш швидкому загоєнню виразкових дефектів. Мексидол прискорює процес регенерації і формування грануляційної тканини в зоні виразки. Механізм регенерації виразкових дефектів під впливом мелаксену зумовлений гальмуванням розвитку некротичних процесів у стінці слизової оболонки, а при виникненні дефекту – стимулюванням загоєння за типом реституції.

Ключові слова: виразка шлунка, антиоксиданти, репарація.

Виразкова хвороба має високу питому вагу серед інших захворювань травного каналу, часто рецидивує, зумовлює численні ускладнення, що призводить до інвалідизації та тривалої втрати працездатності хворих [1]. Питання про ефективність терапії, що застосовують при лікуванні виразкової хвороби, повністю не розв'язано, тому пошук сучасних, більш ефективних препаратів і схем лікування загострень виразкової хвороби, профілактики рецидивів є актуальним [2, 3].

Останнім часом увагу клініцистів привертає вивчення вільнорадикального окиснення ліпідів клітинних мембран як регулятора фізіологічних процесів. За сучасними уявленнями, одним із універсальних типів ураження і причиною загибелі клітин різних органів є інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і пошкодження ними біологічних мембран [4]. Порушення цих процесів може бути причиною цілого комплексу патологічних змін, що зумовлюють метаболічні розлади на рівні клітини. Це пов'язане з важливою роллю в життєдіяльності організму біологічних мембран, структура яких включає ліпіди з високим вмістом ненасичених жирних кислот [5].

На кінцевому етапі виразкоутворення залежить і від пригнічення захисних факторів, до яких належить резистентність слизової оболонки шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК), на яку значно впливає інтенсивність процесів ПОЛ. За даними численних досліджень, при виразковій хворобі різної локалізації спостерігається активація процесів ПОЛ [6]. З огляду на сучасний підхід до складу лікувальних комплексів при виразковій хворобі необхідно включати лікарські препарати, які підвищують резистентність клітинних, субклітинних і судинних мембран, а також препарати з антиоксидантною та антигіпоксичною дією [2].

Метою дослідження було вивчення деяких механізмів репаративних процесів при експериментальній виразці шлунка в умовах застосування антиоксидантів.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 40 нелінійних щурах-самцях масою (200 ± 10) г. Тварин утримували в умовах віварію при постійних температурі і вологості повітря. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) відповідно до міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Щури були розподілені на чотири групи. Перша група – інтактні тварини. У щурів інших груп відтворювали хронічну виразку шлунка за Окабе [7]. Друга група тварин була контрольною (виразка шлунка без лікування), щурам 3-ї групи починаючи з 2-ї доби після моделювання виразки починали вводити мексидол в дозі 100 мг/кг, а щурам 4-ї групи – мелаксен в дозі 30 мг/кг [8]. Евтаназію шляхом передозування ефірного наркозу в усіх серіях експерименту проводили на 3, 7 та 14-ту добу після початку дослідження. Тканину шлунка фіксували в 10%-вому розчині нейтрального формаліну, проводили через спирти зростаючої концентрації, заливали в парафін [9, 10]. Мікротомні зрізи товщиною 5–6 мкм фарбували гематоксиліном і еозином. Світлову мікроскопію та фотозйомку препаратів здійснювали на мікроскопі «Olympus BX» (Японія).

Результати та їх обговорення. В інтактних тварин стінка залозистого відділу шлунка має добре виражені шари: слизову, підслизову, м'язову і серозну оболонки, місцями із субсерозною жировою тканиною. Слизова оболонка широка, залози глибокі, вузькі. Залозистий епітелій добре збережений. Власна пластинка слизової оболонки малооб'єм-

на, з невеликою кількістю клітинних елементів. Підслизова оболонка утворена пухкою сполучною тканиною, збагачена колагеновими волокнами, виглядає як тонка пластина, а в ділянках утворення складки слизової стає об'ємною. М'язова оболонка побудована з гладком'язових клітин з округлими овальними ядрами. Мезотелій, що покриває шлунок, цілий.

При моделюванні виразки шлунка у контрольних тварин (виразка шлунка без лікування) на 3-й день експерименту формувалася дефект, який займав 1/2–1/3 по товщині слизової оболонки. Нижні відділи залоз, що лежать глибше, кістково розширені. У межах цієї ділянки підслизова і м'язова оболонки набрякли, фрагментовані, а мезотелій відсутній. Епітелій прилеглих шлункових залоз – з вираженою маргінацією хроматину в ядрах. Через 7 днів спостерігалася глибока виразка, дном якої була підслизова оболонка. У цій ділянці м'язової оболонки – масовий каріолізис. Через 14 днів дефект слизової оболонки на всю її глибину зберігався (рис. 1).

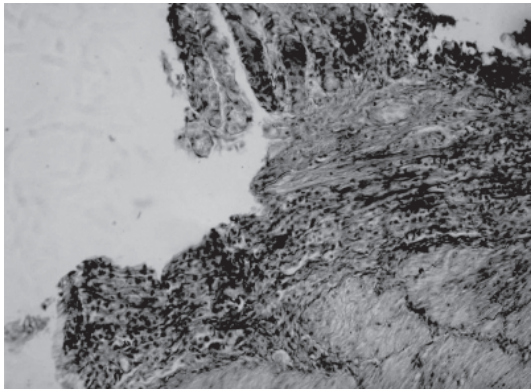


Рис. 1. Наявність глибокого дефекту слизової оболонки шлунка з грануляційною тканиною, що дозріває, у її дні на 14-й день після моделювання виразки шлунка за Окабе без лікування. Фарбування пікрофуксином за ван Гізон, $\times 200$

Дно виразки являло собою грануляційну тканину з тонкостінними судинами і негустою інфільтрацією макрофагами, еозинофілами, лімфоцитами, плазмацитами, тканинними базофілами. Грануляційна тканина вже мала велику кількість дрібних, тонких колагенових волокон. М'язова оболонка, як і раніше, у стані некрозу, тобто з каріолізисом. Зовнішня оболонка шлунка в ці терміни починала регенерувати: невеликий набряк, повнокров'я збільшеної кількості судин мікроциркуляторного русла, лейкоцитарна інфільтрація. На місці ділянки загиблої серозної оболонки, як і на дні виразки, формувалася грануляційна тканина.

У тварин при стимуляції загоєння виразки шлунка мексидолом на 3-й день експери-

менту мікроскопічна картина відповідала такій у контрольній групі: дефект слизової оболонки не на повну глибину, некротичні зміни в м'язовій оболонці, відсутність мезотелію. Через 7 днів дефект розповсюджувався майже на всю глибину слизової оболонки (рис. 2), а дно вже мало вид грануляційної

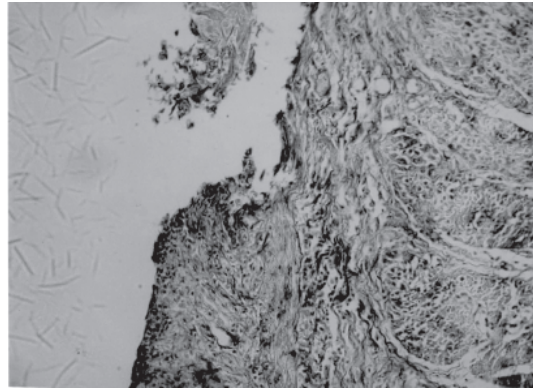


Рис. 2. Дефект стінки шлунка на різну глибину: у межах слизової і підслизової оболонок на 7-й день при лікуванні мексидолом. $\times 400$ Тут і на рис. 3–6 фарбування пікрофуксином за ван Гізон

тканини, котра ще не цілком покривала його – місцями дно являло собою некротизовану м'язову оболонку (рис. 3). У цей період спостерігалася активація проліферативної активності залозистого епітелію в слизовій оболонці по краю виразки. Через 14 днів виразка шлунка була чітко відмежована по периферії з наявністю епітеліоцитів з великими світлими ядрами (рис. 4). Дно виразки покрите детритом, нижче розташовувався шар грануляційної тканини, інфільтрованої лейкоцитами різної форми. М'язова оболонка напроти дна виразки залишалася набряклого, ядра були відсутні. Дефект серозної оболонки був заповнений грануляційною тканиною.

У щурів дослідної групи при стимуляції загоєння мексидолом на 3-й день експеримен-

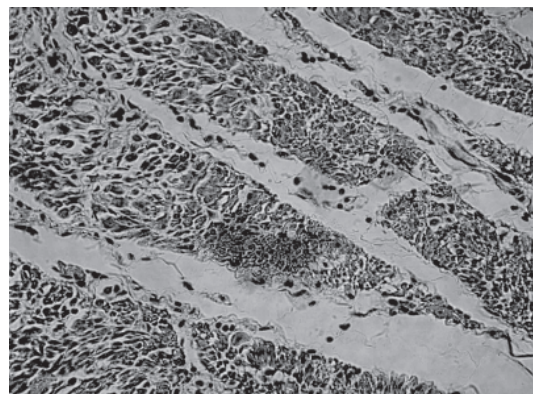


Рис. 3. Ознаки некрозу в м'язовій оболонці шлунка в ділянці моделювання виразки на 7-й день при лікуванні мексидолом, $\times 400$

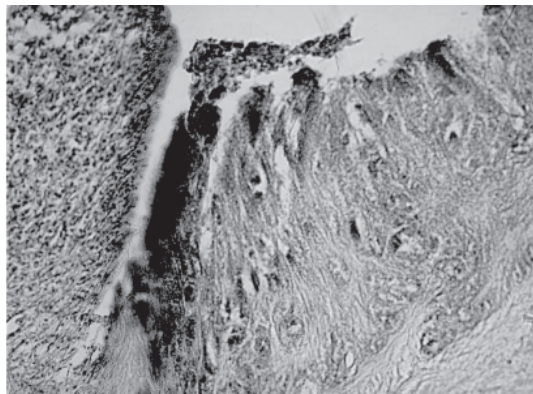


Рис. 4. Чітке відмежування життєздатної слизової оболонки від некротизованої ділянки на 14-й день при лікуванні мексидолом, $\times 200$

ту відзначена деяка своєрідність у формуванні виразки. У ділянці зовнішньої поверхні шлунка, яка піддавалася впливу оцтової кислоти, були відсутні мезотелій та потовщення адвентиції, м'язова оболонка стінки шлунка була uszkodженою (набряк, каріопікноз і каріолізис, зернистість саркоплазми). Підслизовий шар був також набряклий, а в слизовій оболонці мали місце лише одиничні зони набряку власної пластинки слизової без формування дефекту тканини. Через 7 днів після початку експерименту в цій групі виявили ділянку стінки шлунка з некротизованою слизовою оболонкою, причому некротичні маси тільки частково випали в просвіт шлунка (рис. 5). У підслизовій і м'язовій обо-

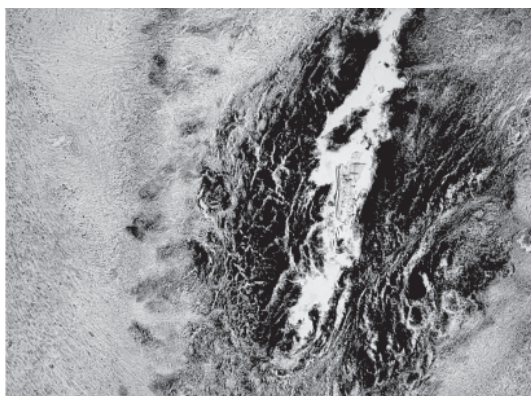


Рис. 5. Ділянка некротизованої слизової оболонки шлунка з некротичними масами, які частково випали в просвіт шлунка на 7-й день при лікуванні мелаксеном, $\times 100$

лонках відмічені каріопікноз і каріолізис, у зовнішніх шарах з'являвся інтерстиціальний склероз (рис. 6). У серозній оболонці спостерігалася інтенсивна запальна реакція з формуванням грануляційної тканини, що закриває колишній її дефект. Через 14 діб у двох тварин спостерігали виразку з дном, що складалася з поверхневого шару детриту і шару, що лежав нижче грануляційної тка-

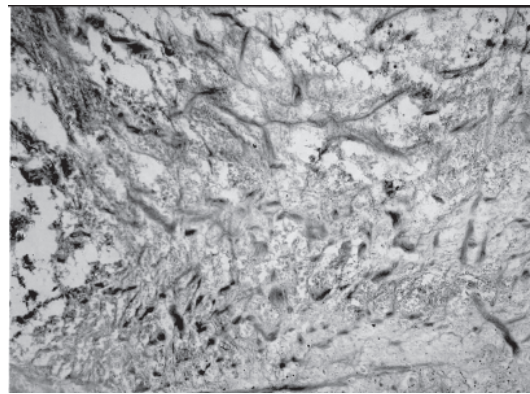


Рис. 6. Некроз м'язової оболонки шлунка в ділянці моделювання виразки на 7-й день при лікуванні мелаксеном, $\times 200$

нини (рис. 7). Епітеліоцити у слизовій оболонці країв виразки – з великими, світлими ядрами і малим обсягом цитоплазми, що свідчило про їхню інтенсивну проліферацію. Гістоморфологічно в інших щурів не виявлено дефектів слизової оболонки, але відповідні

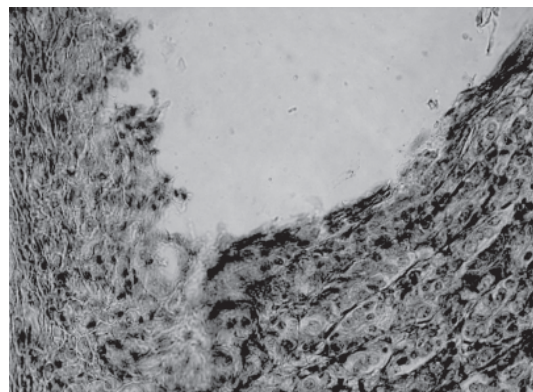


Рис. 7. Виразка слизової оболонки шлунка з дном, який представлений грануляційною тканиною і стінками з активним світлоядерним епітелієм на 7-й день при лікуванні мелаксеном, $\times 400$

ділянки адвентиції і м'язової оболонки свідчили про колишнє ушкодження: в адвентиції – грануляційна тканина, що дозріває, у м'язовій оболонці – інтерстиціальний склероз. При цьому сама слизова оболонка набагато тонша, ніж у нормі (рис. 8). На наш погляд, мелаксен викликав практично повну регенерацію слизової оболонки, тобто загоєння за типом реституції.

Отже, обрана модель виразки шлунка за Окабе в поставленому нами експерименті показала динаміку формування дефекту слизової оболонки з явищами регенерації, що починається. При лікуванні тварин мексидолом прискорювалися процеси регенерації і формування грануляційної тканини. У той же час лікування виразки шлунка мелаксеном обумовлювало, у першу чергу, галь-

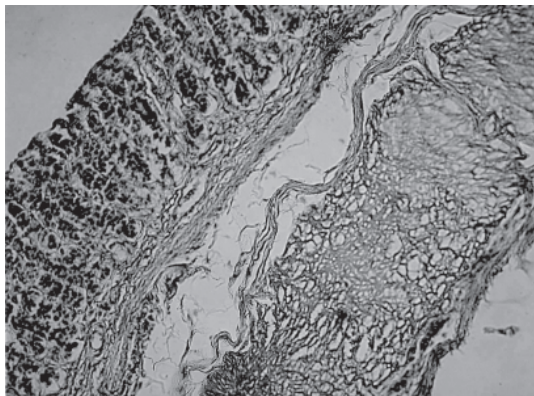


Рис. 8. Повна регенерація слизової оболонки шлунка в ділянці моделювання виразки на 14-й день лікування мелаксеном, $\times 200$

мування розвитку некротичних процесів у стінці слизової оболонки, а при виникненні

дефекту, тобто в другу чергу, стимулювало загоєння, причому в невеликих дефектах загоєння відбувалося за типом реституції – з повним відновленням слизової оболонки.

Висновки

1. Застосування антиоксидантів при лікуванні виразки шлунка сприяє більш швидкому загоєнню виразкового дефекту.

2. Мексидол прискорює процес регенерації і формування грануляційної тканини в зоні виразки. Механізм регенерації виразкових дефектів під впливом мелаксену зумовлений гальмуванням розвитку некротичних процесів у стінці слизової оболонки, а при виникненні дефекту – стимулюванням загоєння за типом реституції – з повним відновленням слизової оболонки.

Література

1. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МЕД-пресс-информ, 2002: 79–116.
2. Железнякова Н.М. Сучасні методи та перспективні напрямки лікування виразкової хвороби. Сучасна гастроентерологія 2004; 3 (17): 22–25.
3. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Харьков: Основа, 1997. 240 с.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Сорос. образоват. журн. 2000; 12: 13–19.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука/Интерпериодика, 2001. 340 с.
6. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах. Успехи соврем. биологии 1993; 113, 3: 286–296.
7. Okabe S., Roth J.L.A., Pfeiffer C.J. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats. Digestive Diseases 1971; 16, 3: 277–284.
8. Беленичев И.Ф., Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. и др. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции. Сучасні пробл. токсикол. 2002; 2: 1–14.
9. Саркисов Д.С., Петрова Ю.Л. Микроскопическая техника: Руководство. М.: Медицина, 1996. 341 с.
10. Афанасьев О.И., Юрина Н.Ю. Гистология, цитология и эмбриология. М.: Медицина, 2001. 744 с.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ПРОЦЕСС РЕПАРАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА

Н.Н. Кононенко, А.И. Березнякова, В.И. Березняков

Применение антиоксидантов при лечении язвы желудка способствует более быстрому заживлению язвенных дефектов. Мексидол ускоряет процесс регенерации и формирование грануляционной ткани в зоне язвы. Механизм регенерации язвенных дефектов под влиянием мелаксена обусловлен торможением развития некротических процессов в стенке слизистой оболочки, а при возникновении дефекта – стимулированием заживления по типу реституции.

Ключевые слова: язва желудка, антиоксиданты, репарация.

INFLUENCE ANTIOXIDANTS ON PROCESS OF REPARATIONS UNDER EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER

N.N. Kononenko, A.I. Bereznyakova, V.I. Bereznyakov

Used antioxidants at treatment gastric ulcer promotes more quick healing ulcerous defect. Mexidol accelerates the process to regenerations and shaping granular tissue in zone of the ulcer. The mechanism to regenerations ulcerous defect under influence of melaxen is conditioned by braking of the development necrotic processes in wall of the mucous membrane, but when arising the defect – a stimulation of the healing on type restitution.

Key words: gastric ulcer, antioxidants, reparations.

Поступила 19.06.07

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОСУДИН НІГТЬОВОГО ЛОЖА У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ РІЗНОГО ВІКУ ТА ОСІБ З ОЗНАКАМИ СТАРЕЧОЇ В'ЯЛОСТІ ШКІРИ ЛИЦЯ

В.В. Верещака

Київська національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Досліджено інтра- та позасудинні показники гемомікроциркуляції судин шкіри у 120 практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'ялості шкіри лица. За допомогою капіляроскопії нігтьового ложа у обстежених виявлено зміни, що проявлялися каламутним капіляроскопічним фоном, змазаністю контурів мікросудин, периваскулярним набряком, поодинокими екстравазатами, вогнищевою пігментацією капіляроскопічного фону. Інтрасудинна патологія була представлена стазами мікросудин, пристінковими агрегатами, зміною напрямку і швидкості кровотоку, його порушеннями у вигляді дрібнозернистого, густого, порційного з рідкими і частими порціями крові кровотоку з зупинками. Виявлені зміни переважали в осіб похилого віку, що свідчить про зміни морфофункціонального статусу гемомікроциркуляторного русла з віком.

Ключові слова: мікроциркуляція, вік, старіння, стареча в'ялість шкіри лица.

Стан перфузії мікросудин шкіри привертає пильну увагу вітчизняних і зарубіжних дослідників [1–5]. Реологічні властивості крові у судинах мікроциркуляторного русла залежать від загального і місцевого кровообігу. Пояснення розвитку інтра- та позасудинних змін у різних ланках гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) шкіри потребує вивчення його фізіологічних і компенсаторних властивостей [6–8]. Особливості гемомікроциркуляції в шкірі досить докладно описані в сучасній літературі [9, 10]. Нині приділяється велика увага патологічним процесам, пов'язаним з віковою інволюцією судин шкіри [6, 9, 11]. Встановлено зменшення в ній з віком кількості капілярів та їх морфологічні зміни [8]. Паралельно з віковими змінами судин шкіри виявляються і порушення мікрогемодинаміки [12, 13]. Останнім часом доведено, що регіональні особливості перфузії судин шкіри значною мірою зумовлюють особливості морфофункціонального стану шкірного покриву [8, 14]. Однак взаємозв'язок кількісних характеристик різних функціональних показників шкіри і мікросудин описаний лише в деяких працях [1, 15–18]. Відомо, що ультрафіолетова радіація може впливати на стан шкірного покриву, призводячи до морфофункціональних змін [1]. Надлишкова сонячна інсоляція спричинює фотоушкодження шкіри, її дегенеративно-атрофічні зміни, але характеристика реологічних властивостей судинного русла при цьому практично не наводиться.

Метою даної роботи було дослідити особливості інтра- та позасудинних змін судин-

ного русла шкіри у практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'ялості шкіри лица.

Матеріал і методи. Обстежено 120 осіб обох статей, які зверталися з приводу профілактики вікових змін на шкірі лица у вигляді витончення, локалізованих пігментних плям, незначної пористості шкіри лица, поодиноких зморшок, кератом, телеангіектазій і ангиом. Згідно з віковою періодизацією [19], практично здорові особи були розподілені на чотири групи, по 30 осіб у кожній. Перші три групи – практично здорові особи, які не мали ознак старечої в'ялості шкіри лица: 1-ша група – особи зрілого віку (22–35 років); 2-га – особи зрілого віку (36–55 років); 3-тя – люди похилого віку (61–74 роки) з віковими змінами шкіри лица. До 4-ї групи увійшли особи зрілого віку (36–55 років), які мали ознаки старечої в'ялості шкіри лица.

Кровоносні мікросудини шкіри досліджували за допомогою стереоскопічного мікроскопа МССО (СРСР) зі збільшенням у 3,3–350,2 крат, розпочинаючи обстеження з п'ятого пальця, який зазнає найменшої травматизації. Перед початком дослідження нігтьове ложе (НЛ) змащували імерсійною олією. Капіляроскопію проводили на верхніх кінцівках, при цьому судини добре візуалізувалися. Визначення кількості функціонуючих капілярних петель НЛ проводили на безіменному пальці лівої руки (на довжині 1 мм). Капілярні петлі НЛ розташовані паралельно до поверхні шкіри і є безпосереднім продовженням метартеріол, тому кількісне співвідношення цих судин становить 1:1,

що є причиною підрахунку функціонуючих капілярних петель саме на НЛ.

Оцінка порушень мікроциркуляції включала визначення позасудинних (зміни капіляроскопічного фону, змазаність контурів мікросудин, периваскулярний набряк, відкладення гемосидерину, екстравазати, пігментація капіляроскопічного фону) та внутрішньосудинних (характеристика кровотоку) порушень. Діаметри мікросудин, відстані між ними, їх кількість на одиницю площі визначали за допомогою об'єкт-мікрометра та калібрувальної сітки. Патологічними змінами кровотоку у судинах НЛ вважали рідкі та часті порції крові, дрібно-, великозернистий і зернистий змішаний, переривчастий/пунктирний і точковий кровотік. Звертали увагу на кровотік у вигляді монетних стовпчиків і ланцюжків, розріджений або густий, пристінковий, багат шаровий та поліморфний.

Вірогідність відмінностей при порівнянні середніх арифметичних значень визначали за *t*-критерієм Стьюдента, а при порівнянні частоти ознаки у відсотках – методом альтернативного варіювання [20].

Результати та їх обговорення. Вивчення функціонального стану кровеносних судин НЛ (табл. 1) у практично здорових людей різного віку показало, що у осіб похилого віку (3-тя група) виявляється каламутний капіляроскопічний фон, що свідчить про порушення профіки тканини і зміни проникності мікросудин. Змазаність контурів мікросудин НЛ виявлялася в групах спостереження, однак лише у осіб 3-ї групи цей показник перевищив аналогічний показник 1-ї групи більше ніж у 7 разів ($p < 0,001$) і мав кореляційний зв'язок середньої сили ($r > 0,5$) з частотою виявлення каламутного капіляроскопічного фону. Ущільнення периваскулярних тканин зумовлює тканинну гіпоксію і зменшення транскапілярного обміну [21].

Таблиця 1. Частота змін позасудинних біомікроскопічних показників нігтьового ложа у практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'ялості шкіри лиць ($n=30$), %

Показник	Групи осіб			
	1-ша	2-га	3-тя	4-та
Каламутний капіляроскопічний фон	13,3	23,3	56,7 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$	26,7 $p_3 < 0,05$
Змазаність контурів мікросудин	6,7	20,0	46,7 $p_1 < 0,001$	23,3
Периваскулярний набряк	13,3	33,3	60,0 $p_1 < 0,001$	36,7 $p_1 < 0,05$
Поодинокі екстравазати	3,3	10,0	20,0 $p_1 < 0,05$	10,0
Відкладення гемосидерину	6,7	20,0	26,7 $p_1 < 0,05$	23,3
Вогнищева пігментація капіляроскопічного фону	6,7	10,0	26,7 $p_1 < 0,05$	10,0

Примітка. Тут і в табл. 2. p_1 – достовірність відмінностей показників порівняно з 1-ю групою; p_2 – порівняно з 2-ю; p_3 – порівняно з 3-ьою.

Частота виявлення вогнищевого периваскулярного набряку в осіб 3-ї групи (60,0 %) перевищила аналогічний показник 1-ї групи більше ніж у 4,5 рази ($p < 0,001$). Виявлені зміни свідчать про розлади проникності мікросудинної стінки.

Екстравазати у вигляді відкладень гемосидерину в основному зустрічалися у осіб похилого віку (3-тя група; 20,0 %), що свідчить про вікові зміни проникності мікросудин шкіри. Вихід еритроцитів за межі стінки мікросудин свідчить про зміни в базальній мембрані мікросудин, яка забезпечує вибірку проникності судинної стінки [12].

Вогнищева пігментація капіляроскопічного фону в осіб 3-ї групи виявлялася у 26,7 % випадків і перевищила показник 1-ї групи в 4 рази ($p < 0,05$). Як відомо, пігментація капіляроскопічного фону є свідченням поступового розпаду гемоглобіну [22].

Таким чином, позасудинні зміни показників НЛ у практично здорових людей похилого віку порівняно зі значеннями у осіб зрілого віку полягали у збільшенні частоти виявлення каламутного капіляроскопічного фону, змазаності контурів мікросудин, вогнищевого периваскулярного набряку, поодиноких екстравазатів, відкладень гемосидерину та пігментації капіляроскопічного фону.

Стрівальність фізіологічного кровотоку у вигляді осьового гомогенного кровотоку (табл. 2) в осіб 3-ї групи становила 60,0 %, що зумовило статистичні відмінності порівняно з 1-ю групою (83,3 %; $p < 0,05$). У 2-й і 4-й групах також виявлялася тенденція до зменшення зазначеного показника майже на 15 %, однак не було статистично достовірних відмінностей з 1-ю групою ($p > 0,05$).

У осіб 1-ї групи порушення кровотоку не перевищили 16,7 % і полягали в дрібнозернистому і густому русі крові. У 2-й групі стрівальність порушень кровотоку становила

Таблиця 2. Частота змін інтрасудинних показників нігтьового ложа у практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'язкості шкіри лица ($n=30$), %

Показник	Групи осіб			
	1-ша	2-га	3-тя	4-та
Осьовий гомогенний кровотік	83,3	66,7	60,0 $p_1 < 0,01$	70,0
Патологічні типи кровотоку	16,7	33,3	40,0 $p_1 < 0,05$	30,0
Кровотік середньої швидкості	83,3	66,7	50,0 $p_1 < 0,001$	70,0 $p_1 < 0,01$
Зміни швидкості кровотоку	16,7	33,3	50,0 $p_1 < 0,01$	30,0
Стази мікросудин	13,3	16,7	46,7 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$	16,7 $p_3 < 0,05$
Пристінкові агрегати мікросудин	0	6,7	13,3 $p_1 < 0,05$	76,7
Зміни напрямку кровотоку	3,3	3,3	6,7	3,3

33,3 %. Рух крові був у вигляді рідких і частих порцій та густого току. Відсоток порушень кровотоку в осіб похилого віку (3-тя група) перевищив аналогічний показник осіб 1-ї групи в 2,4 раза ($p < 0,05$). Спостерігався дрібнозернистий, порційний (з рідкими порціями крові), з зупинками та густий рух крові. В осіб 4-ї групи зміни кровотоку були подібними до таких у 1-й групі і виявлялися дрібнозернистим і густим рухом крові. Зміни кровотоку зумовлені, на нашу думку, порушенням реологічних властивостей крові, тонусу мікросудин, дисфункцією передкапілярних сфінктерів, надмірним опором у колекторних судинах, затримкою проходження еритроцитів у місцях ураження ендотелію мікросудин.

Швидкість кровотоку відображає не тільки транспортну функцію судин, а й інтенсивність транскапілярного обміну, який характеризує метаболічну функцію крові і серцево-судинної системи [12]. Визначення швидкості кровотоку проводилося в артеріальних колінах судинних петель.

У осіб 1-ї групи стрівальність кровотоку середньої швидкості становила 83,3 %. Порушення кровотоку не перевищили 16,7 % і були представлені швидким (6,7 %) і сповільненим (10,0 %) рухом крові. Як відомо, нормальна швидкість кровотоку у системі гемомікроциркуляції зумовлює адекватний транскапілярний обмін [21]. У обстежених 2-ї групи середня швидкість кровотоку знизилася на 16,6 % порівняно з такою у осіб 1-ї групи, але не спостерігалось статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Патологічні типи руху крові полягали у швидкому кровотоці і кровотоці із зупинками. Стрівальність кровотоку середньої швидкості в осіб 3-ї групи не перевищила 50,0 %, що зумовило статистичні відмінності порівняно з 1-ю групою ($p < 0,01$). Виявлено сповільнений кровотік і кровотік із зупинками. В осіб 4-ї групи зміни швидкості кровотоку становили

30,0 % і виявлялися сповільненим рухом крові. Зменшення швидкості кровотоку призводить до збільшення в'язкості крові, утворення агрегатів. Таким чином, зміни швидкості кровотоку в капілярних петлях зумовлюють, на нашу думку, порушення транскапілярного обміну і впливають на трофіку тканини.

Стази судин ГМЦР в основному зустрічалися у осіб 3-ї групи, де їх кількість перевищила значення у осіб 1-ї групи більше ніж у 3,5 раза ($p < 0,01$). Тенденція до збільшення кількості стазів мікросудин виявлялась у осіб 2-ї та 4-ї груп, однак практично не мала статистично достовірних відмінностей порівняно з 1-ю групою ($p > 0,05$). Виникнення стазів у судинних петлях можна пояснити гальмуванням кровотоку, наявністю тромбозів, а також виникненням порушень кровотоку.

Пристінкові агрегати мікросудин в основному були виявлені у осіб 3-ї групи, де їх кількість становила 13,3 %, що зумовило статистичні відмінності з 1-ю групою ($p < 0,05$). Обтурація судин агрегатами еритроцитів призводить до зменшення кількості функціонуючих капілярів і утворення плазматичних тяжів. Виникнення клітинних агрегатів у кровотоку пов'язане, на нашу думку, зі сповільненням кровотоку в судинах ГМЦР, що збігається з даними [23]. Поява у судинних петлях шкіри агрегатів відображується на стані перфузії тканини і, відповідно, на функціонуванні ГМЦР шкіри. Агрегація в мікросудинах супроводжує сповільнення кровотоку, розвиток стазу у судинних петлях, явища вазоконстрикції та дилатації мікросудин [12], що підтверджують отримані нами результати.

Тромбози судинних петель виявлялися у незначній кількості (3,3 %) лише у осіб 3-ї групи.

Зміни напрямку кровотоку спостерігалися рідко в усіх групах спостереження, їх стрівальність не перевищила 6,7 %.

Кількість функціонуючих капілярів є важливим показником стану гемомікроциркуляції, тому що свідчить про інтенсивність тканинного кровотоку [23].

Зміни кількості капілярних петель на одиницю площі (1 мм²) тильної поверхні безіменного пальця лівої руки у практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'ялості шкіри лица (n=30) становили (M±m): 1-ша група – 49,83±1,04, 2-га – 33,43±1,23, 3-тя – 28,27±1,40, 4-та – 32,67±1,75.

Слід зазначити, що цей показник вірогідно зменшувався у осіб 2-ї–4-ї груп порівняно з 1-ою групою (p<0,001), проте в обстежених 3-ї групи він зменшився майже на 22,0 %, тоді як у 2-ї і 4-ї його значення не перевищувало 17,2 %. Кількість петель у 2-ї та 4-ї групах була подібною (p>0,05). Виявлені також статистично достовірні відмінності між кількістю капілярних петель у осіб 2-ї та 3-ї груп (p<0,05). Отримані результати свідчать про поступове зменшення кількості судин ГМЦР з віком.

Зміни кількості капілярних петель на НЛ (1 мм довжини) у практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'ялості шкіри лица (n=30) становили (M±m): 1-ша група – 9,77±0,19, 2-га – 7,47±0,31, 3-тя – 6,50±0,27, 4-та – 7,23±0,35.

Кількість капілярних петель вірогідно зменшувалась у обстежених 2-ї–4-ї груп порівняно з 1-ою групою (p<0,001), проте у 3-ї групі зниження цього показника становило 43,4 %, у той час як у 2-ї і 4-ї не перевищувало 26,0 %. Кількість петель у осіб 2-ї та 4-ї груп була однаковою (p>0,05). Виявлені також статистично достовірні відмінності між числом капілярних петель у осіб 2-ї та 3-ї груп (p<0,05). Отримані результати свідчать про зменшення кількості судин ГМЦР з віком і збіг кількості капілярних петель на НЛ.

Зміни кількості капілярних петель (1 мм²) у зоні, розташованій на середині відстані між

мочкою вуха і кутом рота, у практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'ялості шкіри лица (n=30) були наступними (M±m): 1-ша група – 80,90±1,13, 2-га – 70,50±2,72, 3-тя – 54,10±1,61, 4-та – 52,27±1,30.

Слід відзначити, що кількість капілярних петель вірогідно зменшувалася в осіб 2-ї–4-ї груп порівняно з 1-ою групою (p<0,001), проте в осіб 2-ї групи значення цього показника зменшувалося на 12,9 %, у той час як у 2-ї і 4-ї – на 35,0 %. Кількісний показник у осіб 2-ї групи мав суттєві статистичні відмінності з таким у осіб 4-ї групи (p<0,001). Число капілярних петель у 3-ї і 4-ї групах було однаковим (p>0,05). Тобто при старечій в'ялості шкіри лица виявляється зменшення кількості судин ГМЦР, що наближає її морфофункціональний стан до такого в осіб похилого віку.

Отже, аналіз результатів капіляроскопії нігтьового ложа у практично здорових людей різного віку та осіб з ознаками старечої в'ялості шкіри лица виявив зміни морфології гемомікроциркуляторного русла у вигляді каламутного капіляроскопічного фону, змазаності контурів мікросудин, периваскулярного набряку, поодиноких екстравазатів, вогнищевої пігментації капіляроскопічного фону. Інтрасудинна патологія була представлена стазами мікросудин, пристінковими агрегатами, змінами напрямку та швидкості кровотоку, його порушеннями у вигляді дрібнозернистого, густого, порційного з рідкими і частими порціями крові, рухом крові з зупинками, особливо у осіб 3-ї групи. Це свідчить про зміни морфофункціонального стану гемомікроциркуляторного русла у осіб похилого віку. Стареча в'ялість шкіри лица характеризується зменшеною кількістю функціонуючих капілярних петель, що наближає її до показників у осіб похилого віку. Отримані результати вимагають дослідження порушень метаболічних процесів безпосередньо в шкірі.

Література

1. Калюжная Л.Д., Верещака В.В. Функциональное состояние кожи при ее преждевременной инволюции: Пробл. старения и долголетия 2002; 11, 2: 193–198.
2. Черкасов В.Г., Верещака В.В. Ультраструктурні механізми зміни шкіри лица у процесі старіння сучасної людини європейського типу. Вісник морфології 2005; 2: 203–206.
3. Reihnsner R., Menzel E.J. In vivo study of skin mechanical properties in patients with systemic sclerosis. J. Amer. Acad. Dermatol. 1999; 32, 3: 436–442.
4. Reihnsner R., Menzel E.J. Two-dimensional stress-relaxation behavior of human skin as influenced by non-enzymatic glycation and the inhibitory agent aminoguanidine. J. Biomech. 1998; 32, 11: 985–993.
5. Tur E. Physiology of the skin-differences between women and men. Clin. Dermatol. 1997; 27: 5–16.
6. Birkbeck D.P., Moy O.J. Anatomy of upper extremity skin flaps. Hand Clin. 1997; 18, 5: 175–187.
7. Cho C.G., Jo H.Y., Choi H.C. et al. A study of the solar effect on actinic keratosis by quantification of elastic fibres using an image analysis system. Acta Derm. Venerol. 1999; 32, 7: 278–280.
8. Kelly R.I., Pearse R., Bull R.H. et al. The effects of aging on the cutaneous microvasculature. J. Amer. Acad. Dermatol. 1995; 33, 5: 749–756.

9. Шошенко К.А., Коростышевская И.М., Барабашина Н.Е. и др. Форма кровеносного древа и органоспецифичность. Вестн. Рос. АМН 1998; 9: 40–45.
10. Galla T., Satzler R., Barker J. et al. Normal variation in cutaneous blood content and red blood cell velocity in humans. *Physiol. Meas.* 1997; 24: 155–170.
11. Kenney W.L., Morgan A.L., Farquhar W.B. et al. Decreased active vasodilator sensitivity in aged skin. *Amer. J. Physiol.* 1997; 32, 4: 1609–14.
12. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. 2-е изд. стереотип. М.: Медицина, 1984. 432 с.
13. Boente M.C., Winik B.C., Asial R.A. Wrinkly skin syndrome: ultrastructural alterations of the elastic fibers. *Pediatr. Dermatology* 1999; 49: 113–117.
14. Manuskiatti W., Schwindt D.A., Maibach H.I. Influence of age, anatomic site and race on skin roughness and scaliness. *Dermatology* 1998; 25: 401–407.
15. Сидорова Н.Н. Особенности микроциркуляции конъюнктивы глаза у больных – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: Морфофункциональное состояние системы кровообращения у больных с начальными проявлениями ишемической болезни сердца и гипертонической болезни – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. К., 1996: 53–58.
16. Сидорова Н.Н. Современные подходы к использованию нитратов при основных кардиологических заболеваниях. Проблема толерантности. *Therapia* 2006; 2: 38–41.
17. Chung K.Y., Kang D.S. Regulation of type I collagen and interstitial collagenase mRNA expression in human dermal fibroblasts by colchicine and D-penicillamine. *Yonsei. Med. J.* 1999; 98, 10: 490–495.
18. Stansberry K.B., Peppard H.R., Babyak L.M. et al. Primary nociceptive afferents mediate the blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin of type 2 diabetes: a new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. *Diabetes Care* 1999; 21, 9: 1549–54.
19. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: Учеб. пособие. М.: Медицина, 2002. 202 с.
20. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 256 с.
21. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. М.: Медицина, 1975. 216 с.
22. Малая Л.Т., Микляев И.Ю., Кравчук П.Т. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Вища школа, 1977. 232 с.
23. Мавров И.И., Каруна Б.И. Микроциркуляция при дерматозах. К.: Здоров'я, 1985. 136 с.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОСОСУДОВ НОГТЕВОГО ЛОЖА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ЛИЦ С ПРИЗНАКАМИ СТАРЧЕСКОЙ ВЯЛОСТИ КОЖИ ЛИЦА

В.В. Верещака

Исследованы интра- и внесосудистые показатели гемомикроциркуляции сосудов кожи у 120 практически здоровых людей разного возраста и лиц с признаками старческой вялости кожи лица. С помощью капилляроскопии ногтевого ложа у обследованных выявлены изменения, которые проявлялись мутным капилляроскопическим фоном, смазанностью контуров микрососудов, периваскулярным отеком, единичными экстравазатами, очаговой пигментацией капилляроскопического фона. Интрасосудистая патология была представлена стазами микрососудов, пристеночными агрегатами, изменением направления и скорости кровотока, его нарушениями в виде мелкозернистого, густого, порционного с редкими и частыми порциями крови кровотока с остановками. Выявленные изменения преобладали у лиц пожилого возраста, что свидетельствует об изменениях морфофункционального статуса гемомикроциркуляторного русла с возрастом.

Ключевые слова: микроциркуляция, возраст, старение, старческая вялость кожи лица.

FEATURES OF FUNCTIONAL CONDITION OF MICROVESSELS NAIL LAYING DOWN AT PRACTICALLY HEALTHY PEOPLE OF DIFFERENT AGE AND PERSONS WITH ATTRIBUTES OF SENILE FLABBINESS OF A SKIN OF FACE

V.V. Vereshchaka

Intra- and extravascular parameters of microcirculation of a skin at practically healthy 120 people of different age and persons with attributes of senile slackness of a skin of the person were investigated. The results capillaroscopy of nail laying down has revealed changes which were defined muddy capillaroscopy by a background, illegibility contours of microvessels, extravascular a hypostasis, individual extravasates, local pigmentation capillaroscopy a background. Intravascular the pathology has been presented stasis microvessels, units about a wall, change of a direction and speed of a blood-groove, its changes in the form of fine-grained, dense, divided with rare and frequent portions of blood, a blood-groove with stops. The revealed changes prevailed at persons of advanced age that testifies to changes of the functional status microcirculatory channels at persons of advanced age.

Key words: microcirculation, age, ageing, senile flabbiness of skin of face.

Поступила 28.09.07

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Е.А. Куликова, С.И. Кандзюба, Л.А. Попова*,
И.И. Торяник*, Л.А. Панченко**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины», г. Харьков*

Приведены количественные иммуноферментные показатели степени активности у больных персистирующей герпесвирусной инфекцией. В зависимости от соотношения величины показателя IgG к вирусу простого герпеса у больного к контрольному образцу предложено определять стадии ремиссии, угрозы активации или активации персистирующей герпесвирусной инфекции.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, герпесвирусная инфекция, иммуноглобулин G, стадии активности.

В последние годы в инфекционной патологии человека все большее значение отводится герпесвирусам – убиквитарным патогенам человека, характерной особенностью которых является пантропность к различным системам и тканям организма, а также способность к латенции и персистенции. Герпесвирусы вызывают высокую инфицированность населения земного шара (до 90–100 % по последним данным мировой литературы) и высокую заболеваемость [1, 2].

В ряде стран Западной Европы и Америки герпесвирусная инфекция (ГВИ) рассматривается как заболевание, имеющее эпидемическое распространение [3]. В России многие исследователи также склонны считать данную патологию как пока еще мало известную эпидемию [4, 5]. Все больше отечественных авторов отмечают высокий уровень заболеваемости ГВИ в Украине и тенденцию к ее дальнейшему росту [2, 6, 7].

К числу причин высокой инфицированности и заболеваемости ГВИ относят повышение популяции иммунокомпрометированных лиц среди населения, неблагоприятные социальные факторы и др. [8]. Безусловно, прогресс в разработке новых методов диагностики и создании более чувствительных и специфических тест-систем, а также их более широкое использование в практической работе также играют важную роль в улучшении выявления инфицированных лиц и больных ГВИ, особенно латентными и субклиническими формами [9, 10].

В настоящее время наиболее часто применяемым методом лабораторной диагностики ГВИ является иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием различных

тест-систем отечественного и зарубежного производства. С их помощью детектируется антиген вируса простого герпеса (ВПГ) или специфические антитела классов IgM или IgG. Однако сама по себе констатация их содержания в крови не в полной мере отражает степень активности инфекционного процесса у больного.

Целью настоящей работы было определение степени активности персистирующей ГВИ у больных (фаза ремиссии, угроза активации и активация инфекционного процесса) для целенаправленной антивирусной профилактики или лечения.

Материал и методы. Для иммуноферментного исследования была использована венозная кровь 108 больных (78 мужчин и 30 женщин), страдающих рецидивирующей ГВИ в течение трех и более лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В исследованиях была использована диагностическая тест-система «Векто ВПГ IgG-стрип» ЗАО «Вектор-Бест» (Кольцово, РФ). Тестирование осуществляли на спектрофотометре АИФ Ц-01С: определяли количественные показатели оптической плотности (ОП) IgG к ВПГ исследуемых образцов крови на длине волны 450 нм с учетом показателя контрольных образцов (положительного и отрицательного), входящих в диагностическую тест-систему. К положительным относили образцы с равным или превышающим критическое значение ОП (ОП_{кр}). ОП_{кр} вычисляли по формуле: $ОП_{кр} = ОП_{кр} K^{-} + 0,10$ (согласно инструкции по применению к тест-системе).

Результаты и их обсуждение. Предварительно нами были проанализированы данные

литературы, в том числе патентной, о возможности определения у больных активности рецидивирующей ГВИ. Ряд авторов предлагает определять активность инфекционного процесса по величине титров IgG к ВПГ, считая этот метод наиболее доступным для практики [11]. При титрах 1 : 100 – 1 : 200 авторы устанавливали стадию ремиссии, при более высоких титрах (1 : 300 – 1 : 400) – стадию угрозы активации ВПГ и при титрах 1 : 600 и выше – стадию активации ВПГ-инфекции. Однако проведение таких исследований требует дополнительного времени для раститровки инфекционного материала и, что немаловажно, большего расхода входящих в диагностическую систему компонентов (буферный раствор, конъюгат, субстрат и др.), что существенно удорожает проведение ИФА по установлению активности ГВИ у больного.

С целью улучшения метода определения степени активности инфекционного процесса у больных персистирующей ГВИ нами были разработаны критерии, основанные на иммуоферментном определении показателя IgG к ВПГ в крови больных и установлении его соотношения к показателю IgG к ВПГ контрольного образца.

При фазе ремиссии инфекционного процесса показатель ОП (в оптической ед.) исследуемого образца крови больного не превышает или равен показателю ОП контрольного образца, если превышает более чем в 1,0–1,5 – рассматривается как угроза активации, а если более чем в 1,5–2,0 раза – диагностируется высокая степень активности персистирующей ГВИ. С учетом разработанных нами критериев установления степени активности персистирующей ГВИ были проанализированы результаты ИФА у всех обследованных лиц. Полученные результаты представлены в таблице.

Как видно из представленных в таблице данных, у 108 обследованных больных с пер-

систирующей ГВИ в основном заболевание было обнаружено в стадии ремиссии или угрозы активации ВПГ: (49,1±4,4) и (33,3±4,1) % соответственно. У меньшего числа больных [(17,6±3,3) %] активность ВПГ была высокой, что требовало повышенного внимания к ним в плане своевременного назначения оптимального лечения антигерпетическими препаратами.

У большинства практически здоровых лиц (65,0 %) было выявлено бессимптомное носительство ВПГ, и у 1/3 обследованных установлена угроза активации латентного вируса под влиянием каких-либо провоцирующих факторов, в связи с чем последние должны быть отнесены к группе риска развития ГВИ и требуют своевременной превентивной антигерпетической терапии.

Для иллюстрации различной степени активности ВПГ-инфекции у обследованных больных согласно разработанным нами критериям и назначению или антигерпетических препаратов с целью лечения или профилактики приводим следующие примеры, взятые из амбулаторных карт больных.

Пример 1. Больной К., 36 лет, обратился за медицинской помощью в связи с частыми (3–4 раза на протяжении года) пузырьковыми высыпаниями на слизистой оболочке губ. Рецидивы заболевания связывает с частым переохлаждением. В момент обращения к врачу характерных герпетических высыпаний на коже лица и слизистой оболочке губ не выявлено. При ИФА крови уровень ОП IgG к ВПГ 1/2 составил 0,198 против ОП контрольного образца 0,200 опт. ед. С учетом анамнестических данных был поставлен диагноз «Herpes labialis в стадии ремиссии». Рекомендовано принимать эхинацею пурпурную с целью профилактики на протяжении месяца, а также избегать переохлаждения, перегревания, лишнего ультрафиолетового облучения, стрессовых ситуаций и т. д.

Количественные показатели оптической плотности (ОП) IgG к ВПГ 1/2 у больных персистирующей ГВИ и лиц контрольной группы

Группа	Число обследованных	Отсутствие повышения ОП _{кр} , стадия ремиссии		Образцы крови с превышением показателя ОП по сравнению с ОП _{кр}			
				в 1,0–1,5 раза, угроза активации ВПГ		в 1,5–2,0 и более раз, высокая степень активности ВПГ	
		абс. ч.	% ±m	абс. ч.	% ±m	абс. ч.	% ±m
Больные с персистирующей ВПГ-инфекцией	108	53	49,1±4,4*	36	33,3±4,1	19	17,6±3,3
Практически здоровые лица (контрольная)	20	13	65,0±2,4	7	35,0±2,5	0	0

* p<0,01.

Пример 2. Больная П., 19 лет, на протяжении двух лет неоднократно обращалась за медицинской помощью по поводу рецидивирующего стоматита и фаринголарингита. При лабораторном исследовании крови больной была подтверждена герпесвирусная этиология заболевания. Рецидивы заболевания сопровождаются резкой болью в горле (спонтанной и при приеме пищи), хрипкостью голоса, чувством жжения в области языка, подъемом температуры тела до субфебрильных цифр, общим недомоганием. Диагноз ГВИ ранее был подтвержден лабораторно (обнаружен ВПГ-антиген в мазках-соскобах со слизистой глотки, диагностическое нарастание титров антител в парных сыворотках крови). Проведенное антигерпетическое лечение (гевиран в таблетках, внутримышечное введение лаферона) снимало клинические проявления заболевания. Необходимость настоящего обращения к врачу была связана с планированием вступления в брак.

Клинических проявлений ВПГ-инфекции в момент осмотра на приеме врача не было выявлено. Лабораторное исследование показало, что ОП крови обследованной больной превысила в 1,44 раза ОП контрольного образца (0,287 против 0,200 опт. ед.). Согласно разработанным критериям, степень активности процесса свидетельствовала о стадии угрозы рецидива персистирующего герпесвирусного заболевания. С профилактической целью больной назначено противорецидивное лечение – прием виролекса 400 мг в течение 5 дней и внутримышечное введение циклоферона по 0,2 мл через день в течение 10 дней, прием в течение 1 месяца витаминов «Аевит».

Пример 3. Больной Н., 59 лет, периодически лечился амбулаторно по месту жительства в связи с обострением хронического рецидивирующего отита справа. В анамнезе обострение отита сопровождались пузырьковыми высыпаниями на коже левой щеки лица (в области крыльев носа). В прошлом лабораторного обследования на наличие персистирующей ВПГ-инфекции не проходил. В данный момент заболевание приобрело особенно тяжелый характер: кроме резкой боли в левом ухе появилась слабость мимической мускулатуры той же половины лица, общая слабость.

При отоскопии: на фоне гиперемированной кожи слухового прохода имеются мелкие пузырьковые высыпания, барабанная перепонка гиперемированная, инфильтрированная, контуры сглажены. Околоушная область не изменена. Отмечается слабость лицевой мускулатуры левой половины лица (не совсем закрывается глаз, сглажена носо-

губная складка, опущен левый угол рта). Отмечается спонтанный нистагм I степени при взгляде налево.

На аудиограмме имеется комбинированное поражение звукоприема до 30–40 дБ. Слух на правое ухо в норме. Другие ЛОР-органы без особенностей.

Результаты вирусологического обследования больного: ОП IgG к ВПГ составила 0,401 опт. ед. при ОП контрольного образца 0,200 опт. ед. В данном случае имелось значительное (в 2 раза) превышение у больного показателя ОП контроля, что отражало высокую степень активности персистирующей ВПГ-инфекции.

Диагноз заболевания: активная фаза персистирующей инфекции в виде «триады Ханта» (внешний отит, мирингит, вестибулопатия, парез лицевого нерва слева). Больному назначено антигерпетическое лечение: прием зовиракса по 400 мг 4 раза в день на протяжении 10 дней, внутримышечно лаферон 1 млн МЕ 2 раза в день на протяжении 10 дней. Начиная с 11-го дня – циклоферон по 2,0 внутримышечно через день на протяжении 10 дней; реасорбилакт 400,0 + аскорбиновая кислота 5% – 5,0 + L-лизин 10,0 внутривенно 3 раза. Местно – смазывание кожи слухового прохода левого уха мазью «Ацикловир» 4 раза в день.

Таким образом, проведение иммуноферментного определения IgG к ВПГ крови больных, страдающих персистирующей ВПГ-инфекцией, имеет важное значение для установления степени активности персистирующей ВПГ-инфекции и своевременного назначения в зависимости от этого антигерпесвирусного лечения.

Выводы

1. Предложен метод количественного определения степени активности персистирующей герпесвирусной инфекции (ГВИ) у больных путем определения соотношения показателя оптической плотности (ОП) IgG к вирусу простого герпеса исследуемого образца к ОП контрольного образца. В зависимости от результатов анализа устанавливают стадию ремиссии, угрозы активации и активации инфекционного процесса у больных.

2. Стадия ремиссии устанавливается у больных персистирующей ГВИ в случаях, когда соотношение показателя ОП IgG в исследуемом образце крови больного не превышает или равно показателю ОП IgG контрольного образца; при ОП исследуемого образца, превышающим более чем в 1,0–1,5 раза показатель ОП контрольного образца, диагностируют угрозу активации инфек-

ционного процесса; при превышении показателя ОП в 1,5 раза и более – рассматривают как активацию персистирующей ГВИ.

3. При обследовании 108 больных персистирующей ГВИ стадия ремиссии установлена у 53 (49,1 %), угрозы активации – у 36 (33,3 %) и активации заболевания – у 19

(17,6 %) больных. У 7 из 20 лиц контрольной группы выявлена возможность активации латентного вируса простого герпеса.

4. В зависимости от установленной фазы инфекционного процесса требуется назначение больному целенаправленных профилактических или лечебных мероприятий.

Литература

1. *Malkin J.E.* The continuing spread of HSV infection. *Worldwide epidemiology. Herpes* 2005; 12, 3: 77.
2. *Руденко А.О., Муравська Л.В.* Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема. *Інфекц. хвороби* 2001; 2: 5–11.
3. *Mindel A.* Genital herpes – the «forgotten epidemic». *Herpes* 1994; 1, 2: 39–48.
4. Неизвестная эпидемия: Сб. научн. работ. Смоленск: Фармаграфикс. 1997. 102 с.
5. *Гранитов В.М.* Герпесвирусная инфекция. М.: Мед. книга, Н. Новгород: НГМА, 2001. 88 с.
6. *Мавров И.И.* Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей. Харьков, 1998. 80 с.
7. *Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М.* Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть. *Сучасні інфекції* 1999; 2: 113–118.
8. *Sandstrom E., Whitley R.J.* Genital and orofacial herpes simplex virus infections – clinical implications of latency. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual Meeting, 1995. 39 p.
9. *Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Львов Д.Н., Никитина А.А.* Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека. *Вопр. вирусол.* 2000; 4: 7–13.
10. *Панченко Л.О., Торяник І.І., Попова Н.Г. та ін.* Лабораторна діагностика герпесвірусної інфекції людини. *Інфекц. хвороби* 2006; 3: 62–67.
11. Пат. РФ 2239840, G01N 33/573. Способ оценки активности хронической рецидивирующей герпетической инфекции. И.И. Львова, И.П. Корюкина, И.В. Фельдблюм, Т.Н. Головина. Заявл. 2003.04.01; Опубл. 2004.11.10.

ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЛЮДИНИ

О.О. Куликова, С.І. Кандзуба, Л.О. Попова, І.І. Торяник, Л.О. Панченко

Наведені кількісні імуноферментні показники ступеня активності у хворих з персистою герпесвірусною інфекцією. В залежності від співвідношення показника IgG до вірусу простого герпесу у хворого щодо контрольного зразка визначаються стадія ремісії, загрози активації або активації персистою герпесвірусною інфекцією.

Ключові слова: вірус простого герпесу, імуноглобулін G, герпесвірусна інфекція, стадії активності.

SIGNIFICANCE OF DETECTION OF AN ACTIVITY DEGREE FOR PERSISTENT HERPESVIRUS INFECTION OF THE HUMAN

E.A. Kulikova, S.I. Kandzuba, L.A. Popova, I.I. Torianyk, L.A. Panchenko

Quantitative immunoassays indexes of an activity degree at the patients with persistent herpesvirus infection are given. A phase of a remission, a threat to activation or an active phase persistent herpesvirus infection are determined at the patient in accordance with a relation of an index value of IgG to HSV relatively to the test sample.

Key words: herpes simplex virus, herpesvirus infection, IgG, phases of activity.

Поступила 29.10.07

ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ І АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОРЕНЕВИЩА СКОРЦОНЕРИ

В.І. Жуков, Т.В. Горбач, Є.А. Миронов, Л.В. Яковлева*, Н.С. Чорна**

Харківський державний медичний університет

** Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Встановлено, що в кореневищі скорцонери міститься велика кількість вітамінів і флавоноїдів – природних сполук антиоксидантної дії. Доведено, що вживання щурами подрібненого кореневища скорцонери приводить до зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і підвищення активності антиоксидантної системи.

Ключові слова: *кореневище скорцонери, вітаміни, флавоноїди, антиоксидантна активність, перекисне окиснення ліпідів.*

У численних роботах вітчизняних і закордонних дослідників показано, що забруднення навколишнього середовища істотно впливає на здоров'я людини і є причиною зниження імунобіологічної реактивності [1]. У зв'язку з цим актуальними є дослідження, спрямовані на пошук засобів, що підвищують адаптаційні можливості організму.

Відомо, що нормалізація й оптимізація внутрішнього середовища організму за допомогою їжі служить створенню в ньому умов для попередження патологічних станів, а також для підвищення загальної стійкості до несприятливих факторів. У роботах останніх років показано, що провідну роль в етіології багатьох захворювань грає окисний стрес, тому необхідними компонентами харчування є продукти, збагачені антиоксидантами. Відомо, що синтетичні антиоксиданти більш ефективні, ніж природні. Разом з тим вони мають велику токсичність, виражену гнітючу дію на ендогенну антиоксидантну систему, а їх стабільні радикали можуть виступати в якості прооксидантів. У зв'язку з цим використання природних антиоксидантів у профілактичних цілях видається більш доцільним. У більшості тканин рослинних організмів присутні водо- і жиророзчинні антиоксиданти з різним механізмом дії і у збалансованих концентраціях. Це визначає їхню взаємну стабілізацію, загальне посилення і пролонгування антиоксидантних властивостей. Загальновідомо, що застосування комплексних природних антиоксидантів дозволяє оптимізувати процес адаптації до навколишнього середовища, особливо у випадках, коли зовнішні впливи виявляються сильнішими за захисні сили організму, створюють передумову патологічного розвитку процесу. Тому виникла проблема

знайти рослинні компоненти харчування, які мають виражені антиоксидантні властивості. Наш інтерес викликає скорцонера – рослина, яку ще на початку ХХ ст. застосовували для лікування онкологічних і серцево-судинних захворювань.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження є кореневище скорцонери, в якому вивчали вміст вітамінів і флавоноїдів. Для визначення кожного з вітамінів використовували наважки подрібненого кореня масою 20 г. Вміст вітаміну Е (суми токоферолів) визначали методом тонкошарової хроматографії, вітамінів В₁ і В₂ – флуориметричним методом, вітаміну С – спектрофотометричним методом [2]. Вміст флавоноїдів визначали методом паперової хроматографії [3, 4] з наступним флуориметричним аналізом.

Для вивчення антиоксидантних властивостей фармакологічно активних речовин кореневища скорцонери групи щурів лінії Вістар (20 самців масою 200–210 г) щоденно додавали в їжу 150 г/кг подрібнених коренів протягом 30 днів. Контролем служила аналогічна група самців (20 тварин масою 200–210 г), яких утримували в стаціонарних умовах віварію. В кінці досліду щурів умертвляли методом декапітації під ефірним наркозом відповідно до вимог етики в роботі з лабораторними тваринами. В сироватці крові щурів визначали вміст показників інтенсивності ПОЛ: ТБК-реактантів [5] та дієнових кон'югат (ДК) [6]. Активність антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за рівнем у сироватці крові сульфгідрильних груп відновленого глутатіону і активності каталази [7–9].

Результати та їх обговорення. Встановлена наявність вітамінів: С – 448,5 мг/100 г; Е – 0,35 мг/100 г; В₁ – 0,2 мг/100 г; В₂ – 1,5 мг/100 г. Ці вітаміни відіграють роль па-

стки вільних радикалів. Вітамін С (аскорбінова кислота) – лактам кислоти, близької за структурою до глюкози, існує у двох формах – відновленій (АК) і окисненій дегідраскорбіновій (ДАК). Головна властивість АК – здатність легко окислюватися й відновлюватися. Разом з ДАК вона утворює в клітинах окисно-відновну пару з редокс-потенціалом +0,139В. Завдяки цій здатності АК бере участь у багатьох реакціях гідроксилування. У кишці АК відновлюють Fe^{2+} в Fe^{3+} , сприяючи його всмоктуванню, прискорюють звільнення з феритину, сприяють перетворенню фолату в коферментні форми. АК відносять до потужних природних антиоксидантів. Добова потреба в АК становить 50–75 мг, тобто в 20 г кореня міститься добова доза АК.

Вітамін Е (токоферол) за механізмом дії є біологічним антиоксидантом. Він інгібує вільнорадикальні реакції в клітинах і перешкоджає розвитку ланцюгових реакцій перекисного окиснення ненасичених жирних кислот у ліпідах біологічних мембран і інших молекул, наприклад ДНК. Токоферол підвищує біологічну активність вітаміну А, захищаючи від окиснення ненасичений бічний ланцюг. Добова потреба дорослої людини у вітаміні становить приблизно 15 мг. Як показали результати наших досліджень, 700 г кореня скорцонери містять 350 мг вітаміну, тобто в добовій дозі міститься приблизно 4,5 г кореня. Отже, корінь скорцонери – важливе природне джерело неферментативних антиоксидантів.

Вітамін B_2 (рибофлавін) у слизовій оболонці кишечника після всмоктування перетворюється в коферменти флавінаденіндинуклеотид (ФАД) і флавінаденінмононуклеотид (ФМН). ФАД і ФМН входять до складу флавінових ферментів, що приймають участь в окисно-відновних реакціях. Будучи коферментами дегідрогеназ, ФАД і ФМН відіграють важливу роль у тканинному диханні.

Вітамін B_1 (тіамін) входить до складу як мінімум трьох ферментів і ферментних комплексів: у складі піруват- і α -кетоглутаратдегідрогеназних комплексів він бере участь в окисному декарбоксілюванні пірувату і α -кетоглутарату, у складі транскетоксилази бере участь у пентозофосфатному шляху перетворення вуглеводів. Хоча вміст вітамінів B_1 і B_2 у корені скорцонери невеликий (добова потреба у вітаміні B_1 – 3 мг, B_2 – 1,8–2,6 мг), вони збільшують харчову цінність рослини.

Наявність у скорцонері зазначених вітамінів робить рослину привабливою і з точки зору харчування.

В екстрактах кореневища скорцонери виявлено чотири флавоноїдних глікозиди: антигенін-7-глюкозид (кверцетин) – 9,072 мг/100 г; гербацетин-7-а'-L-рамнопіранозид-3-O-а'-ремнопіранозид – 12,11 мг/100 г; кверцетагетин – 5,28 мг/100 г; кверепетрин – 6,207 мг/100 г. Флавоноїди попереджають виникнення та знешкоджують в організмі біореактивні форми кисню шляхом запобігання пероксидації ліпідів і утворення хелатних комплексів з металами. Флавоноїди синергічно взаємодіють з антиоксидантними вітамінами, посилюючи їх антиоксидантний потенціал [10].

Вивчення в експерименті на щурах антиоксидантних властивостей скорцонери показало, що застосування кореневища в харчуванні підвищує активність каталази у тварин дослідної групи в 2 рази в порівнянні з контрольною групою. Каталаза розкладає гідроперекис водню шляхом каталізу реакції двох типів: каталазної і пероксидазної. В обох випадках відбувається знешкодження перекису водню і запобігання окиснення біосубстратів. На рівень SH-груп і відновленого глутатіону кореневище скорцонери не впливає (таблиця). Рівень ДК у тварин дослідної групи не відрізняється від такого в контрольній групі, а рівень ТБК-реактантів достовірно нижчий на 23 %.

Вплив вживання скорцонери на стан антиоксидантної системи у щурів

Показник	Групи щурів (n=20)	
	контрольна	дослідна
Каталаза Нб, мкат/л	1,12±0,06	2,11±0,10*
SH-гр., мкм/л	25,14±0,73	24,85±1,80
ВГ, ммоль/л	1,14±0,12	1,03±0,11
ТБК-реактанти, мкм/л	14,36±1,05	11,03±0,31*
ДК, мкм/л	61,24±3,52	63,70±3,22

* Зміни достовірні по відношенню до контролю.

Отже, показники інтенсивності ПОЛ та активність АОС свідчать про високі антиоксидантні властивості кореневища скорцонери при їх вживанні з їжею щурами.

Таким чином, проведені дослідження показали, що в кореневищі скорцонери присутні флавоноїдні глікозиди і вітаміни С, Е, B_1 і B_2 , які забезпечують антиоксидантні властивості рослини. Ці дані підтверджені результатами експерименту *in vivo* на щурах при вживанні кореневища з їжею.

Література

1. Циганенко А.Я., Жуков В.І. Вивчення імунобіологічної реактивності у робітників хімічних підприємств. *Врач. практика* 2001; 2: 76–79.
2. Руководство по методам анализа качества и безопасности продуктов. Под ред. акад. В.А. Тутельяна, чл.-кор. Н.М. Скурихина. М.: Брандес, 1998: 339.
3. *Gassman T.A. Moderne Methoden der Pflanzenanalyse* (Ed. V. Peach, M.V. Tracey). Berlin: Springer Verley, 1965: 476.
4. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам. Под ред. О. Микели, В.Г. Березкина. В 2 ч. М.: Мир, 1982. Ч. 1: 114–117.
5. Федорова Т.К., Ларская Е.Г. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии. *Лаб. дело* 1983; 3: 25–28.
6. Гаврилов Б.В. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лаб. дело* 1983; 3: 33–36.
7. Торчинский Ю.М. Определение SH-группы при помощи 5,5-дитио-бис (α -нитробензоата). Сульфгидрильные и дисульфидные группы. М.: Наука, 1971: 92–99.
8. Практикум по биохимии. Под ред. С.Е. Северина, Т.А. Соловьева. М.: Изд-во МГУ, 1989: 160–161.
9. Чвари Г., Ангел Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение. *Лаб. дело* 1991; 10: 9–13.
10. Тюковкина Н.А., Руденко Н.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки. *Вопросы питания* 1996; 2: 33–38.

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ КОРНЕВИЩА СКОРЦОНЕРЫ В.И. Жуков, Т.В. Горбач, Е.А. Миронов, Л.В. Яковлева, Н.С. Черная

Установлено, что в корневище скорцонеры содержится большое количество витаминов и флавоноидов – природных соединений антиоксидантного действия. Показано, что употребление крысами измельченного корневища скорцонеры приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантной системы.

Ключевые слова: *корневище скорцонеры, витамины, флавоноиды, антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов.*

THE STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION AND ANTIOXYDANT PROPERTIES OF SKORCONERY'S RHIZOMES

V.I. Zukov, T.V. Gorbach, E.A. Mironov, L.V. Yakovleva, N.S. Chorna

It was found, that skorconery's rhizomes have a great quantity of vitamins and flavonoides – natural compounds with antioxydant action. Further it was shown that the feeding rats with the skorconery's rhizomes leads to the decreasing of the lipid peroxydation intensity and increasing of the antioxydant system activity.

Key words: *skorconery's rhizomes, vitamins, flavonoids, antioxydant activity, lipid oxidation.*

Поступила 05.09.07

ПАТОЛОГИЯ, ВЫЗВАННАЯ ДЕЙСТВИЕМ НЕИОНИЗИРУЮЩИХ МИКРОВОЛНОВЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ СВЕРХВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ. КЛИНИКА И ПАТОГЕНЕЗ

В.С. Белокриницкий

Украинский НИИ транспортной медицины МЗ Украины, г. Одесса

Выявлена патология нервной системы и организма облученных СВЧ-полем животных. Этот вид патологии трактуется как «экспериментальная микроволновая патология», или «микроволновая болезнь».

Ключевые слова: СВЧ-излучения, нервная система, микроволновая патология, клиника, патогенез.

В эксперименте на животных, подвергнутых воздействию неионизирующих облучений сверхвысокой частоты (2375 МГц), выявлен новый вид патологии. Проявления данной патологии следующие.

1. Изменения психического состояния и поведения организма:

- нарушение ранее выработанных условных рефлексов вплоть до полного их исчезновения;

- нарушение безусловных рефлексов: появление патологии пищевого поведения (животные отказывались от приема пищи), оборонительного (у животных усиливались активно-оборонительные реакции); эмоций (у животных появлялся страх к предметам на пути их следования, на которые до облучения они не обращали внимания); памяти, то есть ее формы и фазы (восприятия сигнала, его фиксации и воспроизведения, нарушение дифференцировок, выпадение условных рефлексов, нарушение срока периодов осуществления условно-рефлекторного ответа); полового влечения (половой активности при спаривании);

- нарушение приспособительного поведения в форме «предупредительности» («реакция опережающего отражения») или приспособление к будущим, но еще не наступившим событиям по П.К. Анохину [1] (животные неохотно заходили в камеру для проведения опытов, уклонялись от выполнения задания);

- нарушение контакта с экспериментатором, проявление элементов агрессивности.

2. Соматические и трофические изменения нервной системы:

- изменение лоска шерсти уже с первых дней после облучения;

- выпадение шерсти и появление плешивости в последующие сроки восстановительного периода;

- нарушение актов движения, появление парезов и параличей;

- отклонения от нормы клинических анализов крови, мочи, пула костного мозга.

Нами установлен патогенез микроволновой болезни и разработана концепция биологического действия электромагнитных волн СВЧ на химические и структурные элементы ткани мозга с учетом уровней его организации и регуляции специфической функции. В частности, показано действие СВЧ-поля на молекулы белка и их свойства, различные органоиды и их функции, различные типы нейронов и их функции, взаимоотношение цитоплазмы и кариоплазмы нейрона, взаимоотношение нейронов с клетками глии, взаимоотношение нейронов коры и подкорковых образований, координацию функций различных физиологических систем мозга, других органов и систем организма. При этом выявлены различные звенья дистрофического процесса структурных элементов на разных уровнях организации мозга и нервной системы в целом.

По нашему мнению, основными звеньями патогенеза микроволновой патологии («экспериментальной микроволновой болезни») являются следующие.

1. Повреждающее (специфическое) действие СВЧ-излучений на структуру молекулы белка, белковолипидные комплексы биологических мембран; изменение их свойств.

2. Изменение структуры цитоплазматической мембраны нейрона, повышение ее проницаемости, усиление диффузии химических элементов, изменение поляризации и потенциала действия.

3. Повреждение белокобразующей системы нейрона (разрушение структуры эндоплазматического ретикулума, рибосом, полисом, телец Гольджи), нарушение функции генетического аппарата, синтеза нуклеино-

вых кислот и новых порций белков (пластических – для физиологического обновления и реконструкции поврежденных органоидов и специфических белков – ферментов). Создание дефицита «строительного материала».

4. Повреждение митохондрий, изменение их функции, разобщение окислительного фосфорилирования. Создание дефицита энергии.

5. Образование «порочного круга»: дефицит «строительного материала» для физиологического обновления и реконструкции поврежденной структуры митохондрий приводит к дефициту энергии; дефицит энергии тормозит реконструкцию структуры белок-образующей системы.

6. Нарушение отношений между кариплазмой и цитоплазмой приводит к возникновению ультраструктурной патологии, появлению очагов генерации патологических процессов нейронов.

7. Повреждение внутриклеточного синтеза, распад липопротеидных комплексов мембран повышают молекулярную концентрацию, приводят к гидратации цитоплазмы (вакуольная или гидропическая дистрофия), развитию других видов дистрофии.

8. Нарушение отношений между нейронами и клетками глии, обмена между ними. Нарушение гомеостаза нейрона, усиление процессов развития дистрофий.

9. Изменение чувствительности и реактивности дистрофизированных нейронов коры и подкорки, их отношений нарушает высшую нервную деятельность, реактивность всего организма.

10. Изменение физиологических механизмов, координирующих функции различных систем мозга. Развитие дезрегуляторной патологии мозга.

Важная роль в патогенезе микроволновой болезни отводится нами выбросу гормонов, нейромедиаторов, катехоламинов секреторными клетками среднего и заднего гипоталамуса, гипофиза, симпатoadренальной системы, надпочечниками, как следствие стресса. Активность этих клеток, как и нейронов вегетативных центров головного и спинного мозга, значительно возрастает у облученных СВЧ-полем животных, что сказывается на регуляции кровообращения и дыхания по нейрогуморальному пути, на реализации адаптационных и поведенческих реакций.

Пусковым звеном патогенного действия СВЧ-излучений мы считаем нарушение естественной электрической активности нейронов и образований мозга посредством помех,

внесенных извне электромагнитным полем СВЧ (2375 МГц).

Внесение этих помех может происходить двумя путями: прямым и опосредованным через «органы чувств» нервной системы – посредством рефлекторной дуги. И в том, и в другом случае сценарий разыгрывается на клетках головного мозга, в виде патофизиологических и патоморфологических реакций нейронов на основе преобразования их метаболизма с учетом информации обратной связи о состоянии других органов.

Эти реакции нейронов обуславливают нарушение реактивности всего организма, способствуют возникновению заболевания [2–4].

На основе результатов исследований нами создана концепция биологического взаимодействия СВЧ-излучений с организмом человека и животных.

Суть концепции состоит в том, что СВЧ-поле, как фактор электромагнитной природы, нарушает электрическую активность нейронов, конфигурацию и свойства химических элементов, из которых построена нервная ткань, изменяет физико-химический состав клеток, преобразуя их структуру и функции на всех уровнях организации и регуляции нервной системы, вызывает дистрофию и заболевания мозга.

Информация об изменениях в мозге и нервной системе в целом под действием СВЧ-излучений передается рабочим органам и системам организма посредством своих структур, находящихся в этих органах, и гормонов, в том числе органам, обладающим выделительной, секреторной и репродуктивной функцией, изменяя их продукцию (физико-химический состав мочи, морфологическую формулу крови, морфогенез клеток костного мозга, секрецию гормонов, детородную функцию, состояние младенцев и др.).

Таким образом, неионизирующие микроволновые излучения сверхвысокой частоты вызывают дезинтеграцию регуляторных физиологических механизмов, появление нарушений в разных звеньях метаболизма нейронов, которые перерастают в патологию различных функциональных групп нейронов и систем головного мозга в виде дистрофии, некрозов и гибели нейронов, вызывая заболевание нервной системы и всего организма. Степень выраженности и характер течения болезни зависят от условий облучения животных (интенсивности излучений и экспозиции воздействия, что принято называть дозой, кратности нанесения доз) и срока восстановительного периода после облучения.

Литература

1. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. Избр. тр. М.: Наука, 1979, 454 с.
2. Белокриницкий В.С. Изменения мозга при действии СВЧ-поля. Одесса: ОГМУ, 2002. 399 с.
3. Белокриницкий В.С. Влияние СВЧ-поля на головной мозг в условиях эксперимента. Достижения биологии и медицины 2003; 2: 42–46.
4. Белокриницкий В.С. Природа и механизмы внутрикортикального торможения и их нарушения под влиянием СВЧ-поля: Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, присвяченої 175-річчю з дня народження І.М. Сеченова. І.М. Сеченов та Одеська школа фізіологів. Одеса: ОГМУ, 2004: 83.

ПАТОЛОГІЯ, ВИКЛИКАНА ДІЄЮ НЕІОНІЗУЮЧИХ МІКРОХВИЛЬОВИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ НАДВИСОКОЇ ЧАСТОТИ. КЛІНІКА ТА ПАТОГЕНЕЗ**В.С. Білокриницький**

Виявлена патологія нервової системи та організму опромінених НВЧ-полем тварин, описано її клініку та патогенез. Цей вид патології визначається як «експериментальна мікрохвильова патологія», або «мікрохвильова хвороба».

Ключові слова: НВЧ-випромінювання, нервова система, мікрохвильова патологія, клініка, патогенез.

PATHOLOGY PROVOKED BY NONIONIZING MICROWAVE RADIATION OF HIGH-FREQUENCY RATE (HFR). CLINICAL COURSE AND PATHOGENESIS**V.S. Belokrynitskyj**

The pathology of the nervous system and the organism of the animals exposed by HFR was proved. The clinical course and pathogenesis are described. It's the so-called kind of pathology as «experimental microwave pathology» or «microwave disease».

Key words: HFR-radiation, nervous system, microwave pathology, clinical course, pathogenesis.

Поступила 05.03.07

ТЕРАПІЯ

АНТИІМУНОЗАПАЛЬНИЙ І КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова

Харківський державний медичний університет

Оцінювали клініко-гемодинамічну, антиімунозапальну і антиапоптотичну ефективність включення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) до комбінованої терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Адекватний контроль рівня артеріального тиску впродовж періоду спостереження, високий відсоток досягнення цільового артеріального тиску, регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та поліпшення систолічної функції, антиімунозапальний і антиапоптотичний ефекти визначають доцільність включення іАПФ до комбінованої терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, імунозапалення, апоптоз.

Комбінована терапія на сучасному етапі займає пріоритетні позиції у тактиці лікування артеріальної гіпертензії (АГ). Широкомасштабними багатоцентровими клінічними дослідженнями аргументовано доказано, що при монотерапії нормалізація артеріального тиску (АТ) досягається лише у 9–30 % пацієнтів, у той час як комбінація двох препаратів збільшує шанси нормалізації цього показника до 70–90 % [1–3]. Серед переваг комбінованого застосування препаратів слід зазначити можливість впливу на різні патогенетичні механізми АГ, потенціювання органопротекторної дії, сумачію антигіпертензивного ефекту, зменшення побічних явищ і попередження активації контррегуляторних механізмів у відповідь на зниження АТ [4–6].

За експериментальними та нашими клінічними даними, наявність імунозапальної гіперактивації та апоптозу, плазматичними маркерами котрих є прозапальні цитокіни – фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), розчинний рецептор ФНП- α 1-го типу (рФНП-Р1), індуктор апоптозу sFasL та С-реактивний білок (СРБ), значно погіршує перебіг АГ, бо сприяє розвитку гіпертрофії та дисфункції міокарда лівого шлуночка (ЛШ) [7–9]. У зв'язку з цим метою нашого дослідження була оцінка клініко-гемодинамічної, антиімунозапальної та антиапоптотичної ефективності включення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) до комбінованої терапії пацієнтів з АГ.

Матеріал і методи. 122 пацієнтам з АГ було проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. «Офісний» АТ вимірювали в ранкові часи в положенні пацієнта сидячи, у стані спокою, тричі з інтервалом 2 хв. Аналізували середньоарифметичне значення систолічного та діастолічного АТ (САТ і ДАТ). Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали відразу після другого вимірювання АТ. УЗД серця проводили на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «Radmir» (модель ТИ628А, Харків, Україна) в М- і В-режимах за загальноприйнятою методикою з визначенням наступних лінійних розмірів ЛШ: кінцеводіастолічного розміру (КДР, см), товщини міокарда задньої стінки в діастолу (ТМЗС, см), кінцево-сistolічного розміру (КСР, см), товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП, см). Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою Penn Convention [10]

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \cdot ([\text{КДР} + \text{ТМЗС} + \text{ТМШП}]^3 - [\text{КДР}]^3) - 13,6, \text{ г.}$$

Показник індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ, г/м²) розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. На підставі визначених лінійних розмірів ЛШ розраховували показники об'єму ЛШ, які значною мірою характеризують стан систолічної функції: кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єм (КДО та КСО, мл), ударний об'єм (УО, мл), хвилинний об'єм (ХО, л/хв), фракцію викиду (ФВ, %). Отримані об'ємні показники (КДО, КСО, УО) індексували по від-

ношенню до площі поверхні тіла. Крім того, обчислювали серцевий індекс (СІ, л·м⁻²·хв⁻¹) як відношення хвилинного об'єму до площі поверхні тіла.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ провели згідно з критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів (2004 р.) та Європейським товариством артеріальної гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіології (ESC) [10]. Функціональний клас (ФК) пацієнтів визначали згідно з критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Рівень ФНП- α та рФНП-Р1 у плазмі крові пацієнтів визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів ProCon TNF α («Протеиновый контур», С.-Петербург, Россия), sTNF-RI EASIA (BioSource Europe S.A., Belgium). Згідно з методиками, рівень ФНП- α у здорових осіб не перевищує 50 пкг/мл; рівень рФНП-Р1 коливається від 0,3 до 2,9 нг/мл при середньому значенні, визначеному у 129 здорових осіб, (1,2 \pm 0,6) нг/мл.

Вміст sFasL у плазмі крові визначали за допомогою тест-системи «Human sFas Ligand ELISA» (Bender MedSystems, Vienna, Austria), вміст СРБ імуноферментної тест-системи – за кількісним визначенням С-реактивного протеїну («Укрмедсервіс», Донецьк, Україна). Згідно з нормативними методиками, у здорових осіб рівень СРБ не перевищує 5 мг/л.

Критерії включення до дослідження: пацієнти з есенціальною АГ, що отримували іАПФ: 68 (55,7 %) – еналаприл 5–20 мг/добу, 33 (27,1 %) – периндоприл 2–4 мг/добу та 21 (17,2 %) – фозиноприл 20 мг/добу. У вигляді монотерапії 27 пацієнтів (39,7 %) приймали еналаприл 5–20 мг/добу; 67 пацієнтам (54,9 %) іАПФ призначено в комбінації з діуретиками: індапамідом (n=26; 38,8 %) 0,625–2,500 мг/добу, гідрохлортiazидом (n=35; 52,2 %) 12,5–100,0 мг/добу; 28 пацієнтам (23,0 %) терапію іАПФ проводили в комбінації з антагоністами кальцію: у 25 випадках (89,3 %) з амлодипіном 2,5–15,0 мг/добу та у трьох (10,7 %) – з лацидипіном 2 мг/добу.

Клініко-гемодинамічну ефективність лікування оцінювали через 1, 3–4 та 10–12 тижнів. Терапія вважалася ефективною при досягненні в кінці спостереження цільового рівня АТ 140/90 мм рт. ст. та нижче. Призначення даної терапії не викликало небажаних побічних ефектів, які б вимагали відміни препаратів.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: наявність вторинної АГ, супутньої онкопатології, гострих і хронічних запальних захворювань, цукрового діабету та по-

рушень серцевого ритму і провідності.

Обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики за допомогою парного t-критерію Стьюдента, парного критерію Вілкоксона та критерію згоди χ^2 .

Результати та їх обговорення. Клінічна маніфестація АГ під впливом лікування зазнала позитивної динаміки (табл. 1).

Значно зменшилася частота виявлення таких церебральних скарг, як головний біль, запаморочення, тимчасові порушення зору у вигляді «мушок» перед очима, шум у вухах (p<0,05). Більш ніж вдвічі зменшилася кількість пацієнтів, що скаржилися на біль у ділянці серця (p<0,05), у всіх пацієнтів зникли периферичні набряки. Збільшення відсотка виявлення серцебиття, задухи та слабкості при звичайному фізичному навантаженні після 10–12 тижнів терапії пояснюється зменшенням частоти їх виявлення при незначному фізичному навантаженні, що свідчить про поліпшення функціонального стану та перехід пацієнтів у більш низький ФК як наслідок проведеного антигіпертензивного лікування.

В результаті терапії відзначено позитивну динаміку ФК, середнє значення якого достовірно знизилася з 2,51 \pm 0,05 до 1,74 \pm 0,06 (p=0,001), або на 0,77 (30,68 %). При цьому зниження ФК пацієнтів NYHA досягнуто у 94 випадках, що становило 77,05 %: 39 пацієнтів [(42 \pm 5) %] перейшли з II до I ФК; 53 [(56 \pm 5) %] – з III до II ФК та 2 [(2 \pm 2) %] з IV до III ФК. Відповідно у 30 пацієнтів (24,59 %) ФК не змінився: 3 [(11 \pm 6) %] пацієнти залишилися у I ФК, 19 [(32 \pm 9) %] – у II ФК, 4 [(14 \pm 7) %] – у III ФК та 2 [(7 \pm 5) %] – у IV ФК.

Оцінка параметрів периферичної кардіогемодинаміки показала, що рівень АТ достовірно знижувався в порівнянні з вихідним при незначному зменшенні ЧСС (табл. 2). Вже через тиждень середній рівень САТ зменшився на 18,92 мм рт. ст. (11,32 %), ДАТ – на 9,75 мм рт. ст. (9,56 %), p<0,05. Через 3–4 тижні величина зниження САТ вже сягала 27,69 мм рт. ст. (16,56 %), а ДАТ – 15,01 мм рт. ст. (14,71 %) у порівнянні з вихідними величинами (p<0,05). Наприкінці періоду спостереження середнє значення САТ було нижче на 36,69 мм рт. ст. (21,95 %), ДАТ – на 19,80 мм рт. ст. (19,41 %), ЧСС – на 4,86 уд/хв (6,08 %) за їхні середні значення на початку дослідження (p<0,05). Цільовий рівень АТ (140/90 мм рт. ст. та нижче) досягнутий у 112 пацієнтів, що становило 91,80 %.

Показники центральної кардіогемодинаміки динаміці лікування наведені в табл. 3.

Таблиця 1. Клінічна симптоматика пацієнтів з артеріальною гіпертензією у динаміці лікування

Скарга	Вихідні дані, n (%)	Через 10–12 тижнів, n (%)	Δ (%)
Головний біль	114 (93,44)	38 (31,15)	↓76 (66,67)
Запаморочення	90 (73,77)	10 (8,20)	↓80 (88,89)
«Мушки» перед очима	27 (22,13)	1 (0,82)	↓26 (96,30)
Шум у вухах	32 (26,23)	2 (1,64)	↓30 (93,75)
Біль у ділянці серця	92 (75,41)	41 (33,61)	↓51 (55,43)
Серцебиття при навантаженні			
звичайному	34 (27,87)	51 (41,80)	↑17 (50,00)
незначному	42 (34,43)	5 (4,10)	↓37 (88,10)
будь-якому та у стані спокою	4 (3,28)	2 (1,64)	↓2 (50,00)
Задюха при навантаженні			
звичайному	42 (34,43)	66 (54,10)	↑24 (57,14)
незначному	50 (40,98)	5 (4,10)	↓45 (90,00)
будь-якому та у стані спокою	4 (3,28)	2 (1,64)	↓2 (50,00)
Периферичні набряки	40 (32,79)	0	↓40 (100,00)
Слабкість при навантаженні			
звичайному	57 (46,72)	67 (55,74)	↑10 (17,54)
незначному	53 (43,44)	6 (4,92)	↓47 (88,68)
будь-якому та у стані спокою	4 (3,28)	1 (0,82)	↓3 (75,00)

Таблиця 2. Показники периферичної кардіогемодинаміки пацієнтів з артеріальною гіпертензією у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	Вихідні дані	Через 1 тиждень	Через 3–4 тижні	Через 10–12 тижнів
САТ, мм рт. ст.	166,30±2,02	147,88±1,16	139,50±0,90	130,18±0,61
ДАТ, мм рт. ст.	101,90±0,91	92,27±0,61	87,28±0,59	82,45±0,50
ЧСС, уд/хв	79,72±1,02	77,25±0,69	75,95±0,59	75,02±0,54

Через 10–12 тижнів терапії спостерігалось незначне зменшення об'ємних показників ЛШ, при цьому ФВ зросла на 1,32 % (2,13 %), $p > 0,05$. Достовірно знизилася ТМЗС ($p < 0,05$), недостовірно – ТМШП ($p > 0,05$) при практично незмінному показнику відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ). В результаті лікування досягнуто достовірне зменшення ММЛШ на 10,38 г (3,78 %), ІММЛШ на 6,17 г/м² (4,39 %). Отримані результати співпадають з існуючими даними щодо антигіпертензивної та органопротекторної ефективності іАПФ у комбінації з діуретиками та/або антагоністами кальцію у пацієнтів з АГ [10–12]. Крім того, проаналізовано здатність препаратів даних класів впливати на плазматичний рівень маркерів системного імунзапалення.

Через 10–12 тижнів після закінчення спостереження у 29 пацієнтів відзначено достовірне зниження рівня СРБ в плазмі крові з (6,30±0,49) до (5,14±0,42) мг/л ($p = 0,001$). Середнє значення СРБ в результаті терапії зменшилося на 1,16 мг/л (18,41 %). Проаналізовано частоту виявлення підвищеного рівня СРБ до та після лікування. На момент включення хворих до дослідження величину СРБ, що перевищує нормальні значення, було встановлено у 22 осіб (76±8) %. На момент завершення дослідження відсоток виявлення підвищеного вмісту СРБ зменшився та становив 52±9 (15 пацієнтів), $p = 0,04$. У 11 пацієнтів [(38±9) %] рівень СРБ нормалізувався, у 12 [(41±9) %] – знизився, з них у 4 [(14±7) %] – до нормальних значень. Разом з тим у 6 пацієнтів [(21±8) %] відзначено

Таблиця 3. Показники центральної кардіогемодинаміки пацієнтів з артеріальною гіпертензією у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	Вихідні дані	Через 10–12 тижнів	p
КДР, см	5,09±0,12	4,96±0,09	0,248
іКДР, см/м ²	2,58±0,07	2,55±0,06	0,160
КДО, мл	120,82±6,91	117,73±5,26	0,229
іКДО, мл/м ²	62,09±3,67	60,06±2,77	0,144
ТМЗС, см	1,17±0,02	1,15±0,02	0,053
ММЛШ, г	274,90±14,09	264,52±1,12	0,053
ІММЛШ, г/м ²	140,52±6,70	134,42±5,43	0,022
КСР, см	3,22±0,12	3,19±2,11	0,239
КСО, мл	43,84±4,22	42,37±3,87	0,164
іКСО, мл/м ²	22,45±2,44	21,60±2,00	0,125
УО, мл	77,15±3,57	75,60±3,40	0,343
УІ, мл/м ²	39,70±1,94	38,45±1,77	0,167
ХО, л/хв	5,89±0,36	5,60±0,28	0,273
СІ, л/хв/м ²	3,02±0,19	2,90±0,14	0,262
ФВ, %	61,94±1,80	63,26±1,91	0,194
ТМШП, см	1,19±0,05	1,17±0,04	0,251
ВТСЛШ	0,48±0,02	0,47±0,02	0,269

зростання плазматичного вмісту СРБ в результаті лікування.

Визначено плазматичний рівень ФНП- α у 39 пацієнтів, у 17 [(44±8) %] з них величина цитокіну виявилася підвищеною. В результаті терапії досягнуто суттєве зниження середнього значення ФНП- α з (78,24±13,67) до (40,60±5,80) пкг/мл ($p=0,001$). Середня величина ФНП- α зменшилася на 37,64 пкг/мл, що становило 48,11 %. Однак, незважаючи на такий значний відсоток, вміст цитокіну знизився у 28 пацієнтів [(72±7) %], з них нормалізувався (згідно з нормативами методики) лише у 6 [(21±8) %] пацієнтів, у 10 [(36±9) %] мало місце зменшення плазматичного рівня ФНП- α до норми та у 10 [(26±7) %] пацієнтів – його зростання під впливом терапії.

Щодо рФНП-Р1, то виявлено незначне та недостовірне зростання його середнього рівня з (2,25±0,21) нг/мл на початку дослідження до (2,38±0,19) нг/мл після закінчення спостереження ($p=0,556$). Середнє значення плазматичного рівня рФНП-Р1 внаслідок лікування зросло на 0,13 нг/мл (5,78 %). Аналіз абсолютних показників показав, що у трьох [(23±12) %] пацієнтів вміст рФНП-Р1 знижувався, у той час як у всіх інших [(77±12) %] – зростав.

Величина ФНП- α /рФНП-Р1 зменшилася з 34,77 до 17,06, або приблизно вдвічі (на

50,93 %), що відображує значне зниження рівня імунзапальної активації під впливом терапії іАПФ.

Аналіз показників дистантного маркера апоптозу – sFasL виявив, що на початку періоду спостереження частота його виявлення в плазмі крові становила (62±14) % (8 пацієнтів) при середньому плазматичному рівні (0,31±0,63) нг/мл. Призначене лікування призвело до зростання вмісту sFasL до (0,41±0,07) нг/мл ($p=0,221$), або на 0,10 нг/мл (32,26 %) у порівнянні з вихідним, а частота виявлення недостовірно зросла до (77±12) % ($p=0,808$), або на 24,19 % проти вихідної частоти.

Отже, іАПФ у комбінації з антагоністами кальцію та/або діуретиками при 10–12-тижневому лікуванні знижують рівень плазматичних біомаркерів імунзапалення – СРБ і ФНП- α та підвищують вміст рФНП-Р1 і sFasL, що може свідчити про здатність даних антигіпертензивних препаратів зменшувати імунзапальну активацію та запобігати ФНП-залежному шляху реалізації апоптозу.

Висновки

1. Терапія іАПФ у комбінації з діуретиками та/або антагоністами кальцію забезпечила достовірне зниження у пацієнтів з АГ САТ і ДАТ через 10–12 тижнів.

2. Рівень артеріального тиску 140/90 мм рт. ст. та нижче досягнутий у 112 (91,8 %) пацієнтів.

3. В результаті лікування досягнуто достовірне зменшення маси міокарда лівого шлуночка, індексу маси міокарда лівого шлуночка і відзначено тенденцію до поліп-

шення систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду зросла на 1,32 % (2,13 %)).

4. Включення до комбінованої терапії іАПФ привело до зменшення імунозапальної активності та дало можливість попередити ФНП-залежний шлях реалізації апоптозу у пацієнтів з АГ.

Література

1. Долженко М.Н. Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии. *Новости медицины и фармации* 2006; 11–12 (193–194): 3–4.
2. Никонов В.В., Никонова В.В. Гипертоническая болезнь. *Медицина неотложных состояний* 2006; 2 (3): 8–14.
3. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия, практическое руководство. К.: Моррион, 2001. 176 с.
4. Багрий А.Э. Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: уверенные шаги. *Новости медицины и фармации* 2006; 4 (196): 13.
5. Ковалева О.Н., Шаповалова С.А., Герасимчук Н.Н. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: Справочное пособие. Харьков: Плейда, 2005. 48 с.
6. Waeber B. Comparison of therapeutic strategies in the management of hypertension. *Cur. Med. Res. Opin.* 2005; 21 (Suppl. 5): 3–10.
7. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М. Дистанційні маркери апоптозу при артеріальній гіпертензії. *Журн. АМН України* 2007; 13, 2: 319–325.
8. Ащеулова Т.В., Ковальова О.Н. Фактор некрозу пухлин- α та рецептор фактора некрозу пухлин- α при артеріальній гіпертензії. *Врач. практика* 2006; 4: 4–8.
9. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков, 2007. 226 с.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–53.
11. Mogensen C.E. New concepts in blood pressure-lowering management in diabetic patients: the case for early ACE inhibitor combination therapy with diuretics. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19 (Suppl. 1): 15–20.
12. Waeber B. What can be learned from the experience with the fixed low-dose combination of perindopril/indapamide in the treatment of hypertension? *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 13: 2291–99.

АНТИМУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова

Оценивали клинико-гемодинамическую, антииммуновоспалительную и антиапоптотическую эффективность включения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в комбинированную терапию пациентов с артериальной гипертензией. Адекватный контроль уровня артериального давления в течение периода наблюдения, высокий процент достижения целевого артериального давления, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка и улучшение систолической функции, антииммуновоспалительный и антиапоптотический эффект определяют целесообразность включения иАПФ в комбинированную терапию у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иммуновоспаление, апоптоз.

ANTIIMMUNOINFLAMMATORY, CLINICAL AND HEMODYNAMIC POTENTIAL OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN COMBINATION THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION

O.N. Kovalyova, T.V. Ashcheulova

The clinical, hemodynamic, antiimmunoinflammatory and antiapoptotic efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) in combination therapy of patients with arterial hypertension were estimated. Adequate blood pressure level control, high percentage of target blood pressure attainment, regress of left ventricular hypertrophy and tendency to favoring of systolic function, antiimmunoinflammatory, antiapoptotic effects suggest expediency of ACE inhibitors in combination therapy of the patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, immunoinflammation, apoptosis.

Поступила 14.09.07

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА И ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА $\beta 1$ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Т.Г. Старченко, С.Н. Коваль, Е.С. Першина, Е.О. Крахмалова

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Изучен уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от типа геометрии сердца и трансмитрального кровотока в сравнении с больными гипертонической болезнью без нарушений углеводного обмена. Установлена роль данного фактора роста в механизмах ремоделирования сердца и раннем развитии диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью с нарушенным углеводным обменом.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ремоделирование сердца, трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

В последнее время проблема ремоделирования сердца при различных патологических состояниях, в том числе при гипертонической болезни (ГБ), привлекает все большее внимание исследователей. Это связано с тем, что структурные и функциональные изменения в сердце, обусловленные повышенным артериальным давлением, нельзя объяснить лишь наличием артериальной гипертензии. В процессе изменения геометрии сердца принимают участие и другие механизмы, роль которых до конца не определена. Это подтверждается тем, что в процессе ремоделирования сердца происходит изменение не только его структуры и размеров, но и функциональных, биохимических свойств сердечной мышцы, включающих изменение его диастолической функции, развитие фиброзирующих процессов, снижение коронарного резерва [1]. Согласно современным представлениям, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) означает предрасположенность к развитию хронической коронарной недостаточности, нарушениям ритма сердца, сердечной недостаточности и внезапной смерти, цереброваскулярной патологии и т. д. Более выраженные нарушения морфологии и функции сердца наступают в случае сочетания ГБ с нарушением углеводного обмена и особенно с развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа. С научной точки зрения весьма важным является установление типа ремоделирования сердца, поскольку от того, по какому геометрическому варианту происходит его структурно-функциональная перестройка, во многом зависят прогноз заболевания и подходы к его лечению. Не менее важным является установле-

ние патогенетических механизмов ремоделирования сердца у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа. Одним из прогностически значимых факторов в процессах ремоделирования сердца является трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$). В экспериментальных условиях в культуре кардиомиоцитов была показана роль данного фактора роста в развитии их гипертрофии. При этом основным аутопаракринным регулятором гипертрофии кардиомиоцитов в культуре тканей был ТФР- $\beta 1$, экспрессия которого была выявлена и в кардиомиоцитах, и в фибробластах [2]. С активацией ТФР- $\beta 1$ связывают фенотипическую неоднородность миофибробластов, а значит и возможность образования ими соединительной ткани, поскольку эти клетки способны синтезировать гликопротеиды и все типы коллагенов, а также матрикс-модифицирующие белки [3].

В связи с изложенным целью настоящего исследования было изучение структурно-функциональных показателей сердца и уровней ТФР- $\beta 1$ при ГБ в сочетании с СД 2-го типа.

Материал и методы. Обследовано 48 больных ГБ II ст. с СД 2-го типа, средний возраст которых ($62,0 \pm 3,2$) года (основная группа), и 34 больных ГБ II ст. без нарушений углеводного обмена, средний возраст — (59 ± 4) года (сравнительная группа). Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц того же возраста. Всем больным проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие подтвердить диагноз ГБ II ст. с СД 2-го типа.

Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом ЭКГ в В- и М-ре-

жимах по стандартной методике. При этом определяли конечно-диастолический размер (КДР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ). Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ вычисляли по формуле $\text{ИОТС} = (\text{ТМП} + \text{ТЗС}) / \text{КДР}$. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux [4]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. На основании значений индекса ММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы ремоделирования сердца: нормальная геометрия – НГ (ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС <0,45); концентрическое ремоделирование – КР (ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС >0,45); концентрическая гипертрофия – КГ (ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС >0,45); эксцентрическая гипертрофия – ЭГ (ИММЛЖ больше нормы и ИОТС <0,45). О диастолической функции ЛЖ судили по величине трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. При этом вычисляли максимальную скорость раннего диастолического потока (пик Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик А), отношение Е/А и время замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы (DcT).

Уровень ТФР-β1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы «DRG Instruments GmbH», Германия.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных ЭКГ-исследования позволил установить наличие ГЛЖ как у больных ГБ с нормальным углеводным обменом (58,8 %), так и у больных с ГБ и сопутствующим СД 2-го типа (91,8 %). При изучении геометрии сердца было выявлено, что у больных ГБ с СД 2-го типа НГ ЛЖ не отмечалась, КР ЛЖ встречалось в 8,2 % случаев, КГ ЛЖ зарегистрирована у 49,12 % обследуемых и ЭГ ЛЖ – у 42,86 %. У больных ГБ с нормальным углеводным обменом типы ремоделирования встречались с частотой 19,24; 25,17; 35,56

и 20,03 % соответственно, что свидетельствует о преобладании гипертрофических типов в структурной перестройке сердца при нарушенном углеводном обмене. Соответственно ММЛЖ и ИММЛЖ у больных ГБ с СД 2-го типа оказались достоверно выше, чем у пациентов, больных ГБ с нормальным углеводным обменом: (255,20±6,63) и (217,20±7,83) г, $p < 0,01$, и (156,0±4,5) и (118,0±4,3) г/м², $p < 0,01$, соответственно.

При изучении уровня ТФР-β1 у больных ГБ с СД 2-го типа было обнаружено его существенное повышение по сравнению с таковым у здоровых лиц. Так, в контрольной группе он составил (7,12±1,20) нг/мл, а у больных основной группы – (14,20±1,17) нг/мл ($p < 0,01$). В случае ГБ уровень данного фактора роста был (11,5±1,2) нг/мл, что достоверно отличалось от показателей здоровых лиц ($p < 0,01$). Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, обнаруживших увеличение ТФР-β1 в 2 раза у гипертоников по сравнению с лицами с нормальным уровнем артериального давления [5]. Однако такие результаты были отмечены на фоне отмены антигипертензивного лечения за 2 недели до включения в исследование [2].

Содержание ТФР-β1 у больных ГБ с СД 2-го типа в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ было следующим: при КР ЛЖ – (10,40±1,05) нг/мл; при КГ ЛЖ – (14,20±1,17) нг/мл; при ЭГ ЛЖ – (12,4±1,3) нг/мл (табл. 1). Этот показатель у больных ГБ с нормальным углеводным обменом при НГ ЛЖ составил (7,90±1,03) нг/мл, при КР ЛЖ – (8,50±1,12) нг/мл, при КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ – достоверно отличался от такового при НГ ЛЖ ($p < 0,01$; $p < 0,01$). Обращает на себя внимание тот факт, что при развитии гипертрофических вариантов ремоделирования сердца достоверные различия в содержании ТФР-β1 были обнаружены лишь между больными с КГ ЛЖ ($p < 0,01$) и здоровыми. В то же время при ГБ с нормальным углеводным обменом не было выявлено существенных отличий уровня ТФР-β1 при НГ ЛЖ от такового у здоровых лиц, отсутствовали достоверные различия и в случае развития КР ЛЖ. Это связано, по-видимому, с тем, что, наря-

Таблица 1. Уровень ТФР-β1 у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и ГБ II ст. без нарушения углеводного обмена в зависимости от типа ремоделирования сердца ($M \pm m$)

Тип геометрии ЛЖ	ГБ II ст. + СД 2-го типа	ГБ II ст.
Нормальная (НГ)	–	7,90±1,03
Концентрическое ремоделирование (КР)	10,40±1,05	8,50±1,12
Концентрическая гипертрофия (КГ)	14,20±1,17*	10,55±1,02
Эксцентрическая гипертрофия (ЭГ)	12,40±1,30	11,05±1,20

* $p < 0,05$.

ду с артериальной гипертензией, в процессы ремоделирования сердца включаются и другие механизмы.

Так, известно, что активация ренин-ангиотензиновой системы может быть возможным предиктором ЛЖ [6]. Ряд исследователей указывает на зависимость массы ЛЖ от уровня альдостерона, который также следует рассматривать как фактор клеточной гипертрофии и развития фиброза [7]. Следует отметить и участие ангиотензина-II в реализации гипертрофического ответа кардиомиоцитов на механическую нагрузку [8]. Согласно [9], хроническое введение рекомбинантного человеческого ТФР-β1 животным способствовало росту активности ангиотензина-II, эндотелина-1, тромбоксана-2 и развитию интерстициального фиброза. При этом одним из важнейших медиаторов передачи эффектов ангиотензина-II и альдостерона в механизмах развития фиброза миокарда является ТФР-β1 [10]. Поэтому показатели данного фактора роста при гипертрофических типах геометрии ЛЖ косвенным образом отражают развитие нарушений диастолической функции ЛЖ, что подтверждается данными изучения ТФР-β1 при исследовании трансмитрального кровотока у больных основной и сравнительной групп (табл. 2). Так,

роования миокарда. С развитием сердечного фиброза тесно связаны вопросы не только гипертрофии, но и апоптоза кардиомиоцитов. Они определяют до 70 % массы сердца, что в количественном плане составляет только 25 %. Между клетками миокарда постоянно происходят обменные процессы, в том числе и за счет секреторируемых в среду ростовых факторов, а также вследствие количественного и качественного изменения белков соединительной ткани [11]. Известно, что между биохимическими показателями активности синтеза коллагена I и III типов и уровнем ТФР-β1 в сыворотке крови существует тесная связь [12]. У пациентов с нарушением процессов диастолического расслабления миокарда уровень данного фактора роста был выше, чем у лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ [13]. Кроме того, литературные данные, указывающие на отсутствие зависимости его уровня от активности ренина и альдостерона плазмы крови, вероятно, свидетельствуют о существенном самостоятельном вкладе данного фактора роста в развитие сердечного фиброза, а следовательно, и в процессы ремоделирования сердца.

Таким образом, изучение в крови уровня ТФР-β1 у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и у больных ГБ II ст. без нарушения углеводного

Таблица 2. Уровень ТФР-β1 и показатели диастолической функции левого желудочка у обследуемых ($M \pm t$)

Показатель	ГБ II ст. + СД 2-го типа	ГБ II ст.
ТФР-β1, нг/мл	14,20±1,17*	11,05±1,20
Е/А	0,91±0,07*	1,09±0,06
ДсТ, мс	274±18*	249±14

* $p < 0,05$.

нарушение диастолической функции ЛЖ было выявлено у 81,8 % больных основной группы и у 47,8 % – сравнительной. При этом показатели, отражающие диастолическую функцию миокарда у больных ГБ с СД 2-го типа, оказались значимо ниже, чем у гипертоников без нарушения углеводного обмена, что свидетельствует о снижении эластических свойств миокарда и развитии диастолической дисфункции при наличии гипергликемии. Следовательно, диастолический резерв в группе больных с СД 2-го типа существенно снижен, а на фоне сохраняющейся систолической функции происходит раннее развитие диастолической дисфункции. Реализации таких процессов способствует увеличение синтеза ТФР-β1, наиболее выраженное при сочетании ГБ с СД 2-го типа и влекущее за собой увеличение синтеза коллагена I и III типов, что в конечном итоге способствует развитию процессов фибрози-

обмена показало его существенную роль в процессах сердечного ремоделирования.

Выводы

1. У больных ГБ II ст. в сочетании с СД 2-го типа статистически достоверно чаще встречаются развитие гипертрофических типов ремоделирования сердца и проявления диастолической дисфункции левого желудочка в сравнении с больными ГБ II ст. с нормальным углеводным обменом.

2. У больных ГБ II ст. с СД 2-го типа обнаружен существенно более высокий уровень ТФР-β1 в крови по сравнению со здоровыми и больными ГБ II ст. без нарушения углеводного обмена.

3. При ГБ с СД 2-го типа высокий уровень ТФР-β1 ассоциирован в большей степени с развитием концентрической гипертрофии левого желудочка.

4. Более высокие уровни ТФР-β1 у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и ГБ II ст. с нор-

мальным углеводным обменом связаны с развитием у них гипертрофических типов геометрии левого желудочка, что свидетельст-

вует о вовлечении данного фактора в развитие гипертрофических типов ремоделирования сердца.

Литература

1. *Maisch B.* Ventricular remodelling. *Cardiology* 1996; 87: 2–8.
2. *Moiseeva O.M., Polevaya E.V., Pinaev G.P.* Pravastatin as regulator processes heart hypertrophy and fibrosis. *J. Hypertension* 2002; 20: 30–34.
3. *Desmouliere A., Geinoz A., Gabbiani F. et al.* Transforming growth factor- β 1 induces -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 1993; 122: 103–111.
4. *Deverux R.B., Riashyk N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
5. *Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Семенова Е.Г. и др.* Трансформирующий фактор роста- β 1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия* 2003; 9: 14–16.
6. *Парфенова Е.В., Дьяконова Е.Г., Масенко В.Р.* Содержание в крови гормонов, нейромедиаторов и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1995; 7: 18–24.
7. *Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E.* Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic reseach in cardiology* 1993; 88: 107–124.
8. *Shyu K., Chen J., Shih N. et al.* Angiotensinogen gene expression is induced by cyclical mechanical stretch in cultured rat cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Common* 1995; 211: 241–248.
9. *Diez-Marques L., Ortega-Velazquez R., Langa C. et al.* Expression of endoglin in human mesangial cells: modulation of extracellular matrix synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1: 36–44.
10. *Lee A.A., Dillmann W.H., McCulloch A.D., Villarreal F.J.* Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-beta 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1995; 27: 2347–57.
11. *Шляхто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.М.* Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни. *Кардиология* 2004; 3: 51–58.
12. *Jose A. Uria Maria G., Milagros Balbin.* Differential effects of transforming growth factor- β 1 on the expression of collagenase-1 and collagenase-3 in human fibroblasts. *Biol. Chem.* 1998; 273: 9697–77.
13. *Моисеева О.М., Карелкина Е.В.* Патогенетическое значение определения сосудистого ростового фактора в плазме крови при гипертонической болезни. *Бюл. НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова* 2004; 2: 196–197.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ ТА ТРАНСФОРМУЮЧИЙ ФАКТОР РОСТУ β 1 У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Т.Г. Старченко, С.М. Коваль, К.С. Першина, О.О. Крахмалова

Вивчено рівень трансформуючого фактора росту β 1 у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу в залежності від типу геометрії серця та трансмітрального кровотоку в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу без порушення вуглеводного обміну. Встановлена роль даного фактора росту в механізмах ремоделювання серця та ранньому розвитку діастолічної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з порушенням вуглеводним обміном.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ремоделювання серця, трансформуючий фактор росту β 1.

MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS AND STRUCTURAL INDEXES OF HEART AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETUS MELLITUS TYPE 2

T.G. Starchenko, S.N. Koval, E.S. Pershyna, E.O. Krachmalova

Dependence of the level of transforming growth factor β 1 on heart geometry type and transmitral blood flow was studied at patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. These results were compared with those obtained at patients without carbohydrate exchange dysfunction. The role of this growth factor in heart remodelling mechanisms and early development of diastolic dysfunction at patients with arterial hypertension with carbohydrate exchange dysfunction has been established.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, heart remodelling, transforming growth factor β 1.

Поступила 20.09.07

ГЕНЕТИКА

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ IQ В УКРАИНСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

*О.В. Филиппова, Л.А. Атраментова**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

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

Исследована роль образования как средового фактора развития IQ среди академической молодежи Восточной Украины. Проанализирована возможность существования эффекта Флинна. Проведен генетический анализ IQ и рассчитаны относительно высокие коэффициенты корреляции по IQ в родственных («родитель–потомок» и «сибс–сибс») и супружеских парах. Показана высокая наследуемость IQ у изученного населения.

Ключевые слова: IQ, популяция, наследуемость, эффект Флинна, Восточная Украина.

Академический интеллект человека, измеряемый в баллах IQ, является поведенческим признаком, находящимся под контролем генетических и средовых факторов, сложным образом взаимодействующих между собой. Уровень IQ зависит от генотипических особенностей [1], типа брака родителей [2], вредных привычек матери [3], порядкового номера рождения [4], массы тела при рождении [5], образовательного уровня матери [5], социоэкономического статуса отца [6], воздействия токсинов [7], паразитарных инфекций [8], грудного вскармливания [9], баланса йода [10] и др. Внутригрупповое разнообразие людей по интеллекту на 50–80 % зависит от генетических факторов, и на 20–50 % обусловлено негенетическими причинами – особенностями воспитания, социального положения и др. Более поздние исследования, обобщающие результаты многочисленных предыдущих, показали, что наследуемость IQ составляет около 50 % [11]. Многие этнические и социальные группы в разных странах мира изучены в отношении IQ [12], который тесным образом связан с карьерным ростом [13], достижениями в учебе [14], социоэкономическим статусом, доходами, познавательными способностями [13], глубиной и разнообразием интересов [15], продолжительностью жизни и состоянием здоровья [16].

Психогенетические исследования постепенно набирают силу в Украине, и к настоящему времени нами проведен популяционно-генетический анализ ряда психических признаков. Необходимость подобных исследований продиктована тем, что психическое здоровье является важной составляющей об-

щего здоровья населения, а результаты важны для широкого круга специалистов и имеют практический выход (выделение групп риска, создание социальных, медицинских и образовательных программ, мониторинг фенофона). Целью настоящей работы является оценка наследуемости IQ и анализ связей этого поведенческого признака с образовательным уровнем человека в восточно-украинских популяциях.

Материал и методы. В исследованиях приняли участие 2 200 жителей Восточной Украины. Сбор информации проведен с учетом этических требований при работе с человеком. Уровень IQ оценивали с помощью теста Айзенка [2], который ранее был проверен нами на конвергентную валидность [17]. Найдены характеристики распределений (x, S, Me). Связь между признаками, распределенными нормально, оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) и однофакторного дисперсионного анализа. Статистический анализ проведен с использованием критериев t с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, F и χ^2 [18]. Наследуемость оценена по методике, приведенной в работе [19].

Из всех участников исследования нами была сформирована основная группа, в которую вошли представители академической молодежи (учащиеся школ и студенты вузов), часть которых была обследована вместе с родителем либо сибсом. Для сравнительного анализа использованы также данные о лицах разных профессиональных групп, которые не являются учащимися и не находятся в родственных связях с представителями основной группы. Кроме того, бы-

ли использованы результаты обследования брачных партнеров для установления возможных эффектов положительной брачной ассортативности. В основную группу вошло 377 мужчин (211 школьников и 166 студентов) и 733 женщины (303 школьницы и 430 студенток).

Результаты и их обсуждение. Поскольку в предыдущих исследованиях нами были обнаружены различия в уровне IQ между лицами разного академического статуса [20], уточненный расчет среднепопуляционных показателей был выполнен отдельно для школьников и студентов. Среди мужчин средний возраст составил у школьников ($15,7 \pm 0,05$) лет ($S=0,7$), у студентов ($18,8 \pm 0,1$) лет ($S=1,7$), среди женщин – ($15,8 \pm 0,04$) лет ($S=0,7$) и ($18,3 \pm 0,1$) лет ($S=1,4$) соответственно. В целом в группе академической молодежи средний возраст мужчин составил ($17,1 \pm 0,1$) лет ($S=2,7$), женщин – ($17,3 \pm 0,1$) лет ($S=1,7$), группы сопоставимы по возрасту (различия исчезают вследствие неодинаковой представленности лиц разного академического статуса у мужчин и женщин). Большинство обследованных отнесли себя к украинцам и русским.

Настоящее исследование показывает, что при переходе из школы в вуз происходит определенный отбор, и, несмотря на коммерциализацию сферы высшего образования, в вузы попадают индивиды с более высокими уровнями IQ (табл. 1). Следует отметить, что при отсутствии половых различий в целом в группе академической молодежи половые различия существуют отдельно у школьников (женщины в среднем имеют более высокие показатели IQ) и у студентов (мужчины в среднем имеют более высокие показатели IQ). Принимая во внимание относительное постоянство показателя IQ в течение жизни и учитывая интенсивное сред-

нее воздействие в основной группе (процесс обучения), мы проанализировали связь возраста и IQ в узком возрастном интервале (в котором находятся учащиеся старших классов и студенты вузов, то есть в среднем от 15 до 23 лет). Показательным является выявление невысоких, но достоверных положительных коэффициентов корреляции у студентов ($r=0,24$, $p<0,01$ у мужчин и $r=0,25$, $p<0,001$ у женщин) и отсутствие подобной связи у школьников ($r=0,09$, $p>0,05$ у мужчин и $r=0,01$, $p>0,05$ у женщин). Этот факт хорошо объясним с генетической точки зрения: попав в соответствующую стимулирующую среду у носителей генотипов более высокого интеллекта (отбор произошел на уровне школа–вуз), выраженность признака проявилась в еще большей степени. Действительно, несмотря на более низкую мотивацию к обучению у современного поколения по сравнению с родительским, все же нельзя отрицать, что образовательные возможности у студентов (средовое воздействие) в современной Украине существенно расширились по сравнению с таковыми во времена бывшего СССР. Так, большее внимание уделяется изучению иностранных языков (возможности развития вербального интеллекта и памяти), появились международные программы по обмену учащимися, расширились возможности информационного поиска (сеть «Internet», наличие различной как отечественной, так и зарубежной учебной литературы), стимулируется развитие научных исследований молодыми учеными (премии, гранты, стипендии).

В подтверждение гипотезы о том, что в действительности не возраст, а образовательный статус сопряжен с уровнем IQ, мы проанализировали группы студентов более младших курсов (имеющих среднее и среднее специальное образование) и студентов бо-

Таблица 1. Уровень IQ у лиц разного академического статуса

Академический статус	Статистические показатели				
	n	$\bar{x} \pm S_x$	S	Me	p
Школьники	211	$108,3 \pm 0,7$	9,6	107	<0,001
Студенты	166	$117,0 \pm 0,8$	10,7	117	
Школьницы	303	$110,8 \pm 0,6$	10,4	110	<0,001
Студентки	430	$114,5 \pm 0,5$	10,2	114,5	
Школьники в целом	514	$109,8 \pm 0,5$	10,1	108	<0,001
Студенты в целом	596	$115,2 \pm 0,4$	10,4	115	
Мужчины в целом	377	$112,2 \pm 0,6$	11,0	110	>0,05
Женщины в целом	733	$112,9 \pm 0,4$	10,4	112	

Примечание. Здесь и в табл. 2–4. n – количество обследованных; $\bar{x} \pm S_x$ – среднее арифметическое и его статистическая ошибка; S – стандартное отклонение; Me – медиана; p – уровень значимости.

лее старших курсов (имеющих неполное высшее образование). Результаты, приведенные в табл. 2, свидетельствуют в пользу нашей гипотезы о подъеме IQ в процессе получения высшего образования, однако частично, поскольку группы разных образовательных уровней несопоставимы по возрасту.

Для получения более убедительных доказательств мы расширили выборку, включив в нее лиц разного возраста, не находящихся в родстве с обследованными и имеющими разные образовательные уровни. Результаты табл. 3 действительно подтверждают существование связи между образованием и уровнем IQ ($p < 0,001$), однако несколько неожиданным оказался тот факт, что средний уровень IQ не повышается пропорционально уровню образования. Так, наивысшие показатели IQ в среднем имеют лица не с высшим, а с неполным высшим образованием, причем разница составляет примерно 4 балла. В то же время в группах разного образовательного уровня продолжает оставаться различным и возраст. Однако лица с высшим и средним специальным образованием, достоверно не различаясь по среднему возрасту (39,6 и 38,0 лет соответственно), достоверно различаются по уровню IQ (116,8 и 113,4 балла соответственно). Важность роли образования в развитии интеллекта, измеряемого тестами IQ, показывают результаты исследования чернокожих взрослых безграмотных рабочих золотых приисков

Южной Африки, у которых средний уровень IQ соответствовал развитию 6–7-летнего ребенка. В то же время никто из них не являлся умственно неполноценным. Все они были ответственными гражданами, а большинство – ценными работниками [21]. В классических экспериментах по выяснению влияния среды на умственные способности у крыс была показана способность к изменению структуры головного мозга в ответ на обучение. Так, масса коры увеличивается в обогащенной среде, в то время как масса остальных частей мозга мало меняется при изменении внешних факторов. Крысы из обогащенной среды имели на 50 % больше синаптических контактов по сравнению с крысами из обедненной среды, что было установлено при изучении поперечных срезов головного мозга. Хотя результаты, полученные на крысах, сложно экстраполировать на человека, данные исследования несомненно указывают на то, что мозг меняется под влиянием стимулирующих внешних факторов [22], а изменения могут носить устойчивый характер спустя длительное время после такой стимуляции.

Для объяснения феномена больших средних показателей IQ у лиц молодого возраста можно привлечь гипотезу Дж. Флинна о повышении значения IQ в среднем в мировых популяциях на 0,3 балла в год [23]. Действительно, во всем мире отмечается тенденция, которая проявляется в том, что после-

Таблица 2. Уровень IQ у студентов разных образовательных уровней

Уровень образования	Статистические показатели			
	n	$\bar{x} \pm S_x$	S	Me
<i>Мужчины</i>				
Неполное высшее	42	123,0±1,5	9,5	120
Среднее и среднее специальное	124	115,0±0,9	10,4	114,5
<i>Женщины</i>				
Неполное высшее	60	121,0±1,3	10,2	123
Среднее и среднее специальное	370	113,4±0,5	9,9	113

Примечание. $p < 0,001$ у мужчин и женщин разных образовательных уровней.

Таблица 3. Уровень IQ у лиц разного образовательного уровня

Уровень образования	n	Возраст			IQ		
		$\bar{x} \pm S_x$	S	Me	$\bar{x} \pm S_x$	S	Me
Высшее	153	39,6±0,8	10,1	40	116,8±0,9	10,8	118
Неполное высшее	109	22,9±0,7	7,1	20	120,9±0,9	9,6	120
Среднее специальное	76	38,0±1,3	11,5	39	113,4±1,3	11,7	113
Среднее	394	19,2±0,3	5,6	18	113,4±0,5	10,2	113
Незаконченное среднее	379	15,8±0,04	2,0	16	108,5±0,5	9,8	107

Примечание. F – критерий (дисперсионное соотношение) = 28,37; $p < 0,001$.

дующие поколения выполняют старые тесты IQ лучше, чем их предшественники. Например, в 1952 г. в одном исследовании было показано, что среди новобранцев-мужчин в возрасте 18 лет 0,04 % имели IQ от 150 и выше. В 1982 г. среди такой же категории лиц IQ выше 150 баллов имели уже 2,27 %, что составило по сравнению с прошлым периодом 57:1 [24]. Ни Флинн, ни другие ученые не имеют подтверждений, что прибавки в баллах IQ существовали на протяжении всей истории человека. Р. Линн высказал предположение, что улучшение питания, произошедшее в последнее время, привело как к увеличению роста, так и к повышению интеллекта человека. Так, за прошедшие две тысячи лет средний рост британских мужчин практически не менялся и составлял 172 см. Начиная с 1930 г. положение дел не изменилось: рост стал увеличиваться. Логично предположить, что увеличение роста привело к увеличению других антропометрических характеристик, в том числе и размеров черепа и головного мозга, что в свою очередь привело к повышению интеллекта [25]. Если эффект Флинна характерен и для украинских популяций, то можно ожидать, что у более молодых людей уровень IQ выше, чем у людей более старшего возраста с сопоставимым уровнем образования. Для подтверждения этого предположения мы разделили группы лиц с неполным высшим, средним специальным и средним образованием на подгруппы – представители академической молодежи и другие. В группе лиц с высшим образованием подобное разделение невозможно, так как в ней нет учащихся, как и в группе лиц с незаконченным средним образованием, в которой все обследованные оказались представителями академической молодежи. В целом

при отсутствии достоверной разницы между группами молодого (академическая молодежь) и старшего поколения (другие) в двух из трех групп разного образовательного уровня (группы неполного высшего и среднего образования) заметна тенденция к увеличению средних значений IQ у лиц более молодого возраста (табл. 4). Обратная тенденция у лиц со средним специальным образованием может быть результатом «статистического дрейфа». Возможно также, что подобная тенденция объясняется не эффектом Флинна (который сложно проверить из-за отсутствия подобных исследований в прошлом), а только средовой стимуляцией (обучение в вузе), тем более что в ряде последних исследований имеются свидетельства прекращения эффекта Флинна и в развитых западных странах, таких как Великобритания, Норвегия, Дания [26]. В целом же в выборке других лиц (не академическая молодежь) корреляция между возрастом и уровнем IQ также довольно слабая ($r=0,21$, $p<0,001$ у мужчин и $r=0,13$, $p<0,001$ у женщин). Кроме того, в общепопуляционной выборке (академическая молодежь и другие лица) отсутствуют половые различия по уровню IQ ($112,9 \pm 0,5$, $S=11,0$ у мужчин и $113,1 \pm 0,4$, $S=10,8$ у женщин; средний возраст у мужчин $(22,1 \pm 0,5)$ лет, $S=10,4$, у женщин – $(23,0 \pm 0,4)$ лет, $S=11,0$ ($p>0,05$)).

Традиционным подходом при изучении наследуемости признака является анализ корреляций в родственных парах. Наиболее сложным является вычленение из получаемых коэффициентов корреляции генетической составляющей. Если бы интеллект полностью зависел только от генотипа, то согласно генетической теории коэффициент корреляции между родственниками был бы

Таблица 4. Уровень IQ у академической молодежи и других профессиональных групп разного образовательного уровня

Показатель	Группы и уровень образования								p
	академическая молодежь				другие				
	n	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	S	Me	n	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	S	Me	
	<i>Неполное высшее</i>								
Возраст, лет	94	20,3±0,1	1,1	20	15	39,1±1,8	7,0	42	<0,001
IQ, баллов	15	121,4±1,0	9,3	120	15	118,1±2,8	10,9	118	>0,05
	<i>Среднее специальное</i>								
Возраст, лет	8	19,5±0,5	1,4	19	68	40,2±1,2	10,1	39	<0,001
IQ, баллов	8	110,1±4,8	13,7	109	68	113,8±1,4	11,5	113	>0,05
	<i>Среднее</i>								
Возраст, лет	375	18,2±0,1	1,9	17	19	39,7±2,8	12,0	40	<0,001
IQ, баллов	375	113,6±0,5	10,2	113	19	109,9±2,2	9,6	108	>0,05

равен показателю родства. Некоторые типы родственников действительно демонстрируют эту закономерность. Корреляция между другими типами родственников более высокая, чем в случае, если бы интеллект определялся исключительно наследственными факторами. Можно назвать, по крайней мере, две причины, вследствие которых коэффициенты корреляции между родственниками отклоняются от значений, которые согласовываются с генетической теорией. Одна из них – положительная брачная ассортативность по уровню умственного развития. Люди обычно вступают в брак с партнерами примерно с таким же уровнем интеллекта. Коэффициент корреляции между супругами по IQ довольно высок. Наследственное сходство родителей увеличивает коэффициент корреляции у потомков по сравнению с тем его значением, которое ожидается, если бы браки в отношении изучаемого признака были случайными. Другая причина повышенного коэффициента корреляции между родственниками – общая семейная среда. Родственники, как правило, имеют сходное социально-экономическое положение, одинаковый доступ к образованию, похожее воспитание. Все это развивает интеллект в одном направлении и увеличивает сходство. Поэтому более корректным является изучение родственников разных степеней родства, живущих раздельно. Хотя и в такой ситуации родственники могут формировать сходную среду, все же сходство по фенотипу будет в большей степени обусловлено генетически. В Украине, к сожалению, психогенетическое направление лишь начинает развиваться, и к настоящему времени мы имеем возможность провести корреляционный анализ только в парах «родитель–потомок», «сibs–сibs» и «муж–жена». Следует отметить, что полученные при анализе этих пар коэффициенты наследуемости являются максимально возможными, поскольку в самих коэффициентах корреляции между родственниками заложены и факторы общей семейной среды, вычленив которые пока не представляется возможным. Более точные результа-

ты можно было бы получить при наличии информации о родственниках одного поколения, проживающих раздельно, которыми, к примеру, являются двоюродные, троюродные сibsы, полусibsы.

Результаты корреляционного анализа (табл. 5) свидетельствуют о том, что довольно высокая положительная связь по IQ существует в двух группах родственников и в группе супругов. Коэффициент корреляции в парах «родитель–потомок» составил $r=0,39$ ($p<0,001$), «сibs–сibs» – $r=0,55$ ($p<0,001$) и «муж–жена» – $r=0,43$ ($p<0,01$). В полученные коэффициенты корреляции заложена и общая семейная среда, связь которой с IQ будет проанализирована нами в дальнейших исследованиях. При этом все же следует помнить, что люди с определенными генотипами сами создают себе среду, в которой происходит реализация их генов, и таким образом, полностью разделить средовое и генетическое влияние на интеллект человека практически не представляется возможным.

Для сравнения можно привести результаты корреляционного анализа в родственных парах, полученные западными исследователями. Корреляция по IQ у монозиготных близнецов выше (0,86), чем у дизиготных (0,60), у сibsов выше (0,47), чем у полусibsов (0,31), а у полусibsов, в свою очередь, выше, чем у двоюродных сibsов (0,15). Между биологическим родителем и ребенком, живущими вместе, корреляция по IQ также выше (0,42), чем между приемным родителем и ребенком (0,19). Все это подтверждает генетическую роль IQ. О значении среды в формировании IQ у человека свидетельствует то, что IQ дизиготных близнецов коррелирует больше (0,60), чем IQ сibsов различного возраста (0,47), что отражает возможное влияние общей внутриутробной среды. Не связанные родством дети, воспитывавшиеся вместе, имеют корреляцию по IQ больше (0,32), чем биологические сibsы, воспитывавшиеся раздельно (0,24). Корреляция по IQ между приемным родителем и ребенком, живущими вместе (0,19), близка к таковой между биологическим родителем

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа по IQ в родственных и супружеских парах

Тип пары	Статистические показатели			
	n	r		P
		первоначальный	с учетом корреляции между супругами	
Родитель–потомок	201	0,39	0,27	<0,001
Сibs–сibs	69	0,55	0,38	<0,001
Муж–жена	39	0,43	–	<0,01

и ребенком, живущими раздельно (0,22). Кроме того, у сибсов, воспитывавшихся вместе, корреляция по IQ выше (0,47), чем у сибсов, воспитывавшихся раздельно (0,24). Подобное характерно и для случая биологического родителя и ребенка, живущих вместе (0,42) или раздельно (0,22) [27].

Из табл. 5 следует также, что между брачными партнерами наблюдается положительная корреляция по уровню IQ. Положительная корреляция по любому признаку между супругами является предпосылкой положительной брачной ассортативности, которая относится к одному из факторов структурирования популяции, поскольку отклоняет последнюю от панмиксии. Эффекты положительной брачной ассортативности сходны с эффектами инбридинга. Поскольку положительная корреляция между супругами приводит к искусственному завышению коэффициентов корреляции между родственниками, то в генетическом анализе предусмотрена модификация этих коэффициентов при обнаружении положительной связи по признаку между супругами.

Полученный нами коэффициент наследуемости IQ в украинском населении составляет 0,98, при этом аддитивная составляющая генетического компонента – 0,54, доминантная составляющая – 0,44, средовый компонент – 0,02. Несмотря на то, что такое значение частично является результатом завышенных внутрисемейных коэффициентов

корреляции, в исследованной выборке наследуемость IQ следует считать высокой. Для прогностических же целей достаточным является и обнаружение относительно высокой корреляции по IQ в изученных парах.

Настоящее исследование является частью психогенетического проекта по изучению личностных и когнитивных признаков в населении Украины и выполнено при поддержке гранта Президента Украины «Оцінка інтелектуального потенціалу молоді України засобами генетики» (2007 г.).

Выводы

1. В целом не выявлено половых различий в уровне IQ в украинской популяции.
2. Показаны более высокие средние значения IQ у студентов по сравнению со школьниками.
3. Обнаружена слабая положительная связь между IQ и возрастом у лиц, опосредованная образовательным уровнем.
4. Наибольшие значения IQ характерны для лиц с неполным высшим образованием.
5. Обнаружена тенденция более высоких значений IQ у молодого поколения по сравнению со старшим.
6. Выявлены достаточно высокие положительные коэффициенты между членами родственных («родитель–потомок» и «сибс–сибс») и супружеских пар.
7. Показана высокая наследуемость IQ у изученного населения.

Литература

1. *Rovet J., Netley C., Bailey J. et al.* Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy. *Amer. J. Med. Genetics* 1995; 60: 356–360.
2. *Айзенк Г.* Супертесты IQ. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 208 с.
3. *Dobson A.R.* Smoking in late pregnancy is linked to lower IQ in offspring. *BMJ* 2005; 330: 499.
4. *Zajonc R.B., Mullally P.R.* Birth order: Reconciling conflicting effects. *American Psychologist* 1997; 52: 685–699.
5. *Matte T.D., Bresnahan M.* Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. *BMJ* 2001; 323: 310–314.
6. *Lawlor D.A., Batty G.D., Morton S.M.B. et al.* Early life predictors of childhood intelligence: evidence from the Aberdeen children of the 1950s study. *J. Epid. and Com. Health* 2005; 59: 656–663.
7. *Oken E., Wright R.O., Kleinman K.P. et al.* Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. cohort. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113: 1376–80.
8. *Brown A.S., Schaefer C.A., Quesenberry Ch.P. et al.* Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Amer. J. Psychiatry* 2005; 162: 767–773.
9. *Horwood L.J., Fergusson D.M.* Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics* 1998; 101, 1: E9.
10. *Pop V.J., Brouwers E.P., Vader H.L. et al.* Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59, 3: 82–288.
11. *Plomin R.* Genetics, genes, genomics and g. *Molecular Psychiatry* 2003; 8, 1: 1–5.
12. *Lynn R., Vanhanen T.* IQ and the wealth of nations. Westport, CT: Praeger, 2002. 256 p.
13. *Jensen A.R.* The g factor, the science of mental ability. Praeger Publishers, 1998.
14. *Jensen A.R.* Spearman's g and the problem of educational equality. *Oxford Review of Education* 1991; 17: 169–187.
15. *Brand C.* The importance of general intelligence. In S. Modgil & C. Modgil (Eds.), *Arthur Jensen: Consensus and Controversy*. N. Y.: Falmer, 1987: 251–265.
16. *Snowdon D.A., Kemper S.J., Mortimer J.A. et al.* Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: findings from the nun study. *J. Amer. Med. Association (JAMA)* 1996; 275: 528–532.

17. Филипцова О.В., Луценко Е.Л., Атраментова Л.А. Распределение показателя IQ среди академической молодежи урбанизированных популяций Восточной Украины. Наукові студії із соціальної та політичної психології. К., 2007; 17 (20): 204–212.

18. Лакін Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1990. 352 с.

19. Фалконер Д.С. Введение в генетику количественных признаков. Пер. с англ. А.Г. Креславского и В.Г. Черданцева. М.: ВО «Агропромиздат», 1985. 486 с.

20. Атраментова Л.А., Филипцова О.В., Зубрицкая Л.В. Академический интеллект молодежи Восточной Украины: психогенетический анализ. Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології. Зб. наук. праць. Т. 1. К.: Логос, 2007: 394–398.

21. Shepers J.M. Critical issues which have to be resolved in the construction of tests for developing groups. *Humanitas* 1974; 2: 395–406.

22. Rosenzweig M.R., Bennett E.L., Diamond M.C. Brain changes in response to experience. In *Readings from Scientific American: the nature and nurture of behavior. Developmental psychobiology*. San Francisco: W.H. Freeman and Company, 1973: 117–124.

23. Flynn J.R. The mean IQ of Americans: Massive gains 1932 to 1978. *Psychological Bulletin* 1984; 95: 29–51.

24. Flynn J. Massive IQ gains in 14 nations: what IQ tests really measure. *Psychological Bulletin* 1987; 101, 2: 171–191.

25. Lynn R. The role of nutrition in secular increases in intelligence. *Personality and Individual Differences* 1990; 11, 3: 273–285.

26. Canivez G.L., Watkins M.W. Long-term stability of the wechsler intelligence scale for children. Third edition. *Psychol. Assess* 1998; 10: 285–291.

27. Kaufman A.S. Genetics of childhood disorders: II. Genetics and intelligence. *J. Amer. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1999; 38, 4: 487–488.

ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ IQ В УКРАЇНСЬКИХ ПОПУЛЯЦІЯХ

О.В. Філіпцова, Л.О. Атраментова

Вивчена роль освіти як середовищного фактора розвитку IQ серед академічної молоді Східної України. Проаналізовано можливість існування ефекту Флінна. Проведено генетичний аналіз IQ та розраховані відносно високі коефіцієнти кореляції по IQ у родинних («батько–нащадок» і «сібс–сібс») і подружніх парах. Показано високу успадкованість IQ у обстеженого населення.

Ключові слова: IQ, популяція, успадкованість, ефект Флінна, Східна Україна.

GENETIC ANALYSIS OF IQ IN UKRAINIAN POPULATIONS

O.V. Filiptsova, L.A. Atramentova

Education effect as environmental factor of IQ development among academic youth of East Ukraine was studied. Possibility of Flynn effect existence in population under study was tested. Genetic analysis of IQ was conducted and comparatively high correlation coefficients in IQ in relative pairs («parent–offspring» and «sibling–sibling») and between spouses were calculated. High heritability of IQ in population under study is shown.

Key words: IQ, population, heritability, Flynn effect, East Ukraine.

Поступила 03.09.07

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ВЛИЯНИЕ ЕСТЕСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ
СВЕРХНИЗКОЙ ЧАСТОТЫ (ГРОВОВЫХ РАЗРЯДОВ)
НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА
ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА*Л.П. Забродина, О.Г. Берченко**Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков*

Проведены корреляционный и сопоставительный анализ воздействия дальних и ближних грозových разрядов на электрическую активность мозга лиц с различным ее типом (пароксизмальным, плоским, десинхронизированным). Показаны динамические перестройки функциональных отношений между отделами мозга здоровых людей в ответ на воздействие грозových разрядов. Установлена ведущая роль правой гемисферы в функциональной интеграции реакций мозга в ответ на воздействие электромагнитного поля сверхнизкой частоты с инициирующим включением теменно-височных отделов при действии дальних грозových разрядов слабой и средней интенсивности и фронтальных отделов мозга при действии мощных дальних, а также ближних грозových разрядов.

Ключевые слова: электрическая активность мозга, электромагнитное поле сверхнизкой частоты, функциональное состояние.

В настоящее время актуальным в области нейронаук является изучение воздействия гелиогеофизических факторов на организм человека. Установлена тесная взаимосвязь между возникновением или обострением многих заболеваний (сердечно-сосудистых, психических и др.) и изменением характеристик природного электромагнитного поля [1, 2]. При этом особое внимание уделяется исследованию воздействия электромагнитных полей сверхнизкой частоты (ЭМП СНЧ), которые, осуществляя связь между солнечной активностью и биосферой, формируют глобальные резонансы [3]. Установлено, что естественные электромагнитные колебания в СНЧ-диапазоне представляют собой шумоподобный процесс, в котором выделяют: шумановский фон, СНЧ-вспышки и СНЧ-всплески. Шумановский фон существует постоянно и является откликом резонатора Земля–ионосфера на совокупность возникающих на земном шаре грозových разрядов. Спектральный анализ фона позволяет выделить резонансные пики на частотах 8, 14, 20, 26, 32 Гц. СНЧ-вспышки порождены ближними (до 1000 км) грозowymi разрядами и по амплитуде значительно превосходят уровень шумановского фона. СНЧ-всплески – это отклик резонатора на одиночные, очень мощные молниевые разряды, случайным образом распределенные по

земному шару. По амплитуде всплески могут превосходить уровень фона в 2–10 раз, а их длительность обычно составляет около 1 с. Иногда встречаются всплески значительно большей длительности, вызванные, по-видимому, молниевым разрядом с большим числом пробоев. Возможно, такие всплески обусловлены несколькими мощными разрядами, случайно возникшими в разных грозových очагах почти одновременно [4].

В исследованиях последних лет отмечается сходство частотных характеристик шумановских резонансов и электрической активности мозга. В частности, диапазон альфа-ритма совпадает с областью частот, где проявляют себя наиболее четко выраженные две первых моды шумановских резонансов. Максимум спектра биопотенциалов мозга в альфа-диапазоне близок к первому максимуму шумановских резонансов, что позволяет предположить существование механизма, связывающего внешние сигналы с собственными электромагнитными колебаниями мозга [5, 6].

В связи со сказанным представляет интерес исследование влияния естественных ЭМП СНЧ (грозových разрядов) на электрическую активность головного мозга человека.

Материал и методы. Исследование проведено с 35 добровольцами-мужчинами в воз-

расте от 25 до 50 лет в с. Мартова Харьковской обл. на радиофизическом полигоне Радиоастрономического института НАН Украины. Использован энцефалограф EEG 16S «Medicor» (Венгрия) с наложением электродов по схеме 10–20. Естественные ЭМП СНЧ регистрировались с помощью специального радиофизического комплекса, состоящего из электрической и магнитной антенн, СНЧ-приемника, регистрирующей аппаратуры – компьютера с процессором «Pentium 1». Регистрация ЭЭГ и ЭМП СНЧ осуществлялась синхронно и включала фон до воздействия грозовых разрядов, моменты воздействия и период последствия. Продолжительность регистрации составляла 15 мин.

Наряду с этим, был проведен спектральный анализ ЭМП СНЧ-вспышек и СНЧ-всплесков. Выделены дальние – одиночные и множественные, а также ближние грозовые разряды. Дальние грозовые разряды поделены условно на три группы по амплитуде первой моды спектра, поскольку амплитуда первого резонанса является наиболее интенсивной: слабые превышают фон в 2 раза, средние – в 2–3 раза, мощные – в 3 и более раз. В течение 15 мин записи зарегистрировано одиночных дальних грозовых всплесков: слабых от 16 до 26, средних от 8 до 22 и мощных не более 5, в некоторых случаях таких всплесков в течение сеанса не было; множественных дальних грозовых всплесков: слабых от 6 до 17, средних от 3 до 9, мощных не более 3, часто таких всплесков в течение сеанса не было; ближних грозовых разрядов не более 10, чаще всего от 2 до 5. Воздействие грозовых разрядов возникало в вероятностном режиме.

Были проведены качественный и количественный методы анализа ЭЭГ. По результатам качественного анализа фоновых ЭЭГ всех испытуемых разделили на три группы: 1-я (24 чел.) – с пароксизмальным, 2-я (6 чел.) – с плоским, 3-я (6 чел.) – с десинхронизированным типом ЭЭГ. Для количественной оценки полученных результатов использовали спектральный и корреляционный методы анализа нескольких последовательных 2-секундных реализаций ЭЭГ и ЭМП СНЧ – фон, в момент появления СНЧ-разряда и в последствии. Были построены корреляционные плеяды, отражающие динамику взаимодействия структур мозга при воздействии грозовых разрядов, для этого использовали значимые коэффициенты корреляции $r \geq 0,8$.

Результаты и их обсуждение. Как показали исследования, у испытуемых 1-й группы фоновые ЭЭГ характеризовались наличием диффузных пароксизмов в ритме альфа, отмечалась миграция фокуса пароксизмальной активности в теменных, затылочных и височных отделах. Воздействие одиночных и множественных слабых и средних дальних грозовых разрядов вызывало у 70 % испытуемых этой группы реакцию десинхронизации биопотенциалов мозга. Слабые одиночные разряды приводили к кратковременной (от 2 до 4 с) реакции активации мозга, в то время как слабые множественные, а также средние грозовые разряды формировали более продолжительные (до 8 с) ответы с инициацией в теменных отделах мозга. У этих испытуемых восстановление ЭЭГ к фоновым показателям происходило длительно с выраженной межполушарной асимметрией (рис. 1).

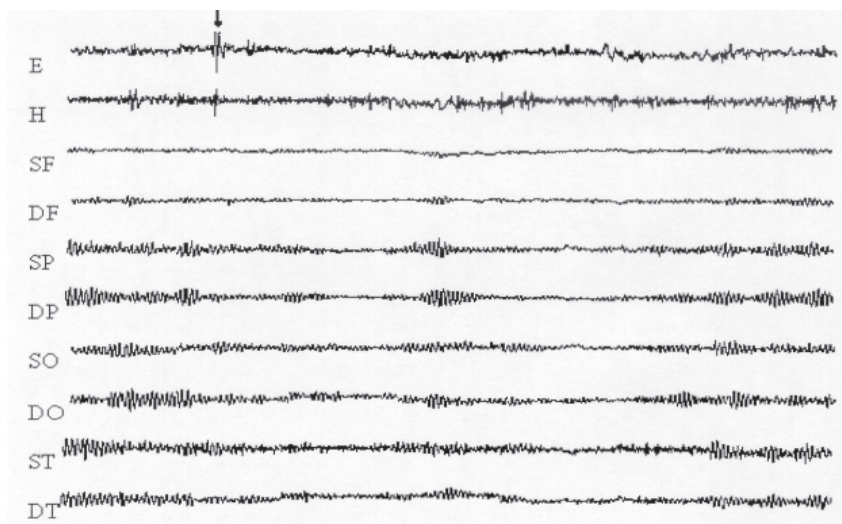


Рис. 1. ЭЭГ-реакция испытуемого Т. (1-я группа) на воздействие слабого одиночного дальнего грозового разряда (↓):

Е – электрическая компонента ЭМП СНЧ; Н – магнитная компонента ЭМП СНЧ; SF и DF – фронтальное отведение соответственно левого и правого полушария мозга; SP и DP – теменное; SO и DO – затылочное; ST и DT – височное отведение соответственно левого и правого полушария мозга; калибровка 100 мВ/15 с

Анализ частотно-амплитудных характеристик биопотенциалов фоновых ЭЭГ показал наличие тесных корреляционных взаимодействий между всеми структурами мозга с фокусами активности в диапазонах альфа и тета-ритмов преимущественно в теменных и затылочных отделах мозга. При воздействии слабых как одиночных, так и множественных дальних гроздовых разрядов происходила перестройка корреляционных отно-

шений между различными структурами мозга. По числу значимых корреляционных связей выявлена более активная реакция со стороны правого полушария мозга. Отмечено, что при воздействии слабых одиночных разрядов наиболее активными были взаимодействия теменных и височных отделов (рис. 2). При воздействии множественных разрядов наблюдалось усиление взаимодействия с фронтальными отделами мозга. Воздействие

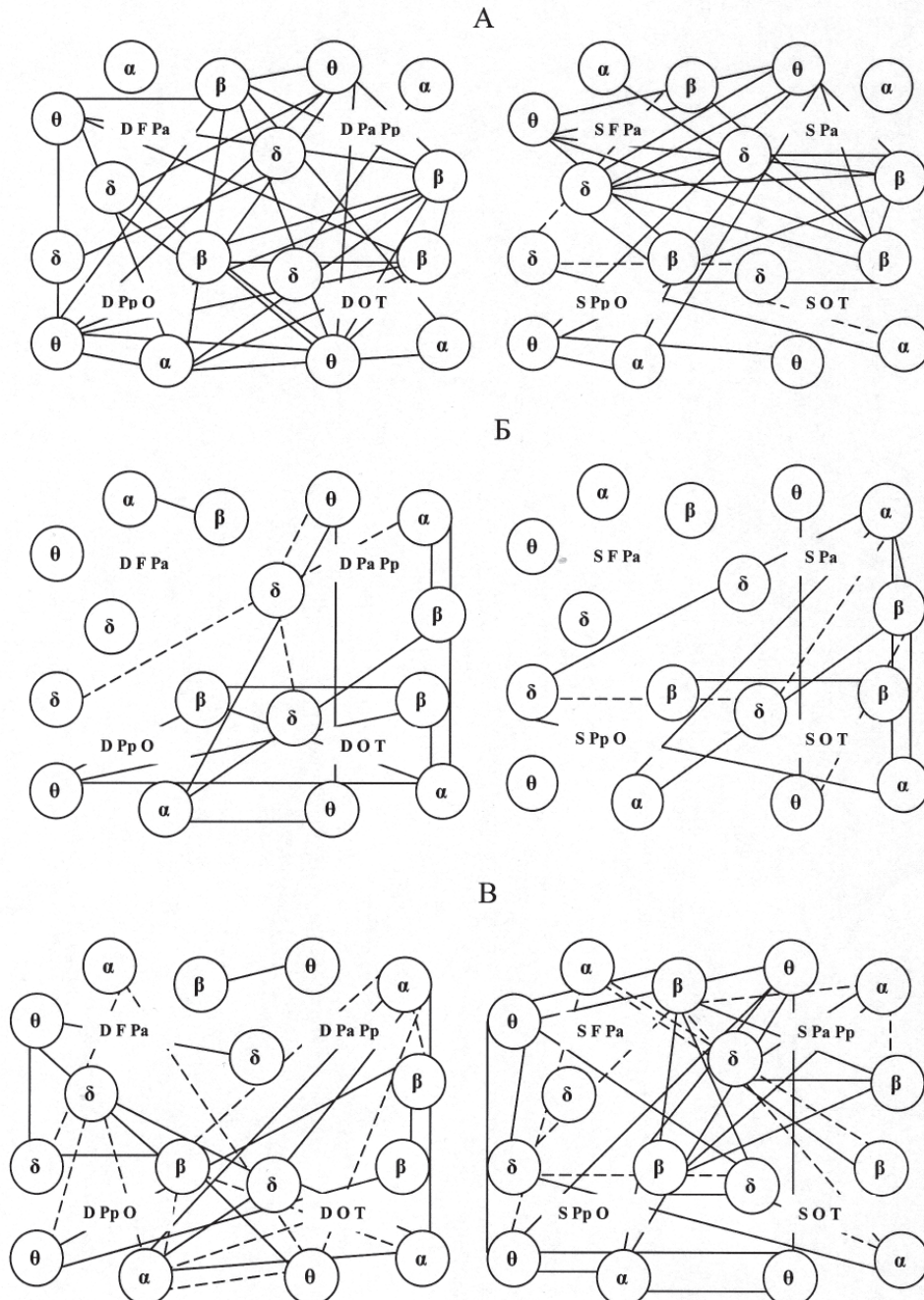


Рис. 2. Корреляционные взаимодействия между структурами мозга у испытуемых 1-й группы при воздействии слабых одиночных дальних гроздовых разрядов: А – фон до воздействия; Б – момент воздействия; В – последствие

средних одиночных разрядов вызывало формирование функциональных блоков активности, объединяющих височные, теменные и затылочные отделы, а при воздействии средних множественных разрядов в функциональные блоки включались лобные отделы, наряду со снижением активности со стороны височных отделов мозга.

На все мощные дальние грозовые разряды регистрировалось усиление диффузной пароксизмальной активности в диапазоне альфа-ритма с миграцией фокуса в теменные, височные и затылочные отделы, а при воздействии мощных множественных разрядов в пароксизмальный процесс вовлекались и фронтальные отделы мозга. Затем развивалась реакция десинхронизации с подавлением пароксизмальной активности, однако в теменных и затылочных отделах мозга пароксизмальная активность сохранялась более длительно. В некоторых случаях в структуре альфа-пароксизмов в теменных и височных отделах мозга регистрировались острые волны (рис. 3).

Частотно-амплитудный анализ ЭЭГ при воздействии мощных дальних грозовых разрядов выявил более сложную картину перестройки структуры корреляционных плеяд, чем при слабых и средних дальних грозовых разрядах (рис. 4). Отмечено формирование двух функциональных блоков: в один объединялись височные, теменные и затылочные отделы мозга, в другой – лобные и теменные. Наибольшее число корреляционных взаимодействий выявлено в теменных отделах мозга с наличием фокусов активности в диапазонах тета- и бета-ритмов. По числу корреляционных связей доминировало правое полушарие. При воздействии мощного одиночного грозового разряда наблюдалось уменьшение количества корреляционных связей

в структуре плеяд, а при воздействии множественного разряда структура корреляционных плеяд усложнялась.

В ответ на действие ближней грозовой вспышки инициально в теменных и височных отделах мозга происходило усиление альфа-пароксизмальной активности, затем в пароксизмальный процесс вовлекались все отделы мозга, причем в структуре пароксизмов отмечались острые волны.

В структуре корреляционных плеяд в момент воздействия ближней грозовой вспышки наблюдалось уменьшение количества связей как в правом, так и в левом полушариях в сравнении с фоном. По числу корреляционных связей правое полушарие доминировало. Выявлено разобщение или ослабление связей между отделами мозга, наряду с этим отмечалось усиление взаимодействия с фронтальными отделами. Во всех отделах мозга формировались функциональные фокусы в диапазоне бета-ритма (рис. 5).

Исследования, проведенные у испытуемых 2-й группы, выявили в фоновых ЭЭГ наличие низкоамплитудной активности, в некоторых случаях в затылочных отведениях регистрировался низкоамплитудный альфа-ритм, в теменных и лобных отделах – единичные низкоамплитудные тета-дельта-полиморфные колебания. У испытуемых 3-й группы на ЭЭГ выявлено наличие низкоамплитудной десинхронизированной активности, на фоне которой регистрировались альфа-пароксизмы с фокусом в теменных отделах. При воздействии грозовых разрядов у испытуемых 2-й и 3-й групп выявлены сходные с 1-й группой результаты, однако отмечены некоторые отличительные особенности. Так, у 18 % испытуемых 2-й и 3-й групп уже в ответ на средние дальние грозовые раз-

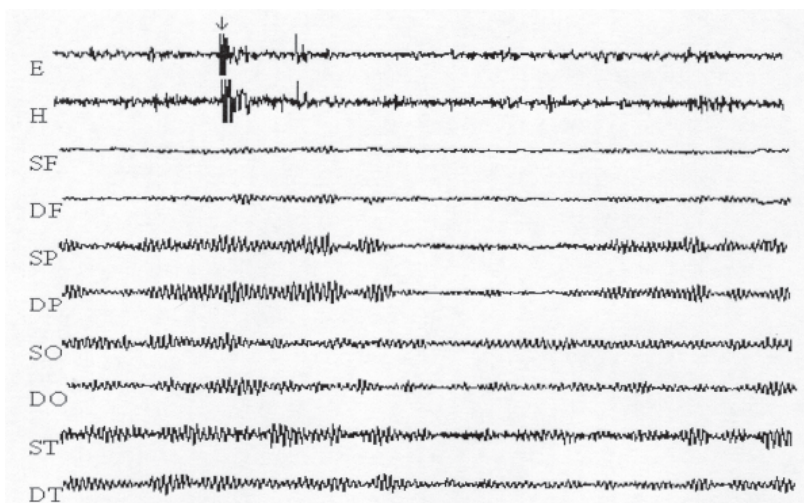


Рис. 3. ЭЭГ-реакция испытуемого Т. (1-я группа) на воздействие мощного множественного дальнего грозового разряда. Обозначения те же, что на рис. 1

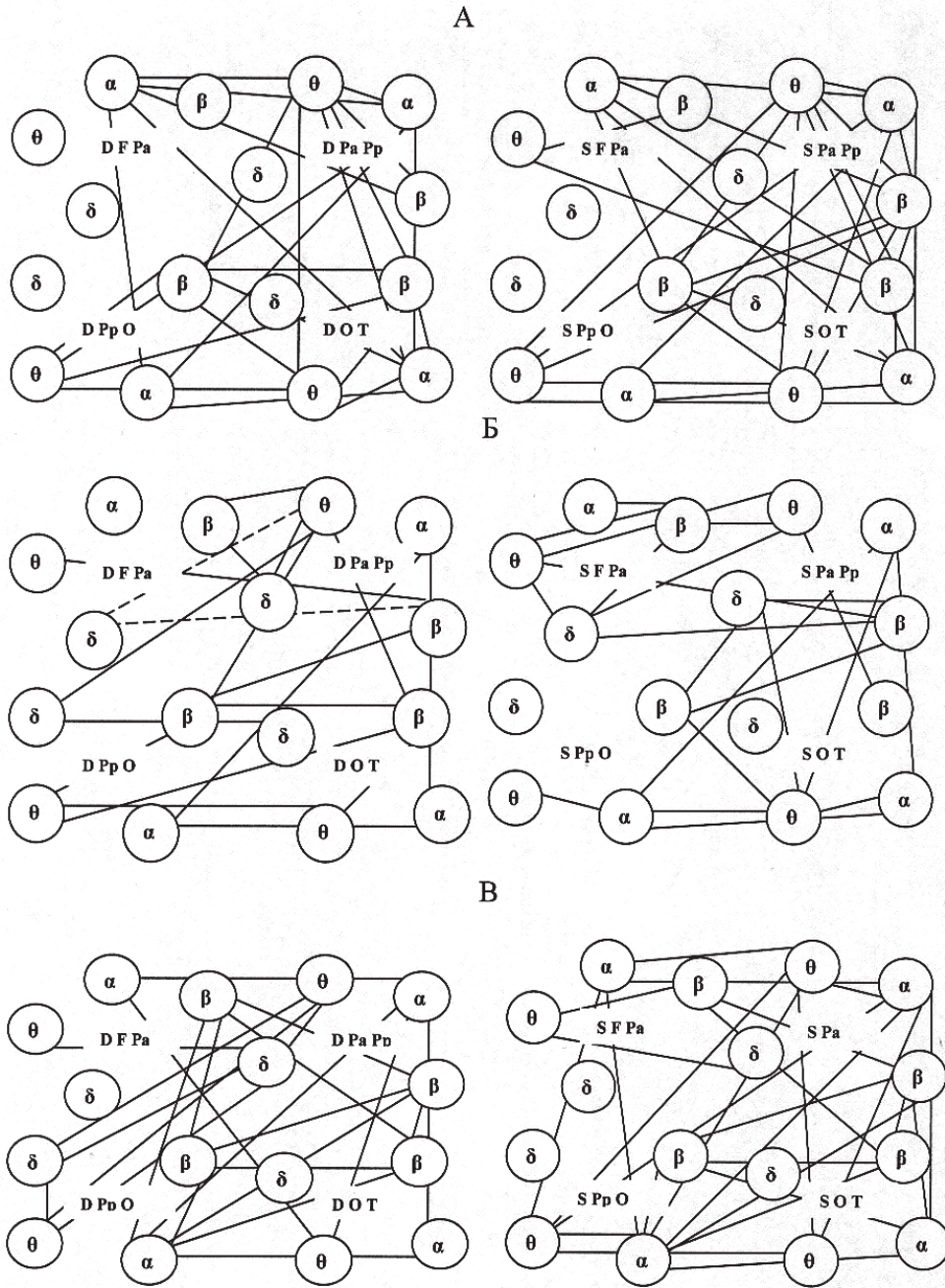


Рис. 4. Корреляционные взаимодействия между структурами мозга у испытуемых 1-й группы при воздействии мощных одиночных дальних грозовых разрядов. Обозначения те же, что на рис. 2

ряды регистрировалось появление или усиление локальной пароксизмальной активности, а при воздействии мощных дальних и ближних грозовых разрядов пароксизмальная активность переходила в диффузную форму. По результатам частотно-амплитудного анализа ЭЭГ, так же как и в 1-й группе, выявлено доминирование правого полушария мозга, наличие межполушарной асимметрии. Из отличительных особенностей у

испытуемых 2-й и 3-й групп отмечалось усиление корреляционных взаимодействий с фронтальными отделами мозга уже при воздействии слабых дальних грозовых разрядов, формирование функциональных фокусов активности в диапазоне тета-ритма в теменных и лобных отделах мозга. У испытуемых 3-й группы при воздействии средних и мощных множественных, а также ближних грозовых разрядов выявлены корреляцион-

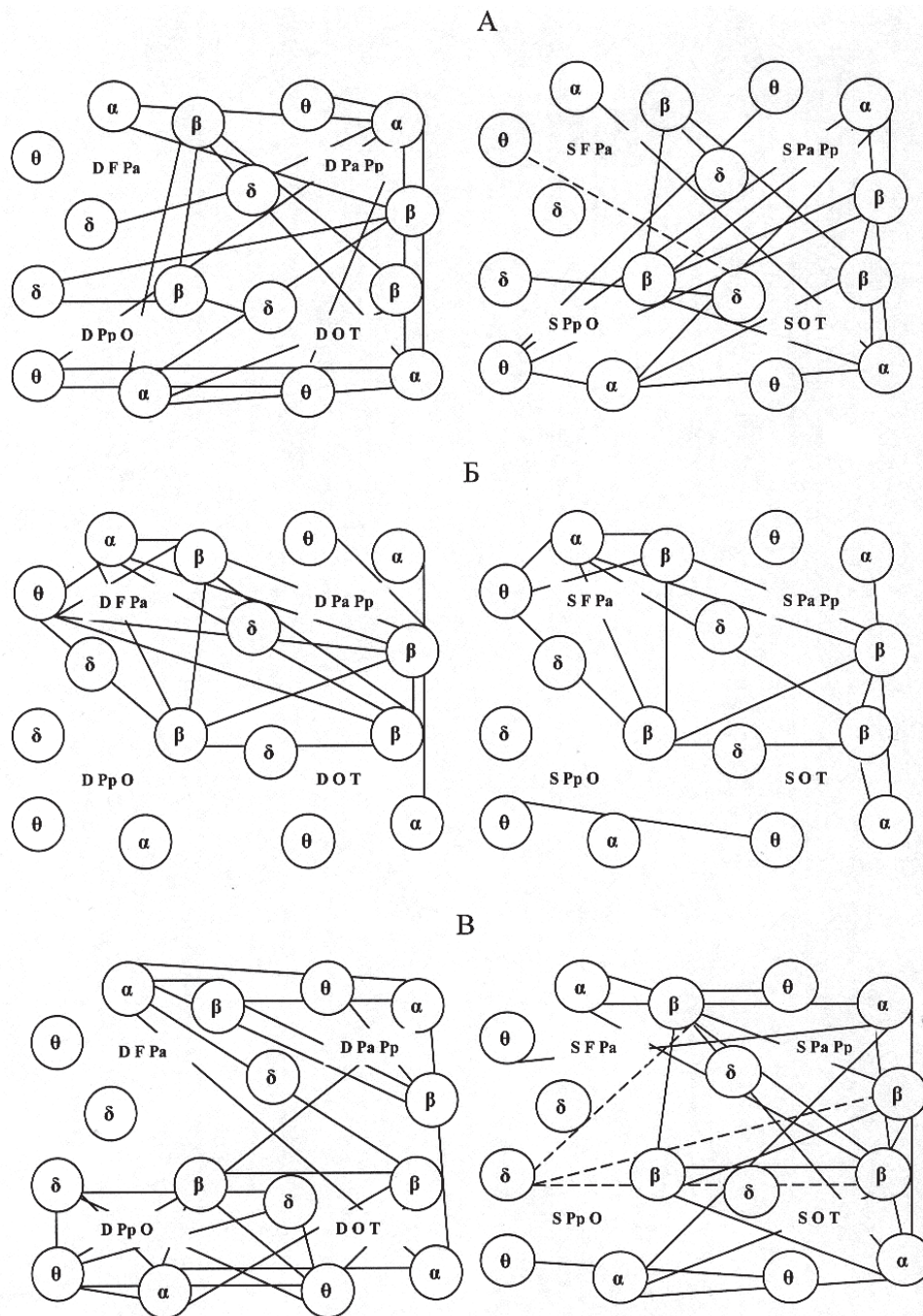


Рис. 5. Корреляционные взаимодействия между структурами мозга у испытуемых 1-й группы при воздействии ближних грозовых разрядов. Обозначения те же, что на рис. 2

ные взаимодействия, объединяющие все структуры мозга.

В заключение следует сказать, что у здоровых испытуемых формирование общих и специфических ответных реакций мозга при воздействии грозовых разрядов зависит как от исходного уровня функциональной активности мозга, так и от интенсивности и длительности ЭМП СНЧ. У испытуемых 1-й группы в ответ на воздействие дальних грозовых

разрядов слабой и средней интенсивности развивается генерализованная реакция десинхронизации биопотенциалов мозга (arousal) с инициирующим включением теменных и височных отделов мозга, а при воздействии мощных дальних и ближних грозовых разрядов вовлекаются фронтальные отделы через альфа-пароксизмальную активность, которая является электрографическим коррелятом активации адаптивных механизмов

мозга [7]. У испытуемых 2-й и 3-й групп получены сходные результаты, из отличительных особенностей можно выделить то, что активное включение фронтальных отделов мозга в организацию ответных реакций наблюдалось при воздействии как мощных грозových разрядов, так и слабой интенсивности.

Выводы

1. Показаны сложные динамические перестройки функциональных отношений между отделами мозга здоровых испытуемых в ответ на действие электромагнитных полей сверхнизкой частоты (грозových разрядов) различной интенсивности и длительности.

2. Установлена ведущая роль правой гемисферы в функциональной интеграции реакций мозга в ответ на воздействие электромагнитными полями сверхнизкой частоты с инициирующим включением теменно-височных отделов при действии грозových разрядов слабой и средней интенсивности, а так-

же с вовлечением фронтальных отделов мозга при воздействии дальних мощных и ближних грозových разрядов.

3. Дальние грозových разряды слабой и средней интенсивности одиночные и множественные по длительности вызывают генерализованную кратковременную реакцию десинхронизации биопотенциалов мозга (arousal) с тенденцией к восстановлению активности на ЭЭГ до уровня фона. Дальние мощные одиночные и множественные грозových разряды, а также ближние грозových разряды формируют реакцию активации мозга через альфа-пароксизмальную активность с длительным последствием.

4. Выявлено, что в ответ на воздействие электромагнитных полей сверхнизкой частоты формируются общие и специфические реакции мозга, которые зависят как от исходного уровня функциональной активности мозга, так и от интенсивности и длительности грозových разрядов.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. Тверь, 2001. 176 с.
2. Гичев Ю.П., Гичев Ю.Ю. Влияние электромагнитных полей на здоровье человека. Новосибирск, 1999. 22 с.
3. Schumann W.O. Über die strahlungslosen Eigenschwingungen einer leitenden Kugel die von Luftschicht und eine Ionosphärenhülle umgeben ist. Z. Naturforsch. 1952; 7 a: 149–154.
4. Блюх П.В., Николаенко А.П., Филиппов Ю.Ф. Глобальные электромагнитные резонансы в полости Земля–ионосфера. К.: Наук. думка, 1977. 200 с.
5. Литвиненко Л.Н., Сухоруков В.И., Забродина Л.П. и др. Влияние сверхнизкочастотных электромагнитных полей на биоэлектрическую активность головного мозга. Радиофизика и радиоастрономия 1998; 3, 314: 312–319.
6. Михайлова Г.А. Возможный физический механизм влияния солнечной активности на центральную нервную систему человека. Биофизика 2001; 46, 5: 922–926.
7. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах. Укр. вісник психоневрології 2000; 8, 3 (2): 64–67.

ВПЛИВ ПРИРОДНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ПОЛЯ НАДНИЗЬКОЇ ЧАСТОТИ (ГРОЗОВИХ РОЗРЯДІВ) НА ЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ МОЗКУ ЗДОРОВОЇ ЛЮДИНИ

Л.П. Забродіна, О.Г. Берченко

Проведено кореляційний та порівняльний аналіз впливу далеких і близьких грозových розрядів на електричну активність мозку осіб з різним її типом (пароксизмальним, плоским, десинхронізованим). Показано динамічні перебудови функціональних відношень між відділами мозку здорових людей у відповідь на вплив грозových розрядів. Встановлено ведучу роль правої гемисфери у функціональній інтеграції реакцій мозку у відповідь на вплив електромагнітного поля наднизької частоти з ініціюючим включенням тім'яно-скроневих відділів при дії далеких грозových розрядів слабкої та середньої інтенсивності і фронтальних відділів мозку при дії потужних далеких, а також близьких грозových розрядів.

Ключові слова: електрична активність мозку, електромагнітне поле наднизької частоти, функціональний стан.

INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC FIELD OF SUPERLOW FREQUENCY (THUNDERY GLOWS) ON ELECTRIC ACTIVITY OF HEALTHY HUMAN BRAIN

L.P. Zabrodina, O.G. Berchenko

Correlative and comparative analysis of influences of distant and near thundery glows for persons with different type of electric activity (paroxysmal, flat, desynchronized) were made. Dynamic realignments of functional relations between brain areas as a reaction to impacts of thundery glows were shown. Leading part of right hemisphere in functional integration of brain reactions as a response to impact of electromagnetic field of superlow frequency with starting inclusion of crown-temple sections during the impact of distant thundery glows with low and average intensity and frontal brain areas during the impact of powerful distant and near thundery glows was established.

Key words: electric activity of brain, electromagnetic field of superlow frequency, functional state.

Поступила 07.06.07

НАЙБІЛЬШ ВАЖЛИВІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ФЕБРИЛЬНИХ СУДОМ У ДІТЕЙ

Л.М. Танцура

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, м. Харків

Досліджені варіанти перебігу фебрильних судом у двох групах дітей віком від 8 до 15 років: з епілептичними нападами, в анамнезі у яких були фебрильні судоми та у яких будь-які приступи були відсутні, а в анамнезі теж були фебрильні судоми. Виділено 2 «доброякісні» та 5 «злроякісних» варіантів перебігу фебрильних судом. Варіанти різняться між собою за часом, який пройшов після першого епізоду фебрильних судом до першого афебрильного нападу; чинниками, які лежать в основі фебрильних судом; тяжкістю епілепсій, які виникають після фебрильних судом. Описані варіанти перебігу та їх особливості дозволяють правильно оцінити фебрильні судоми на ранніх стадіях виникнення та своєчасно призначити лікування.

Ключові слова: *фебрильні судоми, варіанти перебігу, діти.*

В усьому світі велика увага приділяється вивченню фебрильних судом у дітей. Завдяки всебічним дослідженням, удалося визначити, що фебрильні судоми – це група захворювань, неоднорідних за своєю природою, в основі виникнення яких лежать різні причини, крім того, вони по-різному перебігають і мають різний прогноз [1–4]. Незважаючи на значні досягнення у вивченні фебрильних судом, існування багатьох гіпотез щодо них [5–8], до цього часу не знайдені відповіді на деякі питання.

Одне з найбільш важливих питань – які варіанти перебігу фебрильних судом можливі та що може впливати на їх перебіг. Більшість дослідників виділяють три варіанти перебігу фебрильних судом: 1-й – після одного епізоду або декількох їх повторів фебрильні судоми більше не повторюються, повністю зникають; 2-й – фебрильні судоми повторюються багато разів, а потім переходять у типові епілептичні напади; 3-й – вже перший фебрильний напад є дебютом епілепсії. Однак власні спостереження та дослідження показують, що, крім означених варіантів перебігу фебрильних судом, існують інші, недостатньо вивчені та описані.

Метою даної роботи було встановлення можливих варіантів перебігу фебрильних судом, визначення чинників, які можуть впли-

вати на цей перебіг, виявлення можливих закономірностей переходу фебрильних судом в епілептичні напади або їх повне зникнення.

Матеріал і методи. Досліджено 120 дітей з фебрильними судомами віком від 8 до 15 років. Першу групу склали 70 дітей (40 хлопчиків, 30 дівчаток), середній вік – 10,6 років, у яких фебрильні судоми були в анамнезі, а на момент обстеження спостерігалися типові епілептичні напади. В другу групу увійшло 50 дітей (30 хлопчиків і 20 дівчаток), середній вік – 10,5 років, які теж мали фебрильні судоми в анамнезі, але на момент обстеження у них будь-які напади чи приступи були відсутні. Розподіл дітей досліджуваних груп за характером приступів і статтю наведено в таблиці.

Перебіг захворювання у дітей обох груп вивчали та аналізували за допомогою клініко-анамнестичного методу. Велике значення надавали особливостям самого фебрильного приступу: на яку температуру він виникав, як протікав, який час тривав, чи були його повторення протягом доби, чи мали фебрильні судоми повторення та через який термін, через який період часу та після скількох повторень вони перейшли в типові епілептичні напади або повністю зчезли.

У дітей 1-ї групи з типовими епілептичними нападами проводили аналіз цих напа-

Розподіл дітей досліджуваних груп

Стать	Фебрильні судоми	Епілептичні напади, в анамнезі фебрильних судом (1-ша група)	Приступи відсутні, в анамнезі фебрильних судом (2-га група)
Хлопчики	60	40	30
Дівчатка	45	30	20
Усього	105	70	50

дів за типом, частотою, тривалістю, важкістю. Вивчали неврологічний статус, психічні та мовні порушення, якщо вони мали місце. У дітей 2-ї групи, крім вивчення особливостей фебрильних судом, оцінювали іншу соматоневрологічну симптоматику, яка мала місце на цей час. В обох групах було проведено обов'язкове ЕЕГ-дослідження на момент звернення за допомогою до лікаря. Саме ці дослідження були проаналізовані. В подальшому ЕЕГ-дослідження проводилися за необхідністю.

Біопотенціали мозку реєструвалися за допомогою 16-канального електроенцефалографа фірми «DX-комплекси» (м. Харків, Україна). Скальпові електроди були розташовані на голові за стандартною схемою, яка була розроблена Г. Джаспером в 1958 р. і відома в клінічній ЕЕГ під назвою схема «10-20». Відповідно до загальноприйнятих правил, рекомендацій Міжнародної протиепілептичної ліги в структуру ЕЕГ-дослідження були включені такі функціональні навантаження: заплющити-відкрити очі, гіпервентиляція, фотостимуляція частотами 3, 6 і 9 Гц. Аналіз ЕЕГ проводився візуально та за допомогою автоматичної комп'ютерної обробки методом топографічного картування. Аналізуючи ЕЕГ, враховували вік дитини.

Крім загальноприйнятих клінічних аналізів крові та сечі, аналізу крові на вміст цукру, проводили вірусологічні дослідження крові – імуноглобуліни G та M, встановлювали полімеразно-ланцюгову реакцію до різних типів вірусів герпесу. Дітям, які постійно приймали антиконвульсанти, проводили УЗД органів черевної порожнини та біохімічні аналізи крові. Крім того, виконували ядерно-магнітно-резонансне або комп'ютернотомографічне дослідження головного мозку.

Результати. Порівняння варіантів перебігу фебрильних судом в 1-й (коли фебрильні судоми перейшли в афебрильні напади) та 2-й (коли фебрильні судоми після одного або декількох повторів повністю щезли) групах показало, що кінцевий результат перебігу захворювання у них суттєво різнився.

У дітей з 1-ї групи було зафіксовано п'ять варіантів їх перебігу.

Варіант 1, який зустрічався найбільш рідко, – виникнення епілептичних нападів після тривалого так званого «спокійного періоду», коли фебрильні судоми після повторень, найчастіше їх було не більше трьох, зникали. «Спокійний період» тривав певний період часу, інколи аж до 10 років, а потім, вже без усякої провокації, виникали типові епілептичні напади. Такий хід захворювання у дітей з фебрильними судомами та поява у них епілептичних нападів спостерігалися в

6 випадках (8,6 %). У 4 випадках (5,7 %) була зафіксована генетична обтяженість на епілепсії. В цій же групі в усіх випадках спостерігалися епілептичні напади, ідіопатичні за етіологією та генералізовані за характером. Напади добре піддавалися лікуванню, у більшості випадків повна ремісія наступала у разі лікування за допомогою монотерапії.

Варіант 2 перебігу фебрильних судом серед дітей даної групи зустрічався найчастіше, характеризувався дуже швидким переходом у типові афебрильні, а саме епілептичні напади. Фебрильні судоми повторювалися дуже часто, інколи кожні 1–3 місяці, вже після першого випадку виникали на більш низьку, субфебрильну температуру, а в подальшому батьки фіксували все нижчі температурні показники, які могли провокувати фебрильні судоми. Надалі епілептичні напади могли повторюватися як на температуру, так і за її відсутності. Такий варіант перебігу зустрічався в 33 (47,1 %) випадках. В цих випадках нами встановлена вірусна природа підвищення температури тіла. Більшість випадків склали симптоматичні епілепсії, фокальні скроневої локалізації та вторинно генералізовані, які надзвичайно складно лікувалися, незважаючи на довготривалий підбір протиепілептичних засобів (моно- і політерапії).

Варіант 3 – фебрильний приступ був дебютною епілепсією. Такий варіант спостерігався в 9 випадках (12,9 %). Судоми на підвищення температури спостерігалися тільки один раз, а в подальшому всі вони були афебрильними, протікали як типові епілептичні напади.

Варіант 4 – довготривалі фебрильні судоми, які чергувалися з типовими епілептичними нападами. Такий хід перебігу хвороби спостерігався в 12 випадках (17,1 %). Цей варіант перебігу відзначався багатьма повторами на високу температуру, причому температура тіла кожного разу сягала 38–39 °С. Фебрильні судоми повторювалися нечасто: 1–2 рази на рік, повторі виникали протягом 2–3 років. Тільки після багатьох повторів судоми могли виникнути як на високу, так і на більш низьку температуру, і тільки через декілька років з'являлися нічим не спровоковані афебрильні, епілептичні напади. І надалі судоми могли виникати протягом усього подальшого життя як на фебрильну, субфебрильну температуру, так і зовсім без підвищення такої. В даних випадках формувалися епілепсії, які протікали з поліморфними нападами, найчастіше вони були первинно генералізовані, вторинно генералізовані, міоклонічні – як генералізовані, так і з фокальним компонентом. Дані форми епілепсій відзначалися рефрактерніс-

то до лікування, незважаючи на підбір анти-епілептичних засобів лікування (моно- і політерапії).

Варіант 5 – перебіг фебрильних судом з переходом їх в епілепсію, зустрічався у 10 випадках (14,3 %), характеризувався довготривалими повторами фебрильних судом, які потім повністю переходили в типові епілептичні напади. Вони повторювалися рідко, 1–2 рази на рік, після 2–3 повторів переходили в афебрильні судом, у подальшому виникали без будь-якої провокації. Епілептичні напади були фокальні та вторинно генералізовані. Отже, варіанти перебігу фебрильних судом мали «злаякісний» характер і в подальшому перейшли в типові епілептичні напади.

Серед дітей 2-ї групи, у яких будь-які судом та напади були відсутні, а в анамнезі спостерігалися фебрильні судом, виділено два варіанти перебігу.

Варіант 1, який зустрічався найчастіше, – фебрильні судом виникли тільки один раз, на дуже високу температуру тіла (39–40 °С), за своїм характером були прості та нетривалі за часом. Приступи, які спостерігалися лише один раз, зустрічалися в 31 випадку (62 %).

Варіант 2 – перебіг фебрильних судом без будь-яких нападів – характеризувався повторними фебрильними судом, які повністю зникають з досягненням дітьми 5–6-річного віку після багаторазових повторів (інколи більше 10). Такий варіант зустрічався рідше, у 19 випадках (38 %).

Література

1. *Король Е.А.* Характеристика неврологических нарушений и особенностей ЭЭГ у детей, перенесших гипертермические судороги в грудном возрасте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1979. 16 с.
2. *Мухин К.Ю.* Фебрильные судороги: А.С. Петрухина. Неврология детского возраста: Учебник. М.: Медицина, 2004: 664–668.
3. *Сениашивили Я.А.* Фебрильные судороги у детей (клинико-электроэнцефалографические и биохимические данные). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1984. 18 с.
4. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей. Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. 2-е изд. М.: Медицина, 1999. 655 с.
5. *Nabbout R.* Febrile seizures and severe epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2003; 44, Suppl. 8: 19.
6. *Carriosa J., Bedoya G., Cornejo W. et al.* Phenotype and genetic simulation analysis of two Colombian families with febrile seizures plus (GEFS+). *Ibid*: 169.
7. *Whang K.T., Kim Y.H., Lee I.G., Chung S.J.* Polymorphisms of SCN1A-Exon 9 gene in autosomal dominant generalised epilepsy with febrile seizure plus families. *Epilepsia* 2004; 45, Suppl. 3: 120.
8. *Depondt C., Cavalleri G., Weale M.E. et al.* Common variation in the SCN1A gene is a risk factor for common forms of epilepsy associated with febrile seizures. *Ibid*: 120.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ У ДЕТЕЙ

Л.Н. Танцур

Исследованы варианты течения фебрильных судорог в двух группах детей в возрасте от 8 до 15 лет: с эпилептическими приступами, в анамнезе которых были фебрильные судороги, и у которых отсутствовали какие-либо приступы, а в анамнезе также были фебрильные судороги. Выделено 2 «доброкачественных» и 5 «злокачественных» вариантов течения фебрильных судорог, которые различались между собой: по времени, прошедшему после первого эпизода фебрильных судорог до первого афебрильного приступа; в зависимости от причин, лежащих в их основе; тяжестью эпилепсий, которые возникают после фебрильных судорог. Описанные варианты течения и их особенности позволяют

Ці два варіанти фебрильних судом мали доброякісний характер, вони повністю зникли.

Висновки

1. Встановлено, що фебрильні судом у дітей – це неоднорідна за своєю природою група захворювань, які мають свої клінічні прояви, різні варіанти перебігу та прогноз.

2. Виділено два варіанти перебігу фебрильних судом – «доброякісні» та «злаякісні».

3. Всі варіанти перебігу фебрильних судом різняться між собою:

- за часом, який пройшов між першим епізодом фебрильних судом та першим афебрильним нападом;

- чинниками, які лежать в основі фебрильних судом. В одних випадках вони є генетично детермінованими; в інших виникають на тлі повільного перебігу герпетичних вірусних інфекцій, а інколи вони є реакцією дитячого організму на дію пошкоджуючого чинника, яка потім трансформується в патологічний процес;

- тяжкістю епілепсій, які виникають після фебрильних судом – від доброякісних форм, які легко піддаються лікуванню, до рефрактерних, медикаментозно резистентних форм, які інколи навіть потребують хірургічного лікування.

4. Описані варіанти перебігу та їх особливості дозволять правильно оцінити фебрильні судом на ранніх стадіях виникнення та своєчасно призначити лікування.

правильно оценить фебрильные судороги на ранних стадиях возникновения и своевременно назначить лечение.

Ключевые слова: фебрильные судороги, варианты течения, дети.

MOST IMPORTANT VARIATION OF FEBRILE SEIZURES COURSE AT CHILDREN

L.M. Tantsura

Variation of febrile seizures (FS) course have been studied in two groups of children of age from 8 to 15 years: with FS in anamnesis and typical epileptic seizures at the time of observation and with FS in anamnesis but which have no seizures of any type after FS cancellation. There are 2 «benign» and 5 «malignant» variants of FS course. These variants differ by the period between 1st FS and 1st nonfebrile seizures; causal factors of FS; gravity of epilepsy which develops after FS. Taken into account variants of FS which described in article allow to make a correct decision about therapy at early stage.

Key words: febrile seizures, variation course, children.

Поступила 06.08.07

НАРУШЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПОДРОСТКОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ПОВЕДЕНИЯ

Т.П. Мозговая

Харьковский государственный медицинский университет

С помощью синокаротидного рефлекса Чермака–Геринга исследована вегетативная реактивность у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами и у «проблемных» школьников. Выявлено, что кроме вегетативной дисрегуляции у подростков наблюдались патологические типы вегетативной реактивности, в наибольшей степени проявившиеся у воспитанников интерната. Данные нарушения следует рассматривать как индикатор риска формирования расстройств поведения у подростков, что позволяет обеспечить патогенетическую направленность превентивных мероприятий.

Ключевые слова: подростки, вегетативная реактивность, синокаротидный рефлекс.

Нарушения функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) являются существенной медицинской и социально-экономической проблемой [1]. Высокий ритм жизни, психоэмоциональные и физические нагрузки, характерные для современного человека, нередко приводят к нарушениям в работе регуляторных механизмов и, в частности, вегетативной деятельности [2, 3]. Вегетативная дисфункция снижает качество жизни, часто является причиной нетрудоспособности и дезадаптации в повседневной жизни [4]. Несмотря на обилие работ, посвященных изучению функционирования ВНС, вопросы вегетативной регуляции у подростков с расстройствами поведения изучены недостаточно.

Целью данного исследования явилось изучение нарушений вегетативной реактивности у подростков с расстройствами поведения.

Материал и методы. Обследовано 307 подростков мужского пола в возрасте 11–15 лет. Первую группу составили 202 подростка с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами, которые находились на лечении в детском психиатрическом отделении городской клинической психиатрической больницы. В их числе были воспитанники интерната: дети-сироты и подростки, родители которых лишены родительских прав. Диагноз верифицировали в соответствии с диагностическими критериями [5]. Вторую группу составили 56 «проблемных» школьников. Критерием их отбора служило наличие эмоционально-волевой неустойчивости, двигательной расторможенности, поведения, нарушающего моральные и социальные нормы. Третью группу составили 49 подростков, одновременно обучающихся в общеобразовательной и спортивной школах

(группа сравнения). Критерием их отбора являлся высокий уровень социальной адаптации. Использованы клинический метод оценки состояния ВНС, в частности одной из ее составляющих – вегетативной реактивности, а также метод воздействия на рефлекторные зоны – синокаротидный рефлекс Чермака–Геринга. Характер вегетативного функционирования учитывали по изменениям показателей ЧСС, САД, ДАД, частоты дыхания (ЧД). Для объективизации оценки полученных данных использовали формулу Галю [6]. Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов ЧСС показал, что в первом и втором временных 10-секундных интервалах наибольшее количество подростков с нормотонической вегетативной реактивностью наблюдалось в первой (клинической) группе (табл. 1), меньше их было в группе сравнения и менее чем у трети «проблемных» школьников. В третьем 10-секундном интервале нормотоническая вегетативная реактивность также превалировала у подростков клинической группы, хотя по сравнению с первоначальной реакцией проявилась у меньшего количества подростков. В группе «проблемных» школьников данный вид реактивности наблюдался у трети подростков, а в группе сравнения – лишь у пятой части. К концу минутного интервала показатели нормальной вегетативной реактивности преобладали у подростков клинической группы, отмечались у трети «проблемных» школьников и менее чем у пятой части подростков группы сравнения.

Следует отметить, что у всех подростков с нормотонической вегетативной реактивностью отмечалось достаточно активное реагирование ВНС на воздействие в первом вре-

Таблиця 1. Частота зустрічальності типів вегетативної реактивності (ВР) по показателям ЧСС у обстежуваних підлітків при різних часових інтервалах, (M±m) %

Вегетативна реактивність	Времений інтервал, с	Первая (клиническая) группа		Вторая группа («проблемные» школьники)	Третья группа (сравнения)
		в целом	воспитанники интерната		
Нормотоническая	10	54,95±3,43 [#]	53,13±4,32 [^]	26,79±5,80 ^{*@}	38,78±6,82
	20	50,50±3,45 [#]	48,44±4,33 [^]	23,21±5,53 ^{*@}	36,73±6,75
	30	41,58±3,40 [#]	39,06±4,23 [^]	35,71±6,27 ^{*@}	22,45±5,84
	60	43,07±3,41 [#]	40,63±4,25 [^]	32,14±6,12 ^{*@}	18,37±5,42
Повышенная	10	8,91±1,96 [#]	10,16±2,62 [^]	7,03±3,35 ^{*@}	22,45±5,84
	20	18,81±2,69 [#]	19,53±3,43 [^]	28,57±5,92 ^{*@}	36,73±6,75
	30	27,23±3,07 [#]	26,56±3,83 [^]	28,57±5,92 ^{*@}	36,73±6,75
	60	23,27±2,91 [#]	24,22±3,71 [^]	30,36±6,02 ^{*@}	38,78±6,82
Пониженная	10	0,99±0,68	0	1,79±1,74	0
	20	0,50±0,49	0	1,79±1,74	0
	30	0,50±0,49 [*]	0	3,57±2,43	0
	60	1,98±0,96	0,78±0,76	0	0
Инвертированная	10	19,31±2,72 [#]	20,31±3,48 [@]	14,29±4,58 ^{*@}	24,49±6,02
	20	15,84±2,52	17,19±3,27 [^]	16,07±4,81	14,29±4,90
	30	15,35±2,49 [#]	17,19±3,27 [^]	19,64±5,20	20,41±5,64
	60	13,86±2,38 [#]	14,84±3,08 [^]	14,29±4,29 ^{*@}	20,41±5,64
Симпатикотоническая	10	15,84±2,52 [*]	16,41±3,21 [@]	41,07±6,44 ^{*@}	14,29±4,90
	20	14,36±2,42 [*]	14,84±3,08 [@]	30,36±6,02 ^{*@}	12,24±4,59
	30	15,35±2,49 [#]	17,19±3,27 [@]	12,50±4,33 ^{*@}	20,41±5,64
	60	17,82±2,64 [#]	19,53±3,43 [@]	23,21±5,53	22,45±5,84

Примечание. Здесь и в табл. 2–6. $p < 0,05$: * достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп; # 1-й и 3-й; @ 1-й и 2-й (в целом) и 2-й; ^ 1-й и 3-й (в целом) и 3-й; *@ 2-й и 3-й.

менном интервале, что свидетельствует об адекватном уровне вегетативной тонизированности блуждающего нерва. Во втором и третьем временных интервалах количество подростков с нормотонической вегетативной реактивностью незначительно уменьшилось, за исключением «проблемных» школьников в третьем временном интервале.

Повышенная вегетативная реактивность в большинстве случаев наблюдалась у подростков группы сравнения во всех временных интервалах, при этом по мере развития рефлекса количество подростков с повышенной реактивностью возрастало, и к концу минутного интервала повышенная вегетативная реактивность сформировалась более чем у трети подростков. Это свидетельствует о повышении «вегетативной рефлекторной возбудимости» у подростков группы сравнения [7].

У «проблемных» школьников наблюдалась «отсроченная» парасимпатическая реакция в первом временном интервале, затем – ускоренное развитие рефлекса, и к кон-

цу минутного интервала повышенная вегетативная реактивность отмечалась уже у трети подростков.

У подростков клинической группы развития рефлекса с повышением вегетативной реактивности происходило скачкообразно, максимально проявилось во втором и третьем временных интервалах, и к концу минутного интервала повышенная вегетативная реактивность сформировалась менее чем у четверти подростков клинической группы.

Пониженная вегетативная реактивность отмечалась у незначительного числа подростков первой и второй групп и не наблюдалась у воспитанников интерната и подростков группы сравнения.

Инвертированная вегетативная реактивность чаще встречалась у подростков группы сравнения, отличалась быстрым началом в первом временном интервале, некоторыми колебаниями в процессе развития рефлекса и к концу минутного интервала отмечалась у пятой части подростков данной группы. Не-

сколькореже инвертированная вегетативная реактивность наблюдалась у «проблемных» школьников и подростков клинической группы.

Симпатикотоническая направленность вегетативной реактивности чаще наблюдалась у «проблемных» школьников, особенно в начале развития рефлекса и к концу минутного интервала, что свидетельствует об изначально высоком уровне «вегетативной тонизированности» симпатического отдела ВНС, подтверждением чего являются средние фоновые значения ЧСС обследованных

подростков всех групп (табл. 2). Подростки группы сравнения в наибольшей степени приближались к «проблемным» школьникам по результатам показателей симпатикотонической вегетативной реактивности, несколько меньше подростков с симпатикотонической вегетативной реактивностью наблюдалось в клинической группе.

Анализ по показателям вегетативной реактивности САД свидетельствовал о наиболее благоприятном варианте вегетативной реактивности у подростков группы сравнения (табл. 3): среди них отмечалось наибольшее

Таблица 2. Средние исходные значения показателей ЧСС, САД, ДАД и ЧД у обследованных подростков ($M \pm m$)

Показатель	Первая (клиническая) группа		Вторая группа («проблемные» школьники)	Третья группа (сравнения)
	в целом	воспитанники интерната		
ЧСС	72,24±0,38*	71,48±0,49 [@]	77,00±1,01* [@]	70,98±1,22
САД	105,99±0,31*	105,90±0,40 [@]	99,73±0,84	101,43±0,83
ДАД	65,99±0,60*	65,74±1,05 [@]	59,11±1,43* [@]	63,06±1,64
ЧД	20,62±0,62	20,53±0,79	19,68±1,34	18,53±1,62

Таблица 3. Частота встречаемости типов вегетативной реактивности по показателям САД у обследованных подростков при разных временных интервалах, ($M \pm m$) %

Вегетативная реактивность	Временной интервал, с	Первая (клиническая) группа		Вторая группа («проблемные» школьники)	Третья группа (сравнения)
		в целом	воспитанники интерната		
Нормотоническая	10	10,89±2,15*	10,94±2,70 [@]	19,64±5,20* [@]	6,12±3,36
	20	17,33±2,61	17,19±3,27	19,64±5,20	18,37±5,42
	30	20,79±2,80 [#]	19,53±3,43 [^]	17,86±5,02* [@]	30,61±6,45
	60	14,85±2,45 [#]	15,63±3,15 [^]	10,71±4,05* [@]	26,53±6,18
Повышенная	10	1,98±0,96*	1,56±1,07 [@]	5,36±2,95	0
	20	1,49±0,83*	1,56±1,07 [@]	12,50±4,33	0
	30	3,47±1,26*	5,47±1,97 [@]	12,50±4,33* [@]	2,04±1,93
	60	2,48±1,07*	1,56±1,07 [@]	10,71±4,05* [@]	6,12±3,36
Пониженная	10	32,67±3,23*	30,47±3,99 [@]	8,93±3,73* [@]	32,65±6,57
	20	47,52±3,44 [#]	45,31±4,31 [^]	12,50±4,33* [@]	34,69±6,68
	30	34,16±3,27*	30,47±3,99 [@]	25,00±5,07* [@]	32,65±6,57
	60	30,20±3,17 [#]	28,13±3,89 [^]	26,79±5,80	24,49±6,02
Инвертированная	10	42,57±3,40 [#]	43,75±4,30 [^]	46,43±6,53	48,98±7,00
	20	20,79±2,80 [#]	25,00±3,75 [^]	26,79±5,80* [@]	40,82±6,86
	30	32,67±3,23 [#]	32,03±4,04 [^]	32,14±6,12* [@]	18,37±5,42
	60	46,04±3,44 [#]	46,88±4,32 [^]	41,07±6,44* [@]	30,61±6,45
Симпатикотоническая	10	11,88±2,23*	13,28±2,94 [@]	19,64±5,70* [@]	12,24±4,59
	20	12,87±2,31*	10,94±2,70 [@]	28,57±5,92* [@]	6,12±3,36
	30	8,91±1,96 [#]	12,50±2,86 [^]	12,50±4,33* [@]	16,33±5,17
	60	6,44±1,69 [#]	7,81±2,32 [^]	10,71±4,05	12,24±4,59

шее количество подростков с нормотонической вегетативной реактивностью, значительно меньше подростков с таким типом реактивности было в клинической группе и всего лишь десятая часть – среди «проблемных» школьников.

Повышенная вегетативная реактивность как проявление парасимпатикотонии, которая в свою очередь является носителем восстановительной функции [7], наблюдалась у десятой части «проблемных» школьников и в единичных случаях у подростков клинической группы и группы сравнения. Данный факт свидетельствует о повышенных энергетических затратах в функционировании ВНС «проблемных» школьников и снижении адаптационных возможностей организма.

Пониженная вегетативная реактивность имела достаточно высокую распространенность среди обследованных подростков; чаще наблюдалась у подростков клинической группы, несколько реже – у «проблемных» школьников и подростков группы сравнения.

Инвертированная вегетативная реактивность как признак преобладания симпати-

ческого отдела ВНС отмечалась почти у половины подростков клинической группы, в меньшей степени у «проблемных» школьников и у трети подростков группы сравнения.

Симпатикотоническая вегетативная реактивность наблюдалась у обследованных подростков значительно реже и преобладала у подростков группы сравнения и «проблемных» школьников.

В процессе исследования был проведен анализ вегетативной реактивности по показателям ДАД в структуре синокаротидного рефлекса. У пятой части подростков клинической группы отмечено нормальное вегетативное реагирование на внешнее воздействие, в группе сравнения и у «проблемных» школьников данный вид реагирования наблюдался в единичных случаях (табл. 4).

Повышенная вегетативная реактивность преобладала у подростков группы сравнения и была доминирующим типом. Выраженное снижение ДАД в процессе развития рефлекса отмечалось у трети «проблемных» школьников и у пятой части подростков клинической группы. Пониженная вегетативная ре-

Таблица 4. Частота встречаемости типов вегетативной реактивности по показателям ДАД у обследованных подростков при разных временных интервалах, ($M \pm m$) %

Вегетативная реактивность	Временной интервал, с	Первая (клиническая) группа		Вторая группа («проблемные» школьники)	Третья группа (сравнения)
		в целом	воспитанники интерната		
Нормотоническая	10	13,37±2,35	13,28±2,94	12,50±4,33	12,24±4,59
	20	28,71±3,12 [#]	27,34±3,86 [^]	8,93±3,73	10,20±4,24
	30	23,27±2,91 [#]	22,66±3,63 [^]	5,36±2,95 ^{*@}	10,20±4,24
	60	22,28±2,87 [#]	21,88±3,58 [^]	3,57±2,43 ^{*@}	6,12±3,36
Повышенная	10	19,31±2,72	14,84±3,08 [^]	21,43±5,37	20,41±5,64
	20	27,72±3,09 [#]	25,78±3,79 [^]	30,36±6,02	34,69±6,66
	30	28,22±3,10 [#]	26,56±3,83 [^]	32,14±6,12 ^{*@}	42,86±6,93
	60	22,77±2,89 [#]	17,97±3,33 [^]	30,36±6,02 ^{*@}	42,86±6,93
Пониженная	10	0	0,78±0,76	1,79±1,74	0
	20	0	0,78±0,76	1,79±1,74	0
	30	0	0,78±0,76	1,79±1,74	0
	60	0,50±0,49	1,56±1,07	1,79±1,74	0
Инвертированная	10	55,45±3,43 [#]	58,59±4,27 [^]	33,93±6,20	38,78±6,82
	20	27,23±3,07 [*]	29,69±3,96 [@]	17,86±5,02 ^{*@}	28,57±6,32
	30	28,22±3,10	32,81±4,07 [^]	28,57±5,92	26,53±6,18
	60	33,17±3,25 [#]	37,50±4,19 [^]	28,57±5,92	28,57±6,32
Симпатикотоническая	10	11,88±2,23 [#]	12,50±2,86 [^]	30,36±6,02	28,57±6,32
	20	16,34±2,55 [*]	16,41±3,21 [@]	41,07±6,44 ^{*@}	26,53±6,18
	30	18,32±2,67 [*]	17,19±3,27 [@]	32,14±6,12 ^{*@}	20,41±5,64
	60	21,29±2,82 [*]	21,09±3,53 [@]	35,71±6,27 ^{*@}	22,45±5,84

активность в единичных случаях наблюдалась у воспитанников интерната и у «проблемных» школьников и не отмечалась у подростков группы сравнения.

Инвертированная вегетативная реактивность преобладала более чем у трети подростков клинической группы, несколько меньшей была у «проблемных» школьников и подростков группы сравнения. Следует обратить внимание на специфику реагирования симпатического отдела ВНС всех обследованных подростков в виде «вегетативной рефлекторной возбудимости». На наш взгляд, именно это свойство симпатического отдела ВНС способствует быстрому развитию рефлекса в первом временном интервале с постепенным его угасанием. Симпатикотоническая вегетативная реактивность оказалась достаточно распространенным видом вегетативного реагирования у всех обследованных подростков, однако наиболее часто отмечалась у «проблемных» школьников – более чем у трети из них, и у пятой части подростков группы сравнения и клинической группы. Интенсивность развития рефлекса в первые

два временных интервала в большей степени наблюдалась у «проблемных» школьников и подростков группы сравнения; у подростков клинической группы развитие рефлекса происходило более плавно, что в определенной степени свидетельствует об отличительных признаках их вегетативного реагирования.

Согласно показателю ЧД, нормотонический тип вегетативной реактивности прослеживался чаще у «проблемных» школьников, при этом наблюдалось адекватное нарастание рефлекса в первых трех и незначительное снижение в четвертом временном интервале, что свидетельствовало о гармоничности вегетативного реагирования (табл. 5). Однако подростков с таким типом вегетативной реактивности в данной группе было немного, еще меньше – в клинической группе и совсем не было в группе сравнения.

Повышенная вегетативная реактивность наблюдалась у десятой части подростков группы сравнения, развитие рефлекса происходило неравномерно и указывало на напряжение в функционировании парасимпа-

Таблица 5. Частота встречаемости типов вегетативной реактивности по показателям ЧД у обследованных подростков при разных временных интервалах, ($M \pm m$) %

Вегетативная реактивность	Временной интервал, с	Первая (клиническая) группа		Вторая группа («проблемные» школьники)	Третья группа (сравнения)
		в целом	воспитанники интерната		
Нормотоническая	10	2,48±1,07	3,13±1,51	5,36±2,95	4,08±2,77
	20	10,89±2,15 [#]	9,38±2,53 [^]	10,71±4,05 ^{*@}	2,04±1,98
	30	9,90±2,06 [#]	10,16±2,62 [^]	14,29±4,58 ^{*@}	2,04±1,98
	60	11,88±2,23	12,50±2,86	12,50±4,33	0
Повышенная	10	1,98±0,96	0,78±0,76 [^]	0	4,08±2,77
	20	3,47±1,26	3,13±1,51	3,57±2,43	4,08±2,77
	30	6,93±1,75 [#]	6,25±2,10 [^]	5,36±2,95 ^{*@}	10,20±4,24
	60	4,46±1,42 [#]	1,56±1,07 [^]	3,57±2,43 ^{*@}	10,20±4,24
Пониженная	10	41,58±3,40 [#]	39,84±4,24 [^]	28,57±5,92 ^{*@}	14,29±4,90
	20	40,59±3,39 [#]	42,97±4,29 [^]	32,14±6,12 ^{*@}	22,45±5,84
	30	30,20±3,17 [#]	28,91±3,93 [^]	19,64±5,20	20,41±5,64
	60	33,17±3,25 [#]	21,88±3,58 [^]	25,00±5,67 ^{*@}	14,29±4,90
Инвертированная	10	28,71±3,12 [#]	29,69±3,96 [^]	32,14±6,12 ^{*@}	53,06±6,99
	20	25,74±3,01 [#]	25,00±3,75 [^]	17,86±5,02 ^{*@}	53,06±6,99
	30	33,17±3,25 [#]	34,38±4,11 [^]	42,86±6,48 ^{*@}	55,10±6,96
	60	29,70±3,15 [#]	28,13±3,89 [^]	50,00±6,55 ^{*@}	67,35±6,57
Симпатикотоническая	10	25,25±3,00 [*]	26,56±3,83 [@]	33,93±6,20 ^{*@}	24,49±6,02
	20	19,31±2,72 [*]	19,53±3,43 [@]	35,71±6,27 ^{*@}	18,37±5,42
	30	19,80±2,75 [#]	20,31±3,48 [^]	17,86±5,02 ^{*@}	12,24±4,59
	60	20,79±2,80 [#]	32,44±4,05 [^]	8,93±3,73	8,16±3,83

тического отдела ВНС. У подростков клинической группы и «проблемных» школьников повышенная вегетативная реактивность наблюдалась в единичных случаях.

Пониженная вегетативная реактивность, свидетельствующая о функциональном угнетении влияния парасимпатического отдела ВНС, наблюдалась у трети подростков клинической группы, у четвертой части «проблемных» школьников и лишь у седьмой части подростков группы сравнения; в развитии рефлекса отсутствовала ритмичность, что подтверждает нестабильность регуляции ВНС.

Инвертированная вегетативная реактивность наблюдалась у большинства подростков группы сравнения, у половины «проблемных» школьников и у трети подростков клинической группы; при этом постепенное развитие рефлекса наблюдалось только у подростков группы сравнения. Симпатикотоническая направленность функционирования ВНС преобладала у подростков клинической группы и особенно у воспитанников интерната, у «проблемных» школьников и подростков группы сравнения симпатикотония проявлялась в равно незначительных количествах.

Разнообразие полученных показателей функционирования ВНС обследованных подростков с помощью синокаротидного рефлекса создало определенные сложности в дефиниции интегрального комплекса вегетативной регуляции, в структуре которой наблюдался диссонанс во взаимодействии сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Относительное благополучие в виде преобладания показателей нормотонической вегетативной реактивности у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами по результатам ЧСС и ДАД не создает картины гармоничного функционирования ВНС. Повышенная вегетативная реактивность, указывающая на физиологическое напряжение функционирования парасимпатического отдела ВНС, направленного на удержание гомеостаза, проявлялась у подростков клинической группы по показателям ЧСС и ДАД, что свидетельствует о несостоятельности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности подростков. О пониженной вегетативной реактивности у подростков свидетельствовали показатели САД и ЧД, указывающие, с одной стороны, на взаимосвязанную деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, с другой – на слабость парасимпатических влияний ВНС. Инвертированный и симпатикотонический типы вегетативной реактивности, наблюдавшиеся у половины подростков кли-

нической группы, могут быть расценены как следствие ограничения физической активности подростков данной группы, сопровождающейся снижением защитной роли холинергических механизмов и повышением тонуса симпатической части ВНС [8], тем более что среди воспитанников интерната показатели распространенности данных типов реактивности были выше.

Нормотонический тип вегетативной реактивности наблюдался у незначительного числа «проблемных» школьников, при этом по результатам показателей ДАД он проявлялся в единичных случаях. Данный факт свидетельствует о несостоятельности вегетативного регулирования сердечно-сосудистой системы, подтверждением чего являлись показатели повышенного типа вегетативной реактивности по результатам ЧСС, САД и ДАД. Выявленная у «проблемных» школьников пониженная вегетативная реактивность являлась показателем снижения функциональной активности блуждающего нерва и угнетения его деятельности. Симпатикотоническая направленность ВНС свидетельствовала о включении в процесс восстановления гомеостаза адаптационных механизмов. В целом результаты показателей вегетативного функционирования нервной системы «проблемных» школьников в большей степени приближались к таковым подростков клинической группы.

Функционирование ВНС подростков группы сравнения отличалось низкой распространенностью нормотонической вегетативной реактивности, особенно по результатам показателей ДАД и ЧД. Это свидетельствует о системной рассогласованности вегетативной регуляции. Повышенная вегетативная реактивность, нашедшая свое отражение в результатах показателей ЧСС и ДАД у подростков данной группы, свидетельствовала о повышенных энергетических затратах ВНС в процессе сердечно-сосудистой деятельности. В свою очередь, пониженная вегетативная реактивность, выявленная по показателям САД и ЧД, а также инвертированная и симпатикотоническая вегетативная реактивность, отмечающиеся у подростков группы сравнения по всем показателям, указывают на преобладание симпатического звена ВНС. Данный факт может быть расценен как форсирование регуляторных механизмов ВНС, направленных на восстановление баланса вегетативного функционирования и обеспечение адаптационно-трофической функции ВНС.

Разрозненность показателей вегетативного функционирования, отсутствие специфических для расстройств поведения у под-

ростков отклонений и характер вегетативной дисрегуляции вызвали необходимость системного анализа полученных результатов, в процессе которого были выявлены патологические отклонения вегетативной реактивности у подростков (табл. 6).

сравнения и несколько меньше – у «проблемных» школьников.

В целом выявленные патологические типы вегетативной реактивности достаточно часто прослеживались у всех обследованных подростков, однако наиболее склонны

Таблица 6. Частота встречаемости патологических типов вегетативной реактивности у обследованных подростков, ($M \pm t$) %

Вегетативная реактивность	Первая (клиническая) группа		Вторая группа («проблемные» школьники)	Третья группа (сравнения)
	в целом	воспитанники интерната		
Вагокардиальная	20,79±2,80	24,22±3,71 [®]	16,07±4,81	18,37±5,42
Депрессорная	8,42±1,95 [#]	13,28±2,94 [^]	5,36±2,95	2,04±1,98
Церебральная	15,84±2,52 [*]	22,66±3,63 [^]	7,14±3,34	10,20±4,24

Вагокардиальная вегетативная реактивность, характеризующаяся сочетанием замедления пульса и отсутствием снижения АД, наблюдалась у пятой части подростков с расстройствами поведения, причем наиболее часто среди воспитанников интерната. Среди «проблемных» школьников и подростков группы сравнения этот тип вегетативной реактивности наблюдался реже, однако патологический характер данных изменений свидетельствует о вовлечении в процесс более глубоких, предположительно корковых структур головного мозга.

Депрессорная вегетативная реактивность, сопровождающаяся выраженным снижением АД без замедления пульса, наиболее часто наблюдалась у воспитанников интерната, несколько реже – среди подростков клинической группы, реже – у «проблемных» школьников и в единичных случаях – у подростков группы сравнения.

Церебральная вегетативная реактивность характеризовалась либо отсутствием изменений АД и пульса, либо сочетанным их повышением. Данный вид нарушения наблюдался у пятой части воспитанников интерната, у десятой части подростков группы

ми к патологическому вегетативному реагированию оказались воспитанники интерната. Большая представленность данных нарушений указывает на важную роль церебральных структур в генезе поведенческих нарушений у подростков, при этом двигательный режим у подростков группы сравнения можно рассматривать как фактор, сдерживающий формирование поведенческих расстройств.

Таким образом, определение вегетативной реактивности с помощью синокаротидного рефлекса является информативным диагностическим способом выявления не только вегетативных дисфункций у подростков, но и патологических состояний функционирования ВНС и позволяет рассматривать выявленные отклонения как индикатор риска формирования расстройств поведения у подростков. Своевременная диагностика вегетативных нарушений способна обеспечить патогенетическую направленность превентивных мероприятий в виде назначения препаратов группы вегетостабилизаторов в сочетании с симпатолитиками или симпатомиметиками в зависимости от преобладающего звена ВНС.

Литература

1. Кліш І.М., Юрчак М.А., Голован Н.М., Яківчук Н.Я. Клінічна ефективність препарату імунотон при лікуванні хворих з синдромом вегетативної дистонії. *Новості мед. і фарм. в мире* 2007; 03 (207): 16–17.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 2. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука. М., 1995. 512 с.
3. Иванов С.Н. Вегетативная регуляция и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа. *Вестн. аритмол.* 2003; 32: 70–74.
4. Рыбак В.А., Матюхина Н.В. Цефалгии при синдроме вегетативной дистонии у лиц молодого возраста. *Диагностика и лечение. Лек. вестник* 2006; 6: 47–54.
5. Критерії діагностики та принципи лікування розладів психіки і поведінки у дітей та підлітків: Клін. посібник. Під ред. П.В. Волошина, В.М. Пономаренка, В.С. Підкоритова. Харків: Фолю, 2001. 271 с.
6. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 752 с.
7. Русецкий И.И. Вегетативные нервные нарушения. М., 1958. 352 с.

8. Дубенко Е.Г., Морозова О.Г. Влияние патогенетического двигательного режима на тонус симпатической части вегетативной системы у больных ранним церебральным атеросклерозом. Сосудистые заболевания головного мозга: Сб. научн. трудов. Харьков, 1984: 75–76.

ПОРУШЕННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ПІДЛІТКІВ З РОЗЛАДАМИ ПОВЕДІНКИ

Т.П. Мозгова

За допомогою синокаротидного рефлексу Чермака–Герінга досліджено вегетативну реактивність у підлітків з гіперкінетичними і поведінковими розладами і у «проблемних» школярів. Виявлено, що окрім вегетативної дизрегуляції у підлітків спостерігалися патологічні типи вегетативної реактивності, що найбільшою мірою виявилися у вихованців інтернату. Дані порушення слід розглядати як індикатор ризику формування розладів поведінки у підлітків, що дозволяє забезпечити патогенетичну спрямованість превентивних заходів.

Ключові слова: підлітки, вегетативна реактивність, синокаротидний рефлекс.

VIOLATIONS OF VEGETATIVE REACTIVITY AT TEENAGERS WITH BY DISORDERS OF CONDUCT

T.P. Mozgovaya

By (carotid) sinus reflex of Chermak–Hering research of vegetative reactivity is conducted at teenagers with hyperkinetic and behavioural disorders and at «problems» schoolboys. It is exposed, that except for vegetative disregulations teenagers had the pathological types of vegetative reactivity, in most degree showing up at the pupils of boarding-school. It is necessary to examine these violations as indicator of risk of forming of disorders of conduct at teenagers, that allows to provide the nosotropic orientation of preventive measures.

Key words: teenagers, vegetative reactivity, (carotid) sinus reflex.

Поступила 25.06.07

АКУШЕРСТВО

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

И.Н. Щербина

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено состояние В-системы иммунитета у 43 пациенток с перименопаузальным синдромом. Показано, что гуморальное звено иммунитета работает в состоянии напряжения и характеризуется повышением содержания в периферической крови В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов классов А и G.

Ключевые слова: перименопаузальный синдром, гуморальный иммунитет, В-лимфоциты.

Перименопаузальный период – это динамический физиологический процесс, который проходит в своем развитии ряд последовательных стадий, характеризующихся определенными структурными и функциональными изменениями на макро- и микроуровнях. В этот период организм приспосабливается к новым условиям существования, которые наступают в результате первичной перестройки гипоталамических центров и повторных изменений функций периферических эндокринных желез [1, 2].

До настоящего времени не установлена причина патологического течения перименопаузального периода у 75–80 % женщин [3, 4], а также обусловленность различной степени выраженности и длительности существования в этот период перименопаузального синдрома.

В последние годы внимание исследователей обращено на нарушения иммунной системы женщин в перименопаузальном периоде. Отягощающим фактором развития иммунологических расстройств в пожилом возрасте является то, что они происходят на фоне возрастного гормонального дисбаланса – нарушений функции гипофиза, надпочечников, гипотиреоза, сахарного диабета. Для поддержания в организме гомеостаза иммунная и эндокринная системы образуют единый механизм, корригирующий деятельность иммуно-эндокринных органов [5, 6]. Нарушение функции, а более того, выключение одного из органов этих двух взаимосвязанных и взаимодействующих систем женского организма сопровождаются развитием различных патологических симптомов. В этой

связи при разработке эффективных схем лечения и профилактики перименопаузального синдрома должны учитываться особенности функционирования иммунной системы организма.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния гуморального иммунитета у женщин в перименопаузальном периоде.

Материал и методы. Обследованы 43 пациентки в возрасте 45–60 лет в перименопаузальном периоде с патологическими проявлениями перименопаузы. Для определения клинической формы перименопаузального синдрома и тяжести его течения использован метод расчета менопаузального индекса, предложенный Купперманом (1959), в модификации Е.В. Уваровой и В.П. Сметник (1988).

Программа иммунологических исследований включала изучение В-системы иммунитета. Кровь для исследования брали из локтевой вены. Содержание В-лимфоцитов определяли методом непрямой мембранной иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител анти-CD19 серии ИКО НПО «Медбиоспектр». Выделенные лимфоциты вначале обрабатывали моноклональными антителами (анти-CD19), а затем, после отмывки, антивидовыми антителами, меченными ФИТЦ. После окончания этих процедур клетки изучали в люминесцентном микроскопе. Определяли процент светящихся клеток (CD⁺-клеток) [7]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов определяли спектрофотометрическим методом по В.В. Чиркину [8]. Определяли содержание иммуноглобулинов классов А, М и G. Функ-

циональную активность В-лимфоцитов исследовали в РБТЛ на РWM [9].

Для определения концентрации и размеров циркулирующих иммунных комплексов использовали скрининг-тест [10].

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изучение анамнеза позволило установить высокий инфекционный индекс у 20 (46,5 %) больных, причем у 27,9 % произведена тонзилэктомия до менархе. У 41 (95,3 %) больной соматический анамнез отягощен различными заболеваниями (хронический тонзиллит, хронический бронхит, гастрит, пиелонефрит). При анализе симптомов перименопаузального синдрома у 37 (86 %) больных преобладали нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства. Наиболее частыми проявлениями нейровегетативного синдрома были приливы (97,3 %), ночная потливость (91,9 %) и эпизоды тахикардии (62,2 %). Эмоциональные нарушения характеризовались психологическим дискомфортом (48,6 %), нарушением сна (29,7 %), изменением полового влечения (51,4 %) и повышением АД (43,2 %). Более поздние проявления характеризовались снижением эластичности кожи (44,2 %), атрофическими изменениями во влагалище (37,2 %). У 16,3 % женщин выявлено легкое течение перименопаузального синдрома, у 51,2 % – средней степени тяжести и у 32,5 % – тяжелое течение. Индекс Куппермана у обследованных составил $(36,5 \pm 7,2)$ балла.

Иммунологические исследования показали, что у пациенток с перименопаузальным синдромом наблюдается достоверное повышение в периферической крови содержания В-лимфоцитов, которое в наибольшей сте-

пени проявляется у женщин с тяжелым течением перименопаузального синдрома, $p < 0,05$ (таблица). Концентрация IgA была повышена независимо от степени тяжести клинических проявлений перименопаузального синдрома ($p < 0,05$). Концентрация IgM не зависела от степени тяжести климактерического синдрома и была одинаковой во всех группах наблюдения. Повышение концентрации IgG в сыворотке наиболее заметно увеличивалось при тяжелых проявлениях перименопаузального синдрома ($p < 0,05$). Кроме того, у пациенток с патологическими проявлениями перименопаузального синдрома наблюдалось некоторое снижение уровня бласттрансформации лимфоцитов на РWM-митоген по сравнению с группой женщин с физиологическим течением перименопаузального синдрома. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в крови женщин в перименопаузальном периоде существенно не отличалось от нормы.

Анализ полученных данных показывает, что состояние В-системы иммунитета у женщин с патологическими проявлениями перименопаузального синдрома характеризуется повышением содержания в периферической крови В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов классов А и G, статистически значимых изменений иммуноглобулинов класса М не выявлено.

Полученные исследования подтверждают мнение о высокой зависимости показателей гуморального иммунитета от возраста, а также могут служить прогностическими критериями и критериями степени тяжести патологических проявлений перименопаузального синдрома.

В дальнейшем необходимо провести углубленное изучение состояния иммунной

Показатели состояния В-системы иммунитета у женщин в перименопаузальном периоде ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=41)	Женщины с перименопаузальным синдромом (n=43)		
		легкое течение	средней степени тяжести	тяжелое течение
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,7 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,2$
Лимфоциты, %	$28,0 \pm 1,1$	$28,2 \pm 1,1$	$28,5 \pm 1,1$	$28,6 \pm 1,1$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$1,6 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	$19,3 \pm 0,7$	$22,7 \pm 0,4^*$	$22,6 \pm 0,6^*$	$23,2 \pm 0,5^*$
Индекс РБТ на РWM	$11,2 \pm 1,5$	$12,1 \pm 1,4$	$10,9 \pm 1,0$	$8,8 \pm 0,9^*$
IgM, г/л	$1,02 \pm 0,09$	$1,01 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,08$	$1,03 \pm 0,06$
IgG, г/л	$12,5 \pm 0,6$	$14,1 \pm 0,9^*$	$13,9 \pm 0,9$	$14,4 \pm 0,9^*$
IgA, г/л	$1,10 \pm 0,08$	$2,14 \pm 0,21^*$	$2,18 \pm 0,19^*$	$2,10 \pm 0,25^*$
ЦИК, г/л	$1,76 \pm 0,13$	$1,65 \pm 0,15$	$1,84 \pm 0,15$	$1,89 \pm 0,15$

* $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с контролем.

системы у женщин в перименопаузальном периоде, что позволит оптимизировать так-

тику лечения и профилактики перименопаузальных расстройств.

Литература

1. Акунц К.Б. Менопауза. М.: Триада-Х, 2004. 78 с.
2. Руководство по климаксу: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М.: Мед. информ. агентство, 2001. 685 с.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Мед. информ. агентство 2000. 740 с.
4. Wenger W.K., Paoletti R., Lenfant C.J.M. et al. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М.: Геотар-мед, 2004. 528 с.
5. Дзяк Т.В., Крыжановская Н.И. Дислипаболический постменопаузальный синдром. Журн. АМН Украины 2000; 3: 485–495.
6. Драннік Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія: Навч. посібник. Одеса: Астропринт, 1999. 604 с.
7. Шторх В., Эмбрих М. Определение клеточных маркеров методом мембранной иммунной флюоресценции. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987: 254–268.
8. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю. Определение сывороточных и Ig Сф-методом. Лаб. дело 1990; 6: 3–6.
9. Шютт Х. Реакция бласттрансформации лимфоцитов. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987: 294–302.
10. Стручков П.В., Константинова Н.А., Лаврентьев В.В., Чугалин А.Г. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств ИК. Лаб. дело 1985; 7: 410–412.

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

І.М. Щербіна

Вивчено стан В-системи імунітету у 43 пацієнток з перименопаузальним синдромом. Показано, що гуморальна ланка імунітету працює в стані напруги і характеризується підвищенням вмісту в периферичній крові В-лімфоцитів і концентрації імуноглобулінів класів А і G.

Ключові слова: перименопаузальний синдром, гуморальний імунітет, В-лімфоцити.

STATE OF GUMORAL IMMUNITY AT WOMEN WITH A PERIMENOPAUSAL SYNDROME

I.N. Shcherbina

The study of the state of B-sistem immunity of 43 patients with a perimenopausal syndrome were showed that the humoral link of immunity worked in a state of tension and is characterized by the increase of maintenance in the peripheral blood B-lymphocytes and concentration of immunoglobulin of class A and G.

Key words: perimenopausal syndrome, humoral immunity, B-lymphocytes.

Поступила 24.05.07

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВотоКА ВО ВНУТРЕННИХ ПОДВЗДОШНЫХ АРТЕРИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

О.Е. Березовская, В.Ю. Паращук, И.В. Старкова

Харьковский государственный медицинский университет

Изучена динамика показателей кровотока во внутренних подвздошных артериях в зависимости от длительности постовариоэктомического синдрома по данным ультразвуковой доплерометрии. Установлено, что в ранние сроки после операции имеет место усиление сосудистой резистентности, связанное с последствиями хирургической травмы. Вторичное прогрессирование сосудистой резистентности наблюдается в отдаленные сроки после операции (24 месяца и более) и связано с менопаузальной перестройкой организма.

Ключевые слова: *внутренние подвздошные артерии, постовариоэктомический синдром, операция, сосудистая резистентность.*

Важной задачей современной медицины является увеличение продолжительности и улучшение качества жизни женщин [1–3].

В последнее десятилетие наблюдается увеличение количества радикальных гинекологических операций (25–30 %), что ведет к увеличению числа женщин группы риска по развитию остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и других патологических проявлений постовариоэктомического синдрома [4–6]. В настоящее время проблема естественной и хирургической менопаузы, способы профилактики и лечения ее нежелательных последствий [7–9]. Вместе с тем многие патогенетические и диагностические аспекты освещены в научной литературе недостаточно, что делает необходимым дальнейшее изучение указанной проблемы.

Целью работы явилось изучение динамики доплерометрических показателей кровотока во внутренних подвздошных артериях в зависимости от длительности постовариоэктомического синдрома.

Материал и методы. В исследование были включены 125 женщин в возрасте 35–45 лет, которым в доменопаузальном периоде была произведена двухсторонняя овариоэктомия. Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин того же возраста с нормальной менструальной функцией.

Изучали динамику показателей кровотока во внутренних подвздошных артериях на аппарате «Алока-2000» (Япония) с датчиком 5 МГц, работающем в импульсном режиме с возможностью цветного доплеровского картирования. В спектре артериальных сосудов определяли показатели сосуди-

стой резистентности: индекс резистентности (индекс Пурсело) – RI и пульсационный индекс (индекс Геслинга) – PI внутренних подвздошных артерий.

Результаты и их обсуждение. Допплерометрическое исследование показало, что у оперированных пациенток, несмотря на существенную индивидуальную вариабельность, наблюдались изменения показателей кровотока во внутренних подвздошных артериях, которые условно по времени возникновения можно разделить на ранние и поздние (таблица).

Из представленных в таблице данных видно, что в течение первого месяца после операции имело место значимое увеличение средних значений индексов доплерометрии в артериальных сосудах, что отражало возрастание их резистентности. По нашему мнению, это связано с последствиями хирургической травмы, сопровождающейся отечной инфильтрацией мягких тканей операционного ложа и прилегающих областей с вторичной компрессией сосудов, сужением их диаметра и, как следствие, повышением тонуса для компенсаторного перераспределения кровотока. Так, в этот период максимальная систолическая скорость в среднем возросла на 58 % и составила $(1,41 \pm 0,19)$ см/с против $(0,89 \pm 0,07)$ см/с в контроле, $p < 0,001$; конечная диастолическая скорость увеличилась в среднем на 43 % – $(0,40 \pm 0,05)$ см/с против $(0,28 \pm 0,03)$ см/с в контроле, $p < 0,05$. Как следствие, возросли индексы RI $(0,94 \pm 0,08)$ против $0,67 \pm 0,06$ в контроле, $p < 0,05$ и PI $(3,91 \pm 0,23)$ против $3,45 \pm 0,12$ в контроле, $p < 0,05$.

В дальнейшем имела место тенденция к нормализации доплерометрических пара-

Динамика показателей кровотока во внутренних подвздошных артериях в зависимости от длительности постовариоэктомического синдрома

Показатель	Значения показателей (X±Sx)					
	в контроле (n=30)	при длительности постовариоэктомического синдрома, мес				
		1 (n=35)	6 (n=33)	12 (n=31)	24 (n=29)	36 и более (n=27)
V _{max} , см/с	0,89±0,07	1,41±0,19*	1,01±0,07	1,06±0,11	1,23±0,15*	1,31±0,17*
V _{min} , см/с	0,28±0,03	0,40±0,05*	0,32±0,04	0,34±0,04	0,36±0,05	0,38±0,05
PI	3,45±0,12	3,91±0,23*	3,54±0,14	3,59±0,15	3,69±0,17	3,82±0,28*
RI	0,67±0,06	0,94±0,08*	0,75±0,07	0,79±0,07	0,83±0,08*	0,85±0,08*

Примечания: 1. В скобках число наблюдений.

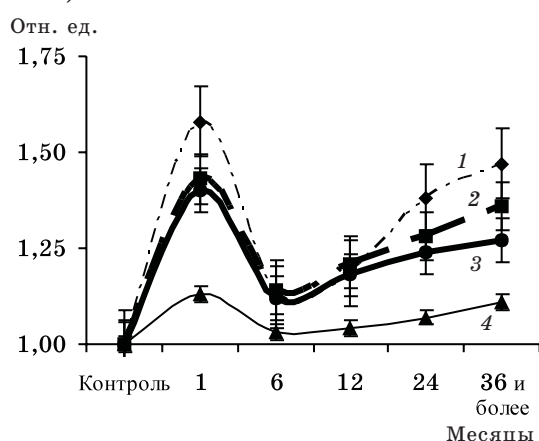
2. Приведены усредненные показатели правой и левой внутренних подвздошных артерий.

3. p<0,05; достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

метров кровотока во внутренних подвздошных артериях: у пациенток при контрольных осмотрах через 6 и 12 месяцев они мало отличались от аналогичных показателей в контрольной группе, что, вероятно, отражает фазу адаптационного приспособления к сложившимся топографо-анатомическим взаимоотношениям.

В отдаленные сроки после операции (24 месяца и более) вновь отмечено прогрессирующее увеличение средних значений индексов доплерометрии в исследуемых сосудах, отразившее существенное возрастание их резистентности, что в этот период, по нашему мнению, связано с менопаузальной перестройкой организма и, в частности, с атеросклеротическими изменениями интимы сосудов.

Сравнительная эволюция доплерометрических параметров кровотока во внутренних подвздошных артериях в зависимости от длительности постовариоэктомического синдрома показана на рисунке (за единицу принят соответствующий контрольный уровень).



Хронологическая эволюция доплерометрических параметров кровотока во внутренних подвздошных артериях в зависимости от длительности постовариоэктомического синдрома:

1 – V_{max}; 2 – V_{min}; 3 – RI; 4 – PI

Так, спустя 24 месяца от операции максимальная систолическая скорость в среднем достоверно возросла на 38 % – (1,23±0,15) см/с против (0,89±0,07) см/с в контроле, p<0,05; конечная диастолическая скорость имела тенденцию к увеличению в среднем на 28 % – (0,36±0,05) см/с против (0,28±0,03) см/с в контроле, p>0,05.

Индексы резистентности составили: RI – 0,83±0,08 против 0,67±0,06 в контроле, p<0,05, PI – 3,69±0,17 против 3,45±0,12 в контроле, p>0,05.

Спустя 36 месяцев и более имело место дальнейшее увеличение средних значений индексов доплерометрии в исследуемых сосудах, хотя темп прогрессирования заметно снизился, составив 10 % от имевшего место спустя 24 месяца. Тем не менее изучаемые параметры оказались достоверно выше, чем в контроле: V_{max} – (1,31±0,17) см/с против (0,89±0,07) см/с в контроле, p<0,05; V_{min} – (0,38±0,05) см/с против (0,28±0,03) см/с в контроле, p>0,05; RI – 0,85±0,08 против 0,67±0,06 в контроле, p<0,05; PI – 3,69±0,17 против 3,82±0,28 в контроле, p<0,05.

Выводы

Усиление сосудистой резистентности в ранние сроки после операции наиболее вероятно связано с последствиями хирургической травмы, сопровождающейся отежной инфильтрацией мягких тканей операционного поля и прилегающих областей с вторичной компрессией сосудов, сужением их диаметра и, как следствие, повышением тонуса для компенсаторного перераспределения кровотока.

Вторичное прогрессирующее возрастание сосудистой резистентности в отдаленные сроки после операции (24 месяца и более) обусловлено менопаузальной перестройкой организма и, в частности, атеросклеротическими изменениями интимы сосудов, что повышает риск осложнений, связанных с атеросклерозом.

Полученные в результате исследования доплерометрические индексы свидетельствуют о необходимости активного мониторинга женщин после двухсторонней овариэк-

томии и профилактики атеросклеротических изменений сосудов, а при наличии патологического процесса в интимае – соответствующей терапевтической коррекции.

Литература

1. Венцківський Б.М., Коханевич Є.В., Татарчук Т.Ф. та ін. Клініка, діагностика та лікування постоварієктомічного синдрому. Вісн. асоц. акуш.-гінекол. України 2000; 1 (6): 61–69.
2. Кириченко А.А. Болезни эстрогенного дефицита в практике терапевта. Рос. мед. вести 2001; 1: 52–58.
3. Грищенко О.В., Ляхно И.В. Лечение климактерического синдрома у женщин. Medicus amicus 2002; 6: 14–15.
4. Шварц Г.Я. Сосудистые эффекты эстрогенов и заместительная гормонотерапия климактерических расстройств. Вопросы клин. фармакол. 2000; 3: 45–50.
5. Чурилов А.В. Реабілітація хворих із хірургічною менопаузою. Вісн. асоц. акуш.-гінекол. України 2002; 2 (17): 35–37.
6. Сольський Я.П., Татарчук Т.Ф., Кваша Т.І. та ін. Використання замісної гормональної терапії у жінок після овариєктомії. Педіатр., акуш. та гінекол. 1998; 3: 104–106.
7. Краснопольский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза. Пробл. репродукции 1998; 5: 22–25.
8. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия при климактерических нарушениях. Вісн. асоц. акуш.-гінекол. України 1999; 4: 83–93.
9. Skouby S.O., Al-Azzawi F., Barlow D. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; May 16; 51 (1): 8–14.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КРОВОТОКУ У ВНУТРІШНІХ КЛУБОВИХ АРТЕРІЯХ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ ПОСТОВАРІЄКТОМІЧНОГО СТАНУ

О.Є. Березовська, В.Ю. Парашук, І.В. Старкова

Вивчена динаміка показників кровотоку во внутрішніх клубових артеріях в залежності від тривалості постоварієктомічного синдрому за даними ультразвукової доплерометрії. Встановлено, що в ранні терміни після операції має місце посилення судинної резистентності, пов'язане з наслідками хірургічної травми. Вторинне прогресування судинної резистентності спостерігається в більш віддалені строки після операції (24 місяці і більше) і пов'язане з менопаузальною перебудовою організму.

Ключові слова: внутрішні клубові артерії, постоварієктомічний синдром, операція, судинна резистентність.

DYNAMICS OF BLOOD FLOW INDICES IN THE INTERNAL ILIAC ARTERIES DEPENDING UPON THE DURATION OF THE POSTOVARIETOMIC STATE

O.Ye. Berezovskaya, V.Yu. Parashuk, I.V. Starkova

A dynamics of blood flow indices in the internal iliac arteries depending upon the duration of the post-ovariectomic syndrome by the data of supersonic dopplerometry was studied. It was revealed that within the early postoperative terms there was an increase of the vascular resistance caused by consequences of the surgical injury. Secondary progression of the vascular resistance was observed within the remote postoperative terms (24 months and more) and was caused by the menopausal reconstruction of the organism.

Key words: internal iliac arteries, postovariectomic syndrome, operation, vascular resistance.

Поступила 05.10.07

АНАСТЕЗИОЛОГІЯ

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

А.А. Хижняк, Е.Ю. Гай

Харьковский государственный медицинский университет

Выполнен анализ липидограмм пациентов, оперированных в ургентном порядке по поводу перитонита, с различной степенью тяжести течения раннего послеоперационного периода в условиях стрессового голодания. Установлено, что тяжесть состояния пациентов взаимосвязана с глубиной расстройств липидного обмена, проявляющихся снижением концентрации общих липидов, холестерина, β -липопротеидов в крови. Уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности определяется, по-видимому, выраженностью эндогенной интоксикации. Концентрация триглицеридов в крови также снижается, для объяснения чего требуется углубленное изучение и выявление возможных причин.

Ключевые слова: липидный обмен, перитонит, стрессовое голодание.

Большое количество исследований посвящено изучению нарушений липидного обмена у лиц с соматической патологией (атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания, эндокринная патология и т. д.). Однако липиды в организме не только выполняют роль энергетического субстрата, как полагали ранее, а активно участвуют в адаптационных механизмах [1–3]. Они участвуют также в процессах гемостаза, регуляции сосудистого тонуса, обеспечивают процессы конформации клеточных мембран в условиях стресса и гиповолемии для предотвращения гибели клеток, что особенно необходимо для таких жизненно важных органов, как головной мозг, сердце, легкие, на которые при патологии приходится максимальная функциональная нагрузка.

Дисметаболические расстройства у больных хирургического профиля, перенесших патологию органов желудочно-кишечного тракта с тяжелым течением синдрома энтеральной недостаточности, предрасполагают к развитию со временем липидного дистресс-синдрома. Последний проявляется повышенным риском возникновения атеросклероза и, соответственно, сосудистыми осложнениями (ИБС, острый инфаркт миокарда, инсульт, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей). Риск смерти таких пациентов в молодом возрасте от названной патологии также возрастает [4, 5].

Уровень холестерина (ХС) в крови в критических ситуациях может служить прогно-

стическим критерием исхода заболевания. Так, при экспериментальном перитоните у крыс через 24 часа наблюдалось повышение уровня ХС и β -липопротеидов (β -ЛП) [6, 7]. Повышение содержания ХС авторы расценивали как адекватный ответ организма животного на «катастрофу» в брюшной полости. Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) не отличался от такового у интактных животных. Полученные изменения авторы объясняют снижением интенсивности липолитической модификации триглицеридбогатых ЛП. Об этом свидетельствовало возросшее содержание в крови триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Изучение липидного обмена в клинических условиях показало, что при критических состояниях различного генеза происходит снижение уровня ХС и ЛПВП в плазме [7–12]. Длительное снижение концентрации ХС в плазме крови ниже 50 % от нормы следует считать плохим прогностическим признаком [8]. Показано, что гипохолестеринемия и низкий уровень ЛПВП в плазме являются неблагоприятным прогностическим критерием в отношении развития сепсиса, адrenaловой недостаточности, а адекватное раннее энтеральное питание и коррекция гликемии позволяют улучшить прогноз [13–15]. Согласно сложившимся на сегодняшний день научным представлениям, ЛПВП относят к наиболее важным эндотоксинсвязывающим элементам крови, а их низкие значения – веское доказа-

тельство сохраняющейся эндотоксемии в ближайший послеоперационный период [4].

Одновременно со снижением содержания ХС в крови больных в критических состояниях обнаруживается повышение содержания ТГ [8]. Повышение содержания ТГ в плазме крови больных в критических состояниях, перенесших тяжелую сочетанную травму, до 200 % и выше от исходного уровня к 5–7-м суткам лечения должно расцениваться как развитие конечных стадий постреанимационной болезни. Накопление ТГ в крови и, соответственно, дефицит их в тканях рассматривают как возможную причину недостатка энергии в сердце, почках, печени. По данным [8], чем тяжелее было состояние пациентов, тем выше уровень ТГ в плазме и тем больше энергодефицит в тканях. Увеличение уровня ТГ в крови рассматривают не только как следствие активации липолиза, но и в связи с явлениями печеночной дисфункции, цитолизом, выраженным холестаазом [1].

Адекватная инфузионная терапия и парентеральное питание, устраняя энергодефицит, способствуют нормализации уровня ТГ в послеоперационном периоде [1, 4]. Отмена терапии вызывает голодание тканей и дефицит жидкости, в связи с чем происходит кратковременное повышение уровня ТГ в крови с дальнейшей нормализацией показателя на фоне восстановления энтерального питания и приема жидкости.

Изложенное свидетельствует о необходимости более глубокого изучения характера нарушений липидного обмена при критических состояниях, в частности в условиях послеоперационного энергетического дефицита. Целью данной работы явилось изучение состояния липидного обмена в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в ургентном порядке по поводу перитонита.

Материал и методы. Обследовано 49 пациентов, поступивших в клинику Института общей и неотложной хирургии АМН Украины (г. Харьков), с явлениями перитонита в состоянии разной степени тяжести.

Клиническое обследование пациентов при поступлении, в пред- и послеоперационном периоде включало общий осмотр, оценку уровня сознания, состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек, функции внешнего дыхания, показателей гемодинамики путем тонометрии и определения центрального венозного давления аппаратом Вальдмана.

Лабораторные исследования включали иммуноферментный и радиоизотопный анализ. Для изучения липидного состава крови ее забор осуществляли на 1, 3, 5, 7-е сутки

после операции. Уровень общих липидов, ХС, ТГ, ЛПВП, β -ЛП определяли enzymатическим колориметрическим методом с использованием реактивов фирмы «Human». Рутинные лабораторные исследования включали клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови: общий белок и белковые фракции, альбумин-глобулиновый коэффициент, концентрация мочевины и креатинина, общий билирубин и его фракции, активность АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы, уровень гликемии, содержание калия и натрия, коагуляционные свойства. Контроль и коррекцию указанных показателей проводили в динамике. Из дополнительных инструментальных исследований использовали ЭКГ и рентген-исследование органов грудной клетки в динамике, по показаниям.

У 23 из 49 пациентов ранний послеоперационный период протекал стабильно, без выраженных расстройств гемодинамики, сопровождаясь умеренно выраженными нарушениями водно-электролитного обмена; у 16 – тяжело, но завершился выздоровлением, и пациенты были выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. Десять больных находились в крайне тяжелом состоянии, что проявлялось нестабильными показателями гемодинамики, выраженными явлениями эндогенной интоксикации по данным клинико-лабораторных исследований. Все 10 пациентов умерли в послеоперационном периоде на фоне гнойно-септических осложнений со стороны послеоперационной раны, развившихся явлений полиорганной недостаточности.

В послеоперационном периоде всем больным проводилась инфузионная терапия, направленная на коррекцию водно-электролитных нарушений и включающая коллоидные и кристаллоидные препараты (изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, реосорбилакт, 7,5% -ный раствор калия хлорида в расчетной дозировке), препарат желатина (гелофузин), антиоксиданты (реамберин, тиотриазолин, аскорбиновая кислота), средства, направленные на улучшение микроциркуляции (пентоксифиллин, трентал), низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе, прокинетики (метоклопрамид, церукал), неполное парентеральное питание (аминокислоты, 40% -ный раствор глюкозы), а также медикаментозные средства, назначаемые с учетом индивидуальной необходимости.

В конце операции всем больным проводили тотальную интубацию тонкой кишки либо заводили зонд за связку Трейца. Энтеральное зондовое введение глюкозосолевого

раствора начинали через 36 часов после операции на фоне проводимой регидратации тканей. В качестве препарата для энтерального зондового питания была выбрана изоосмолярная изокалорическая смесь «Пептамен» производства компании «Nestle». Энтеральное питание адаптированной полисубстратной смесью по различным причинам начинали в разные сроки после операции, но не ранее 4–5-х суток, что позволило изучить липидный обмен в ранний послеоперационный период в условиях стрессового голодания на фоне инфузионной терапии.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты приведены в таблице.

Согласно полученным данным, в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу перитонита, про-

исходят изменения обмена липидов, одним из проявлений которых является уменьшение уровня общих липидов в крови больных, которое тем более выражено, чем тяжелее состояние пациентов.

Низкое содержание общих липидов в крови, сохраняющееся на протяжении первых семи суток, было характерно для среднетяжелого течения раннего послеоперационного периода при перитоните; наименьшее отмечено на 3-и сутки, а к 7-м суткам оно соответствовало таковому в 1-е сутки после операции.

При тяжелом течении раннего послеоперационного периода уровень общих липидов был значительно ниже, чем в контроле и при среднетяжелом течении. Несмотря на продолжающееся до 5-х суток уменьшение уров-

Динамика изменений показателей липидограмм в раннем послеоперационном периоде (РПП) у лиц, оперированных по поводу перитонита

Показатель	Группы пациентов с течением РПП			
	контроль (n=18)	среднетяжелым (n=23)	тяжелым (n=16)	крайне тяжелым (n=10)
	1-е сутки			
Общие липиды, %	3,9±0,6	2,6±1,1*	1,85±0,80*	2,2±1,4*
β-ЛП, у. е.	43,8±6,1	37,30±15,18	28,20±16,18*	36,9±25,8
ХС, ммоль/л	4,90±0,75	2,9±1,1*	2,2±1,2*	1,9±1,2*
ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,44	1,15±0,85	1,0±0,7	0,51±0,30*
ТГ, ммоль/л	1,30±0,47	1,23±0,78	0,71±0,50*	0,66±0,50 [#]
	3-и сутки			
Общие липиды, %	3,9±0,6	1,90±1,27*	1,48±0,90*	2,27±1,08*
β-ЛП, у. е.	43,8±6,1	25,8±15,3*	21,25±13,70*	33,3±20,4
ХС, ммоль/л	4,90±0,75	2,25±1,10*	2,03±1,09*	1,80±0,93*
ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,44	0,98±0,70	0,75±0,50 [#]	0,49±0,27*
ТГ, ммоль/л	1,30±0,47	0,91±0,78	0,77±0,48 [#]	0,63±0,40 [#]
	5-е сутки			
Общие липиды, %	3,9±0,6	2,3±1,0*	1,3±0,9*	2,17±1,20*
β-ЛП, у. е.	43,8±6,1	28,2±13,1*	19,25±13,40*	33,4±19,4 [^]
ХС, ммоль/л	4,90±0,75	2,9±1,3*	1,58±1,36*	1,80±1,12*
ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,44	1,20±0,86	0,68±0,60 [#]	0,64±0,30*
ТГ, ммоль/л	1,30±0,47	1,10±0,88	0,56±0,50*	0,63±0,30 [#]
	7-е сутки			
Общие липиды, %	3,9±0,6	2,6±0,9*	2,1±0,8*	1,34±0,80*
β-ЛП, у. е.	43,8±6,1	33,07±12,05 [#]	30,1±9,3*	22,13±14,08*
ХС, ммоль/л	4,90±0,75	3,03±0,88*	2,35±0,65*	1,28±0,90*
ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,44	1,2±0,5	0,86±0,50 [^]	0,32±0,20*
ТГ, ммоль/л	1,30±0,47	1,05±0,60	1,12±0,80	0,43±0,30*

Примечание. * p≤0,001; # p≤0,01; ^ p≤0,05 по сравнению с контролем.

ня общих липидов в крови больных, состояние которых расценено как тяжелое, к 7-м суткам уровень общих липидов несколько восстанавливался, как и в предыдущей группе, оставаясь все же значительно ниже контрольного значения. Крайне тяжелое течение раннего послеоперационного периода после перитонита характеризовалось низким уровнем общих липидов в крови, но несколько превышающим таковой у больных с тяжелым течением послеоперационного периода. Общая динамика характеризовалась прогрессирующим до 7-х суток снижением содержания липидов в плазме.

В ходе анализа липидограмм установлено, что в послеоперационный период в условиях изучаемой патологии уровень β -ЛП в крови также снижался. При среднетяжелом течении раннего послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу перитонита, снижение в крови уровня β -ЛП наблюдалось до третьих суток, а к 7-м суткам уровень β -ЛП практически соответствовал таковому в 1-е сутки. У лиц с тяжелым течением послеоперационного периода уровень β -ЛП был ниже, а снижение в динамике наблюдалось до 5-х суток.

Отличительной особенностью пациентов с крайне тяжелым течением раннего послеоперационного периода после перитонита явился более высокий уровень β -ЛП в крови по сравнению с двумя другими группами (с тяжелым и среднетяжелым течением), хотя по сравнению с контролем он снижался, а наиболее низким был к 7-м суткам.

Уровень ХС в крови также снижался относительно контрольного показателя, причем чем тяжелее было состояние больных, тем значительнее отклонение. Однако, если к 7-м суткам при среднетяжелом и тяжелом течении раннего послеоперационного периода отмечалось некоторое восстановление содержания ХС в плазме, то в группе с крайне тяжелым течением сохранялась отрицательная динамика. Это подтверждает литературные данные об изменении содержания ХС в плазме в зависимости от тяжести патологического процесса: при благоприятном течении раннего послеоперационного периода отмечалась положительная динамика к концу 1-й недели наблюдения, при неблагоприятном исходе степень снижения содержания ХС была больше и происходило дальнейшее уменьшение его содержания.

Изучение уровня ЛПВП в крови при перитоните у пациентов со среднетяжелым течением раннего послеоперационного периода показало, что отклонение изучаемого показателя от контрольного значения было несущественным. При тяжелом течении ран-

него послеоперационного периода уменьшение содержания ЛПВП в крови больных было более выраженным. С третьих суток уровень ЛПВП был достоверно ниже контрольного значения, хотя к 7-м суткам отмечена некоторая положительная динамика.

Содержание ЛПВП в крови больных, находившихся в крайне тяжелом состоянии, было достоверно ниже нормы на протяжении всего исследования. Отрицательная динамика проявлялась в виде уменьшения показателя до минимального значения к 7-м суткам, хотя на 5-е сутки отмечено незначительное повышение уровня ЛПВП относительно такового в 1-е и 3-и сутки.

У больных со среднетяжелым течением раннего послеоперационного периода при перитоните изменения содержания ТГ в крови относительно контрольного показателя также были несущественными. При тяжелом течении раннего послеоперационного периода содержание ТГ в крови было снижено и оставалось значительно ниже контрольных значений на протяжении первых пяти суток, но к 7-м суткам увеличивалось, так что достоверно не отличалось от контроля. Уровень ТГ у больных с крайне тяжелым течением раннего послеоперационного периода при перитоните был достоверно снижен в течение всего времени исследования, а к 7-м суткам был практически в три раза ниже, чем в контроле.

Очевидно, что на фоне острой хирургической патологии уровень общих липидов в крови изменяется в зависимости от тяжести состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде. Отмечено, что у больных со среднетяжелым и тяжелым течением раннего послеоперационного периода к концу 1-й недели исследования повышалось содержание общих липидов в крови по сравнению с таковым в предыдущие сроки исследования, что клинически сопровождалось некоторой положительной динамикой: нормализовались показатели гемодинамики, водно-электролитного баланса (стабилизация ЧСС, показатели центрального венозного давления достигали субнормальных или нормальных значений, уменьшалась сухость кожных покровов и языка, больные не жаловались на выраженную жажду).

Чем значительнее были расстройства гомеостаза в исследуемых группах, тем ниже содержание общих липидов в плазме. Высокая потребность организма в энергетическом субстрате и включении в обмен веществ одновременно всех звеньев компенсации в условиях «стрессового голодания», по-видимому, вызывает активное потребление липидов для получения энергетического субстрата.

ХС входит в состав как ЛПВП, так и ЛПНП, выполняет структурную функцию – вместе с фосфолипидами и протеинами формирует биомембраны клеток, за исключением мембран митохондрий [1]. Полагают, что кроме обеспечения краткосрочной адаптации в стрессовых ситуациях ХС выполняет роль антиоксиданта. Согласно существующим данным, ЛПВП также являются фракцией, обеспечивающей антиоксидантный эффект [1, 4]. Учитывая влияние симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем на липидный обмен, по-видимому, в условиях стресса, с одной стороны, выделяемый адреналин активирует липолиз, с другой – резко возросшая потребность организма в глюкокортикоидах способствует активному потреблению ХС на синтетические процессы. По всей видимости, из-за этого, а также вследствие проводимой инфузионной терапии (вероятность гемодилюции) произошло снижение концентрации ХС в крови больных.

По нашим наблюдениям, значительное уменьшение уровня ЛПВП в крови отмечалось лишь у пациентов с крайне тяжелым течением раннего послеоперационного периода после перитонита. В остальных группах этот показатель колебался в допустимых пределах. Такой дисбаланс у крайне тяжелых больных может быть результатом антиоксидантного эффекта ЛПВП. Вероятно, в условиях стресса, каким являются для организма перитонит, операция, интраоперационная кровопотеря и послеоперационный период, выброса большого количества медиаторов воспаления из области раны, явлений бактериальной транслокации, всасывания эндотоксинов на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции интенсивное потребление ХС и, следовательно, ЛПВП на борьбу с ПОЛ определяет низкие показатели их в крови в течение раннего послеоперационного периода. Повышение их содержания к концу послеоперационного периода у пациентов с благоприятным течением последнего отражает формирующуюся тенденцию к нормализации гомеостаза на фоне проводимой терапии. У больных с неблагоприятным течением раннего послеоперационного периода значения этих показателей продолжали оставаться значительно ниже контрольных, отражая, таким образом, тяжесть состояния пациентов. Нельзя исключить, что снижение общего пула ХС приводит к снижению в крови фракций ЛПВП и ЛПНП. В то же время проводимая инфузионная терапия могла оказать некоторое влияние на изучаемые показатели.

Полученные нами данные о снижении содержания ТГ в крови у пациентов исследуе-

мых групп отличаются от литературных данных, указывающих на повышение уровня названной фракции в критических состояниях. В данном случае не исключена вероятность гемодилюции на фоне проводимой инфузионной терапии, что могло повлиять на изучаемые показатели. Кроме того, состояние большинства пациентов было тяжелым, однако не критическим на момент обследования, поэтому и уровень ТГ мог оставаться в допустимых пределах или быть несколько ниже.

Таким образом, при среднетяжелом течении раннего послеоперационного периода после перитонита наиболее выраженные отклонения в показателях липидограмм приходятся на 3-и сутки, а с 5-х суток появляется тенденция к восстановлению изучаемых показателей, хотя и на 7-е сутки исследования они остаются ниже контрольных.

При тяжелом течении раннего послеоперационного периода нарушение липидного обмена проявляется наиболее низкими значениями изучаемых показателей на 5-е сутки, на 7-е сутки происходит некоторое их восстановление, хотя при этом их уровень остается значительно ниже контрольного и характерного для предыдущей группы.

Особенностью группы с крайне тяжелым течением раннего послеоперационного периода явилось то, что абсолютные значения некоторых показателей (общих липидов, β -ЛП) были выше, чем в группе с тяжелым течением раннего послеоперационного периода. Однако в целом динамика процесса отрицательная, что проявлялось продолжающимся снижением содержания в крови изучаемых веществ в течение всего исследования.

Подобные изменения, по-видимому, прежде всего отражают степень вовлечения липидного обмена в адаптационные процессы. Так, известно, что в условиях водного дисбаланса ХС уже в первые 6–8 часов вызывает конформацию структуры клеточных мембран как один из факторов краткосрочной адаптации, предотвращая, таким образом, потерю жидкости клеткой [1]. Результаты, полученные при среднетяжелом течении раннего послеоперационного периода, позволяют говорить о ранних и своевременных компенсаторно-приспособительных явлениях, что проявляется наиболее низкими показателями на 3-и сутки после операции и прогрессирующим восстановлением их на 5–7-е. При тяжелом течении послеоперационного периода происходит снижение выраженности и запаздывание компенсаторно-приспособительных реакций, и абсолютные значения изучаемых параметров меньше, чем в предыдущем случае, а минимальные показатели соответствуют достигнутым на 5-е су-

тки. При крайне тяжелом течении послеоперационного периода, по всей видимости, расстройство регуляции обменных процессов столь выражено, что, несмотря на активный липолиз, организм не способен своевременно метаболизировать имеющиеся субстраты, что проявляется более высокими абсолютными значениями некоторых показателей (общих липидов, β -ЛП) в первые дни после операции по сравнению с показателями предыдущей группы. Компенсаторно-приспособительные явления выражены слабо. Это отражается в прогрессирующем снижении изучаемых показателей, минимум которых наблюдается на 7-е сутки.

Целесообразно углубленное изучение обмена липидов в условиях различных схем инфузионной терапии, энтерального и парентерального питания в различные сроки после операции с целью выявления возникающих расстройств и возможных путей коррекции метаболизма в ранний и отдаленный период после оперативного вмешательства не только по поводу перитонита, но и других видов ургентной хирургической патологии.

Литература

1. Курашвили Л.В., Васильков В.Г. Липидный обмен при неотложных состояниях. Пенза, 2003. 198 с.
2. Когтева Г.С., Безуглов В.В. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы. Биохимия 1998; 63, 1: 6–16.
3. Куликов В.И., Музя Г.И. Биологическая роль клеточных метаболитов – структурных аналогов фактора активации тромбоцитов. Биохимия 1996; 61, 3: 387–403.
4. Савельев В.С., Лубянский В.Г., Петухов В.А. и др. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии. Анналы хирургии 2005; 6: 46–54.
5. Талалаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь А.В. и др. Атерогенная модификация липопротеидов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса. Журн. АМН Украины 1997; 3, 3: 463–471.
6. Осочук С.С., Коневалова Н.Ю. Динамика изменений показателей липидтранспортной системы крови в первые сутки экспериментального перитонита у крыс. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004; 138, 1: 508–510.
7. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Горбов Л.В., Помещик Ю.В. Состояние водно-электролитного, липидного, белкового обмена и состояния плазматических мембран клеток при экспериментальном желчном перитоните. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005; 139, 1: 25–27.
8. Мороз В.В., Молчанов Л.В., Щербаков Л.Н. и др. Показатели липидного обмена у больных в критических состояниях. Анестезиол. и реаниматол. 2001; 6: 4–6.
9. Лупальцов В.И., Клименко Н.А., Селезнев М.А., Татарко С.В. Роль перекисного окисления липидов в развитии морфофункциональных нарушений со стороны органов пищеварения в раннем послеоперационном периоде (экспериментальное исследование). Эксперим. и клин. медицина 2004; 3: 293–295.
10. Федоров В.Д. Изменения обмена липидов у больных перитонитом. Хирургия 1973; 10: 131–135.
11. Щербакова Л.Н., Яковлева И.И., Молчанова Л.В. Особенности липидного обмена и динамики активности трансминазы плазмы крови больных сепсисом. Анестезиол. и реаниматол. 2004; 6: 13–15.
12. Dunham C.M., Fealk M.H., Sever W.E. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection. Crit. Care 2003; 7: 145–153.
13. Marik P.E. Dyslipidemia in the critically ill. Crit. Care Clin. 2006; 22, 1: 151–159.
14. Gordon B.R., Parker T.S., Levine D.M., Saal S.D. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. Crit. Care Med. 2001; 29, 8: 1563–68.
15. Gordon B.R., Parker T.S., Levine D.M., Saal S.D. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. Crit. Care Med. 1996; 24, 4: 584–589.

Выводы

1. У пациентов, оперированных по поводу перитонита, нарушен липидный обмен: снижено содержание общих липидов, холестерина, β -липопротеидов, ЛПНП, в меньшей степени – триглицеридов и ЛПВП в крови. Степень выраженности расстройств взаимосвязана с тяжестью состояния больных в послеоперационный период.

2. При благоприятном течении раннего послеоперационного периода в динамике (к 5–7-м суткам после операции) наблюдается тенденция к восстановлению концентраций в крови общих липидов, холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, ЛПВП. Неблагоприятное течение раннего послеоперационного периода сопровождается дальнейшим прогрессирующим снижением концентраций указанных липидов и особенно уровня холестерина, что позволяет рассматривать последний как прогностический критерий течения патологического процесса. Вероятно, снижение уровня β -липопротеидов в крови обусловлено уменьшением концентрации холестерина в целом.

СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ ПЕРИТОНІТІ*А.А. Хижняк, О.Ю. Гай*

Виконано аналіз ліпідогам хворих, що оперовані за ургентними показаннями з приводу перитоніту, з різним ступенем тяжкості перебігу раннього післяопераційного періоду в умовах стресового голодування. Встановлено, що ступінь тяжкості стану пацієнтів взаємопов'язана з глибиною порушень ліпідного обміну, які проявляються зниженням вмісту загальних ліпідів, холестерину, β -ліпопротеїдів у крові хворих. Зменшення вмісту ліпопротеїдів високої густини, мабуть, визначається рівнем ендотоксикозу. Концентрація тригліцеридів також зменшується, для пояснення чого потрібне поглиблене вивчення та виявлення можливих причин подібних змін.

Ключові слова: ліпідний обмін, перитоніт, стресове голодування.

LIPID METABOLISM STATE IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN CASE OF THE PERITONITIS*А.А. Khizhniak, Ye.Yu. Gai*

The lipidogram at patients with the different severity of the early postoperative period and with the stressful starvation are analyzed. All the patients have been operated urgently because of the peritonitis. It is established that the severity of the pathology is directly interrelated with the character of the lipid metabolism disturbances, which manifests with the decreased total lipids level, cholesterol and β -lipoproteins levels. The endogenous toxemia intensity, probably, defines the decreasing of the high-density lipoproteins content in the blood. The triglycerides blood concentration decreases also, that needs the profound study of the issue to interpret the obtained results.

Key words: lipid metabolism, peritonitis, stressful starvation.

Поступила 09.08.07

ВПЛИВ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

О.О. Павлов

Харківський державний медичний університет

Вивчали вплив різних схем загального знеболювання на показники системної гемодинаміки у пацієнтів з гострою шлунково-кишковою кровотечею. Доведено позитивний вплив на дані показники схеми загального знеболювання комбінацією пропофол + фентаніл.

Ключові слова: гостра крововтрата, системна гемодинаміка, загальне знеболювання.

Усі порушення, що виникають при гострій крововтраті, обумовлені гострою зміною (зменшенням) обсягу рідини в судинному руслі і складу крові (розвитком гострої анемії) [1]. Механізми компенсації, які при цьому запускаються, можуть переростати в патологічні реакції, що призводять до тканинної та органної дисфункції [2]. Під час операції задача анестезії та інтенсивної терапії полягає в зниженні реакції організму на операційну травму, корекції функціональних розладів, викликаних оперативним втручанням, і полегшенні роботи хірурга [3], у післяопераційний період – в корекції виниклих функціональних розладів, зниженні реакцій організму на післяопераційний стрес, керуванні функціями організму в нових умовах [4].

Метою даного дослідження було визначення впливу різних методів загального знеболювання на показники системної гемодинаміки.

Матеріал і методи. Обстежено 120 хворих (90 чоловіків і 30 жінок) з гострою шлунково-кишковою кровотечею з об'ємом крововтрати не менш 30 % і не більш 50 % ОЦК, середній вік яких склав $(48,9 \pm 5,1)$ років. Усім пацієнтам було виконано оперативне лікування з приводу кровотечі виразкового генезу в строки не менш ніж 60–120 хв після маніфестації кровотечі. Лікування виконано в об'ємі висічення виразкового дефекту, селективної проксимальної ваготомії та дилатації. Пацієнти були рандомізовані за статтю, віком, характером трудової діяльності, тяжкістю та причиною гострої кровотечі, ступенем гіпоксії (III–IV) та за використаною методикою анестезії та інтенсивної терапії. З метою рандомізації пацієнтам в інтра- та післяопераційному періоді застосовували уніфіковану програму інфузійно-трансфузійної терапії крововтрати по П.Г. Брюсову [5] та проводили однотипну штучну вентиляцію

легень у стандартному режимі (L. Brochard, 1994) [6].

Дослідження проводили в трьох основних групах по 40 пацієнтів у кожній: I – з переважним використанням кетаміну (1–3 мг/кг); II – наркоз комбінацією пропофол $[(4,28 \pm 0,24)$ мг/кг·год] + фентаніл $[(0,0030 \pm 0,0006)$ мг/кг·год]; III – комбінацією субнаркоотична доза тіопенталу Na (1–2 мг/кг) [7] + оксибутират (100 мг/кг) + фентаніл (10 мкг/кг). Кожну групу було розподілено на чотири підгрупи по 10 чоловік у кожній: контрольну, де загальне знеболювання було проведено відповідно до певної основної групи – «к», та три підгрупи, де загальне знеболювання було проведено відповідно до певної основної групи та доповнено використанням: 1) нейропротектора Тіоцетам (внутрішньовенне крапельне введення по 20 мл препарату, розчиненого у 100 мл фізіологічного розчину, один раз на добу) – «т»; 2) раннього ентерального харчування (сумішшю «Нутрілон» з швидкістю 50 мл/год протягом трьох діб) – «е», 3) розробленої стратегії анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії – «с». Дослідження виконували на початку оперативного лікування гострої кровотечі високого операційного ризику, на травматичному етапі і наприкінці нього, на 3, 5, 10, 30-ту добу після оперативного лікування. Динаміку показників гомеостазу визначали за стандартними методиками, показники гомеостазу – за загальними методиками. Розраховували наступні показники.

Ударний об'єм (УО, мл/кг)

$$УО = P \cdot L_2 / Z_2 \cdot A_d \cdot T_i,$$

де P – опір крові (165 Ом/см); L – проміжок між потенціальними електродами (1,6 см); Z – базовий імпеданс, що визначається за шкалою реографа; A_d – амплітуда диференціальної реограми, Ом/см; T_i – період вигнання, що визначається за кривою інтегральної або диференціальної реограми, с.

Серцевий індекс (СІ, 3,0–3,5 л/(хв·м²)
 $CI = YO \cdot ЧСС$,
 де ЧСС – частота серцевих скорочень, хв.
 Загальний периферійний опір судин
 (ЗПОС, 900–1300 дин/(с·см⁻⁵)
 $ЗПОС = P \cdot 1333 \cdot 60 / CI$,
 де P – середній артеріальний тиск, мм рт. ст.
 Хвилинний об'єм серця (ХОС, 3,5–
 5,5 мл/хв)
 $ХОС = YO \cdot ЧСС$.

Для обробки отриманих результатів використали нестационарний нейромережвий аналіз головних компонент, в основі якого лежить алгоритм навчання нейронної мережі Т. Сенгера, що забезпечує компроміс між фільтруючими та слідкуючими властивостями процедур обчислення головних компонент нестационарних масивів даних [8].

Результати та їх обговорення. Як свідчать дані, наведені в табл. 1, 2, початковий етап гострої кровотечі супроводжується зниженням значень ХОС, СІ та УО в усіх групах

дослідження. Але протягом наступного етапу дослідження відмічено значні розбіжності в показниках між різними групами пацієнтів. У травматичний етап оперативного лікування у пацієнтів з мононаркозом кетаміном зазначені показники мали наступні зміни.

Відмічена негативна тенденція до зниження величин ХОС на 11,6 % [(3,8±1,5) л/хв], p<0,01; СІ на 7,2 % [(2,32±0,6) л/(хв·м²)], p<0,01; УО на 5,7 % [(59,4±26,0) мл], p<0,5. У пацієнтів з наркозом комбінацією пропофол + фентаніл на даному етапі операції відмічено позитивну тенденцію до зростання показника ХОС на 7,3 % [(4,4±0,6) л/хв], p<0,5; СІ на 5,5 % [(2,85±0,4) л/(хв·м²)], p<0,05; УО на 0,2 % [(68,2±1,8) мл], p<0,05, відносно попереднього етапу дослідження. У пацієнтів з наркозом комбінацією ТiNa + ГОМК + фентаніл відмічено негативну тенденцію до зниження показника ХОС – зниження на 11,1 % [(3,2±1,1) л/хв], p<0,05; СІ на 13,2 % [(2,17±0,8) л/(хв·м²)], p<0,5;

Таблиця 1. Динаміка рівня хвилинного об'єму серця в досліджуваних групах на різних етапах, (M±m) л/хв

Група	Початковий період	Травматичний період операції	Кінець операції	3-тя доба	5-та доба	10-та доба	30-та доба
Ік	4,8±1,2	3,4±1,2	3,1±1,9 [#]	4,9±0,3 [^]	5,4±1,0	5,4±1,0	5,4±1,0
Іт	4,6±0,3	3,1±1,4	2,8±2,2 [*]	4,7±0,3	4,9±0,3 [*]	5,0±1,1	5,7±1,2
Іе	3,7±1,1	2,8±1,9	2,5±0,9 [#]	4,7±0,3	5,3±1,1	6,0±0,8 [*]	6,0±0,8 [#]
Пк	4,5±1,1	4,76±0,90	4,9±0,3 [#]	4,6±0,4	5,9±1,2	5,9±1,2 [^]	5,9±1,2
Пт	3,9±0,8	4,8±0,2	4,9±0,2	5,9±0,1 [*]	5,9±0,1	5,9±0,1	5,9±0,1 [#]
Пе	3,8±0,7	4,2±1,1	4,9±0,3 [*]	6,2±0,1	6,2±0,1	6,2±0,1	6,2±0,1 [#]
Пк	2,7±0,5	2,8±1,4	3,0±1,1 [#]	4,8±0,2	5,5±0,7 [^]	5,5±0,7	5,5±0,7
Пт	4,1±1,0	3,78±1,40	4,5±0,5 [*]	5,3±0,2	5,3±0,2	5,3±0,2	5,3±0,2 [*]
Пе	3,9±0,5 [*]	3,7±0,8	4,7±0,3 [#]	4,7±0,2	4,7±0,2	4,7±0,2 [#]	4,7±0,2

Примітка. * p<0,05 відносно групи І; # відносно групи ІІ; ^ відносно групи ІІІ.

Таблиця 2. Динаміка рівнів серцевого індексу (СІ) та ударного об'єму (УО) в групах порівняння на різних етапах (M±m)

Група	Початковий період	Травматичний етап операції	Кінець операції	3-тя доба	5-та доба	10-та доба	30-та доба
<i>СІ, л/(хв·м²)</i>							
Ік	2,5±0,4	2,32±0,60	2,09±0,40	3,1±1,1	3,64±1,20	3,01±1,00	3,33±0,20
Пк	2,7±0,5	2,85±0,40 [*]	2,93±0,90	5,9±1,5 ^{*#}	6,1±1,5 ^{*#}	6,1±1,5 ^{*#}	6,1±1,5 ^{*#}
Пк	2,5±1,2	2,17±0,80	2,62±0,90	2,9±1,3	3,45±1,20	3,45±1,20	3,45±1,20
<i>УО, мл</i>							
Ік	63±15	59,4±26,0	57,5±3,5	70,7±9,3	84,8±12,2	69,5±12,5	74±23
Пк	68±31	68,2±1,8	70±32 ^{*#}	73±9	73±9 [#]	73±9 [*]	73±9
Пк	66±10	62±7	65±21	68,5±6,3	74,7±2,6	74,7±2,6	74,7±2,6

Примітка. p<0,05; * відносно групи І; # відносно групи ІІІ.

УО на 6 % [(62,0±7,0) мл], $p < 0,1$, порівняно з попереднім етапом дослідження.

Така тенденція зберігається і в наступні етапи дослідження. Лише на 3-тю добу в групах пацієнтів з мононаркозом кетаміном (I) та наркозом комбінацією TiNa + ГОМК + фентаніл (III) відмічається позитивна динаміка цих показників, у той час як в групі пацієнтів з наркозом комбінацією пропофол + фентаніл (III) значення показників приходять у норму.

Впродовж трьох діб після оперативного лікування показники системної гемодинаміки в досліджуваних групах зберігаються. По їх закінченні відмічається позитивна тенденція в групах пацієнтів з переважним ви-

користанням кетаміну і наркозом комбінацією субнаркоотичної дози тіопентал Na + оксидутират + фентаніл до зростання показників системної гемодинаміки, у той час як у групі пацієнтів з наркозом комбінацією пропофол + фентаніл значення показників приходять у норму.

Висновки

1. Гостра крововтрата характеризується пригніченням показників системної гемодинаміки.

2. На динаміку показників системної гемодинаміки впливає схема загального знеболювання, найбільшою мірою на основі комбінації пропофол + фентаніл.

Література

1. Альес В.Ф. Патологические механизмы нарушения доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии. Вестн. интенс. терапии 2002; 4: 45–49.
2. Shoemaker W.C. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. Critical Care Medicine 2002; 21: 977–990.
3. Черний В.И., Новикова Р.И. Алгоритмы для врача-анестезиолога при критических состояниях в анестезиологии и интенсивной терапии. Донецк, 2000. 345 с.
4. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 2003. 560 с.
5. Брюсов П.Г., Данильченко В.В., Калеко С.П. Актуальные вопросы трансфузиологического обеспечения пострадавших в экстремальных условиях. Трансфузионная медицина. Мед. технологии. Спец. выпуск 1995; 5: 8–10.
6. Brochard L. Pressure limited ventilation. Respir. Care 1996; 41 (5): 447–451.
7. Шерман Д.М. Механизм развития шока как чрезвычайная функциональная система. Общие и частные вопросы патогенеза травматического шока. Эксперим. и клин. аспекты. Л.: Медицина, 1981. 349 с.
8. Shmitt M., Teochorescu H.N. Computation intelligence processing in medical diagnosis. N.Y.: Springer, 2002. 456 p.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

А.А. Павлов

Изучали влияние различных схем общего обезболивания на показатели системной гемодинамики у пациентов с острым желудочно-кишечным кровотечением. Показано позитивное влияние на данные показатели схемы общего обезболивания комбинацией пропофол + фентанил.

Ключевые слова: острая кровопотеря, системная гемодинамика, общее обезболивание.

DYNAMICS OF PARAMETERS SYSTEM HAEMODYNAMIC AT PATIENTS WITH ACUTE GASTRO-INTESTINAL HEMORRHAGE

A.A. Pavlov

In research the influence of the various circuits general analgesia on parameters system haemodynamic at the patients with acute gastro-intestinal hemorrhage is studied. The positive influence on the given parameters of the circuit general analgesia by a combination propofol + fentanyl is shown.

Key words: acute hemorrhage, system haemodynamic, general analgesia.

Поступила 05.06.07

ОНКОЛОГІЯ

КОРРЕКЦІЯ ПРОЯВЛЕНІЙ МЕТАБОЛІЧЕСКИХ
И КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ІІБ–ІІІБ СТАДИЙ
ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
С ТАКСОТЕРОМ*С.Н. Пушкарь**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

У больных раком грудной железы ІІБ–ІІІБ стадий изучена возможность коррекции эндогенной интоксикации с помощью комплекса природных препаратов с детоксикационной и антиоксидантной направленностью. Используются биологически активный препарат БИПОЛАН (из мяса черноморских мидий) и фитопрепарат КАРИНАТ (из чеснока) для восстановления метаболических процессов у онкологических больных в процессе химиолучевой терапии с таксотером. Использование лечебного комплекса в качестве сопроводительной терапии при химиолучевом лечении позволяет купировать проявления эндогенной интоксикации и провести радикальный курс химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением.

Ключевые слова: рак грудной железы, химиолучевая терапия, таксотер, эндогенная интоксикация, сопроводительная терапия.

Комбинированное лечение больных с местно-распространенным раком грудной железы (РГЖ) ІІБ–ІІІБ стадий ($T_2N_0M_0$ – $T_3N_0M_0$ – $T_4N_{1-3}M_0$ – $T_{1-4}N_3M_0$) остается актуальной проблемой, так как число больных с запущенными стадиями не уменьшается [1]. Комбинированное лечение таких больных с использованием лучевой терапии (ЛТ) в неoadъювантном режиме в сочетании с химиопрепаратами дает возможность улучшить противоопухолевый эффект и создать условия для дальнейшего радикального хирургического лечения. В результате увеличивается продолжительность и качество жизни данной категории женщин, как правило, находящихся в трудоспособном возрасте. Но как радикальные курсы ЛТ, так и лечение химиопрепаратами осложняются так называемым лучевым и химиотоксикозом. Эндогенная интоксикация, вызванная опухолевым токсикозом, в сочетании с токсикозом, обусловленным антибластомной терапией, характеризуется неспецифическим набором токсических метаболитов. Последний создает условия для развития в организме процессов пероксидации с накоплением многочисленных агрессивных окисных агентов, которые негативно влияют на иммунную систему, кроветворение, метаболизм белков, углеводов и др. [2, 3].

Изучение метаболических сдвигов, будь они следствиями «метаболического полома» или «метаболической компенсации», крайне важно, так как правильная оценка их роли, закономерностей развития имеет большое значение для определения патогенетических подходов к выбору терапевтических мероприятий, сопровождающих весь курс антибластомного лечения. В связи с этим в комплексе медикаментозных средств, сопровождающих ЛТ или химиолучевую терапию (ХЛТ), целесообразно использовать препараты, способные снижать метаболическую интоксикацию и в определенной степени выполнять заместительную функцию.

Для лечения запущенных, местно-распространенных неоперабельных форм РГЖ ІІБ–ІІІБ стадий применяли ХЛТ с таксотером в неoadъювантном режиме [4, 5]. У больных с неоперабельными формами РГЖ после курса ЛТ с таксотером нами были установлены основные параметры эндогенной интоксикации [6]. Подход к лечению и предупреждению нарушений обменных процессов на основе оценки метаболических функций представляется патогенетически оправданным и перспективным.

Целью настоящей работы было изучение влияния комплекса биологически активных

веществ (БАВ) природного происхождения (БИПОЛАН и КАРИНАТ) на купирование метаболических и клинических проявлений эндогенной интоксикации у больных с местно-распространенным РГЖ IIБ–IIIБ стадий при ХЛТ с таксотером.

Материал и методы. У 34 больных с местно-распространенным РГЖ IIБ–IIIБ стадий с морфологической верификацией диагноза определяли степень эндогенной интоксикации при поступлении – исходные данные, после курса ХЛТ с таксотером и после курса ХЛТ с таксотером и сопроводительной терапией. Консервативную неоадъювантную терапию с лучевым компонентом больные РГЖ получали в двух режимах: 1-я группа (15 больных) – ХЛТ по радикальной программе (с.о.д. 60,0 Гр) с классическим фракционированием (2,0 Гр x 5 фракций в неделю) в сочетании с толерантными дозами таксотера; 2-я группа (19 больных) – неоадъювантная ХЛТ с таксотером в приведенном выше режиме и в сочетании с сопроводительной терапией.

Облучение проводили на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-М» (Россия). На протяжении всего курса неоадъювантной ХЛТ 1 раз в неделю за 24 часа до облучения внутривенно вводили таксотер (разовая доза 20 мг на 400,0 мл физиологического раствора капельно). В качестве премедикации использовали дексаметазон 2 раза в день перорально в дозе 8 мг (16 мг в сутки) в течение трех дней. В качестве препаратов сопроводительной терапии использовали БАВ природного происхождения, способные регулировать метаболические процессы, – БИПОЛАН и КАРИНАТ.

БИПОЛАН – антиоксидант прямого действия, изготавливается из мяса экологически чистых черноморских мидий. В его состав входят относящиеся к антиоксидантам витамины С, А, Е, бета-каротин, микроэлементы селен и кальций. БИПОЛАН содержит протеиновые комплексы, гликолипopeпиды, 22 аминокислоты, в том числе незаменимые, полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, ди- и моносахара [7]. Разрешение к употреблению БИПОЛАНА утверждено приказом МЗ Украины [8]. КАРИНАТ содержит экстракт чеснока, бета-каротин, витамин Е и витамин С [9], разрешен к применению МЗ России и МЗ Украины. Комплекс указанных препаратов оказывает протекторное и заместительное действие на про- и антиоксидантную систему организма, уменьшая перекисное окисление липидов; детоксицирующий эффект, предотвращая разрушение и некроз печеночных клеток, а также обладает выраженным мембранопр-

текторным действием. Указанные свойства дают основание использовать комплекс названных препаратов в составе сопроводительной терапии для онкологических больных на этапе ХЛТ. Способ применения и рекомендованная суточная доза на период проведения курса лечения: БИПОЛАН – 0,2 мг на 1 кг массы тела (1 десертная ложка 12–14 г) 1 раз в день перед едой; КАРИНАТ – по 1 капсуле 2 раза в день во время еды.

Для оценки степени эндогенной интоксикации использовали клинические признаки (гематологические и негематологические), а также показатели нарушений метаболизма. Учитывали субъективные и объективные признаки – слабость, снижение работоспособности, нарушение сна, повышенную утомляемость, тошноту, рвоту, дерматологические проявления. Из гематологических показателей оценивали количественное содержание гемоглобина, лейкоцитов периферической крови. Степень токсичности по негематологическим и гематологическим показателям оценивали по шкале ВОЗ. Степень токсичности сыворотки крови оценивали по показателям ПОЛ – ДЖ в эритроцитах (ДЖ_{эп}) [10], МДА в эритроцитах (МДА_{эп}) [11], по состоянию активности АО-ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) [12], каталазы [13], по уровню концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) [14] и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [15].

Выраженность эндогенной интоксикации по иммунометаболическим признакам оценивали по трехступенчатой классификации [16].

Результаты и их обсуждение. По показателям гематологической и негематологической токсичности у больных с запущенными формами РГЖ при первичном обследовании отсутствовали признаки эндотоксемии. После ХЛТ развивалась эндотоксемия I степени (табл. 1). Иммунобиохимические данные – содержание ЦИК и СМП – демонстрировали высокий исходный уровень, который после ХЛТ с таксотером существенно повышался в среднем на 15 и 38 % соответственно (табл. 2).

Показатели про- и антиоксидантной системы свидетельствуют о ее чрезвычайном напряжении, которое выражалось ростом перекисных процессов при начальных формах РГЖ и их угнетением при запущенных формах РГЖ на фоне истощения антиоксидантных ферментов [6].

Приведенные данные свидетельствуют о наличии и усилении в процессе ХЛТ эндогенной интоксикации у больных РГЖ. Сопроводительную терапию с использованием БИПОЛАНА и КАРИНАТА проводили параллельно с курсом ХЛТ с таксотером.

Таблиця 1. Гематологічні, негематологічні та дерматологічні показателі, периферическа нейротоксія у больних РГЖ ІІБ–ІІІБ стадій после ХЛТ с таксотером и ХЛТ с таксотером и сопроводительной терапией

Показатель	Исходный показатель	Значения после курса при степени токсичности					
		ХЛТ с таксотером			ХЛТ с таксотером + сопроводит. терапия		
		0	I	II	0	I	II
<i>Гематологические показатели</i>							
Нв							
г/100 мл	10,5–12,7	11,2	10,5	–	11,0	10,2	–
% случаев		91	9		96	4	
Лейкоциты					–		
10 ⁹ /л	4,0–5,5	–	3,0–3,3	2,5–3,0	–	4,1–4,5	3,7–3,9
% случаев			79	21		92	8
Гранулоциты		–			–		
10 ⁹ /л	2,5–3,0		1,6	1,3		2,4	1,9
% случаев			76	24		95	5
Кровотечения, % случаев	Нет	Нет	Нет, петехии 87	–	Нет	Нет, петехии 80	–
<i>Негематологические показатели, % случаев</i>							
Тошнота	Нет	Нет	Да (83)	–	Нет	Да (78)	–
Рвота	Нет	–	Да (7)	–	–	Да (1)	–
Аллопеция	Нет	Нет	Нет		Нет	Нет	–
<i>Периферическая нейротоксия, % случаев</i>							
Повышенная утомляемость	Да (75)	–	–	Да (15)	–	–	Да (10)
Слабость	Нет	–	–	Да (20)	–	–	Да (10)
Парестезии	Нет	–	Да (90)	–	–	Да (65)	
<i>Дерматологические показатели, % случаев</i>							
Эритема бессимптомная	Нет	Нет	Да (56)	–	Нет	Да (69)	–
Эритема зудящая	Нет	Нет		Да (30)	Нет	–	Да (15)
Влажный дерматит	Нет	Нет		Да (14)	–	–	Да (9)

У больных, получавших сопроводительную терапию, уменьшалась частота субъективных симптомов (повышенная утомляемость, парестезии и др.). К исходу ХЛТ с сопроводительной терапией по показателям лейкоцитов и гранулоцитов практически отсутствовали больные со II степенью интоксикации, которая составляла 8 % против 21 % больных, не получавших указанных препаратов. Из дерматологических показателей при применении ВИПОЛАНА и КАРИНАТА превалировали случаи бессимптомной эритемы, а количество наблюдений с зудящей и влажной эритемой снизилось на половину.

К концу курса ХЛТ с сопроводительной терапией содержание СМП снизилось на

35 % по сравнению с 1-й группой и практически соответствовало донорским показателям ($p < 0,05$). Уровень ЦИК после курса ХЛТ превышал показатели доноров на 133,3 %. Предложенный лечебный комплекс способствовал снижению концентрации ЦИК до уровня исходных значений.

Исходные показатели ПОЛ у онкологических больных с запущенными формами ракового процесса характеризовались снижением активности ПОЛ из-за глубоких метаболических нарушений, происходящих в организме при развитии опухоли [17]. У 75 % больных из группы без сопроводительной терапии (преимущественно IIIA–IIIB стадий) наблюдалось существенное снижение ДК и

Таблица 2. Динамика иммунобиохимических показателей ПОЛ и АО-системы у больных РГЖ IIB–IIIB стадий после ХЛТ с таксотером и ХЛТ с таксотером и сопроводительной терапией

Показатель	Контроль (здоровые доноры) (n=25)	Исходный показатель (n=34)	После ХЛТ с таксотером (1-я группа) (n=15)	После ХЛТ с таксотером и сопроводит. терапией (2-я группа) (n=19)
<i>Иммунобиохимические показатели</i>				
СМП				
у. е.	0,240±0,001	0,327±0,004*	0,354±0,005*	0,268±0,001
% по отношению к норме	100	136,0	147 [#]	112 ^{#@}
ЦИК				
ед. оптич. пл.	80,8±4,1	136,0±6,4*	188,5±11,9* [#]	132,8±14,4* [@]
% по отношению к норме	100	168,3	233,3	164,1
<i>Показатели ПОЛ и АО-системы</i>				
ДК _{эп}				
ммоль/л	5,41±0,23	3,32±0,31*	2,98±0,39*	4,79±0,28 ^{#@}
% по отношению к норме	100	61,4	55,0	88,5
МДА _{эп}				
мкмоль/л	10,30±0,44	8,65±0,12*	8,21±0,35*	9,21±0,19 ^{#@}
% по отношению к норме	100	83,9	79,7	89,4
СОД				
у. е.	4,20±0,17	3,46±0,35*	3,01±0,44*	3,42±0,05*
% по отношению к норме	100	82,3	71,6	81,4
Каталаза				
у. е.	3,25±0,09	2,25±0,06*	2,14±0,06*	3,28±0,11 ^{#@}
% по отношению к норме	100	69,2	65,8	100,9

Примечание. p<0,05; * достоверно по отношению к донорскому контролю; [#] по отношению к исходному уровню; [@] по отношению к группе без сопроводительной терапии.

МДА на 40 и 25 % соответственно. Угнетение процессов пероксидации увеличивалось после добавочных агрессивных факторов воздействия на организм – ионизирующей радиации и достаточно токсического препарата – таксотера – со снижением содержания ДК до 55,0 % и МДА до 79,7 % от уровня нормы. Угнетение более чем на половину образования моногидроперекисей – молекул ДК – свидетельствует о практически полном использовании резервов полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах. При этом наблюдалось существенное снижение АО-ферментов – СОД и каталазы (на 30 и 35 % соответственно), табл. 2.

Такое состояние липопероксидации со снижением концентрации молекулярных дериватов ПОЛ описано в литературе как Ребаут-эффект, который свидетельствует об

активном росте злокачественной опухоли, распаде клеточных структур и высоком уровне эндогенной интоксикации. Применение комплекса препаратов природного происхождения с антиоксидантной направленностью предполагает нормализацию течения процессов ПОЛ и ряда биохимических процессов [18]. Сопроводительная терапия с использованием БАВ – БИПОЛАНА и КАРИНАТА – на протяжении курса ХЛТ с таксотером в неoadъювантном режиме способствовало заметному восстановлению процессов ПОЛ, о чем свидетельствовала ликвидация дисбаланса в соотношении первичных и вторичных продуктов пероксидации (ДК и МДА). Так, повышение уровня ДК_{эп} более чем на 33,0 % и МДА_{эп} на 10 % можно рассматривать как признак оживления и нормализации физиологически важного процесса ПОЛ при экзо-

генном пополнении АО-потенциала. Показатели активности каталазы к концу курса сопроводительной терапии восстанавливались до уровня донорских значений, а активность СОД имела выраженную тенденцию к восстановлению.

После ХЛТ с таксотером на фоне сопроводительной терапии наблюдалось восстановление содержания молекулярных дериватов ПОЛ, усиление состояния АО-защиты, что способствовало предупреждению усугубления указанных молекулярных сдвигов и мембранно-деструктивных нарушений. Положительная динамика про- и антиоксидантных показателей как маркеров токсемии свидетельствует о снижении уровня эндотоксемии под влиянием проводимого лечения.

Таким образом, применение сопроводительной терапии с использованием биологически активных препаратов БИПОЛАН и КАРИНАТ способствует уменьшению признаков гематологической и негематологической токсичности, снижению СМП и ЦИК, а также нормализации баланса про- и антиоксидантного статуса.

Литература

1. Бондар Г.В., Сєдаков І.Є., Шлопов В.Г. та ін. Внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія у хворих на рак молочної залози. Онкологія 2006; 8, 2: 116–120.
2. Метаболические основы острой ожоговой токсемии. Научн. тр. Под. ред. проф. Р.И. Лифшица; № 129. Омск, 1977. 159 с.
3. Bilynski B.T., Ciolko R.M. Problem of cancer toxics. Ist. Eur. Sem. Surg. Oncol. Acta Chirurgica Austriaca 1995; 113, 7: 17–23.
4. Сімонова Л.І., Мітрьєва Н.А., Пушкар С.М. та ін. Досвід застосування таксотеру як модифікувального засобу при променевої терапії місцевопоширеного раку грудної залози. УРЖ 2005; 3: 388–391.
5. Пат. 11662 UA, МПК А 61К31/49, А61N5/10. Спосіб хемопротеневої терапії поширених форм раку грудної залози з використанням таксанів. Н.А. Мітрьєва, С.М. Пушкар, В.М. Горбенко та ін. Опубл. 16.01.2006. Бюл. 2006, №1.
6. Пушкар С.Н. Воздействие химиолучевой терапии с таксотером на развитие эндогенной интоксикации у больных с местно-распространенным раком грудной железы ПБ–ПІВ стадії. Эксперим. и клин. медицина 2007; 3: 133–139.
7. Пат. 10463 UA МПК7 А231L1/333. Радіозахисний препарат із молюсків «Біполан». Г.Г. Губанова, Л.І. Сімонова, Л.П. Абрамова та ін. Опубл. 25.12.96. Бюл. 1996, № 4.
8. Приказ МОЗ України від 11.07.2006 № 457. Дозвіл до застосування БИПОЛАНА.
9. Пат. 2129874 РФ. Средство «Каринат» для профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. А.Н. Орехов. Опубл. 10.05.99. Бюл. 1999, № 13.
10. Львовская Е.И., Волчегорский И.А. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопр. мед. химии 1991; 2: 37–39.
11. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1997: 48–52.
12. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кварцетина. Лаб. дело 1990; 2: 88–91.
13. Корольюк М.Н., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
14. Глинский Г.В. Количественный анализ, некоторые биохимические характеристики и биологическая активность среднемолекулярных пептидов плазмы крови при злокачественном росте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1982. 22 с.
15. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. Лаб. дело 1981; 8: 443–445.
16. Фецич Т.Г. Детоксикаційна терапія в комплексному лікуванні онкологічних хворих. Львів: Вертикаль, 1998. 261 с.
17. Шанот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина, 1980. 334 с.

Выводы

1. У больных с запущенными формами местно-распространенного РГЖ ПБ–ПІВ стадий при первичном осмотре определяется нулевая степень эндогенной интоксикации по шкале ВОЗ и I–II степень по метаболическим показателям. После неoadъювантного курса химиолучевой терапии с таксотером практически у всех больных определяется II степень интоксикации, о чем свидетельствуют существенные сдвиги иммунобиохимических показателей.

2. Применение сопроводительной терапии в процессе химиолучевого лечения с таксотером в неoadъювантном режиме у больных с запущенными формами РГЖ способствует снижению проявлений эндогенной интоксикации и нормализации субъективных и лабораторных показателей.

3. Отсутствие роста эндогенной интоксикации при применении сопроводительной терапии позволяет в полном объеме провести радикальный курс химиолучевой терапии с таксотером, что создает предпосылки для перевода опухоли в операбельное состояние.

18. *Михаевич О.Д., Горожанская Э.Т.* Некоторые особенности перекисного окисления липидов в неизмененных и опухолевых тканях онкологических больных и возможности его коррекции. Эксперим. онкология 1994; 16, 4–6: 393–398.

**КОРЕКЦІЯ ПРОЯВІВ МЕТАБОЛІЧНИХ І КЛІНІЧНИХ ОЗНАК ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ
У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ІІБ–ІІІБ СТАДІЙ ПРИ НЕОАД'ЮВАНТНІЙ
ХІМІОПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ З ТАКСОТЕРОМ**

С.М. Пушкар

У хворих на рак грудної залози ІІБ–ІІІБ стадій вивчена можливість корекції ендогенної інтоксикації за допомогою комплексу природних препаратів детоксикаційної та антиоксидантної спрямованості. Використано біологічно активний препарат БІПОЛАН (з м'яса чорноморських мідій) та фітопрепарат КАРІНАТ (з часнику) для відновлення метаболічних процесів у онкологічних хворих під час проведення хіміопроменевої терапії з таксотером. Використання лікувального комплексу як супровідної терапії під час хіміопроменевого лікування дозволяє купірувати прояви ендогенної інтоксикації і провести радикальний курс хіміопроменевої терапії з наступним хірургічним лікуванням.

Ключові слова: рак грудної залози, хіміопроменева терапія, таксотер, ендогенна інтоксикація, супровідна терапія.

**CORRECTION OF METABOLIC AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF ENDOGENOUS INTOXICATION
IN PATIENTS WITH ІІB–ІІІB STAGES BREAST CANCER AT NEOADJUVANT CHEMO-
RADIOTHERAPY WITH TAXOTERE**

S.N. Pushkar

Were investigated the possibility of endogenous intoxication correction in patients with ІІb–ІІІb stages breast cancer using the complex of natural preparations with detoxification and antioxidant direction. Were used biologically active preparation BIPOLAN ((from meat of the Black Sea mussels) and phyto-preparation KARINAT (from garlic) for restoration of metabolic processes in cancer patients during course chemo-radiotherapy with Taxotere. Using of the healed complex as accompanying therapy during chemo-radiation treatment allows to remove endogenous intoxication manifestations and to carry out a radical course of chemo-radiotherapy with the following surgical treatment.

Key words: breast cancer, chemo-radiotherapy, Taxotere, endogenous intoxication, accompanying therapy.

Поступила 06.08.07

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПОСОБОВ ХИМИОМОДИФИКАЦИИ ПРИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

В.П. Старенький

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины», г. Харьков

Несмотря на высокую частоту выраженных гематологических, пульмонологических реакций, а также мукозитов, переносимость ускоренного режима облучения с химиомодификацией у больных немелкоклеточным раком легкого можно считать в целом приемлемой при условии своевременной и адекватной симптоматической терапии. По показателям непосредственных и отдаленных результатов, выбор схемы лечения немелкоклеточного рака легкого должен решаться в пользу ускоренного режима фракционирования дозы с модификацией таксотером, цисплатином и вепезидом.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ускоренный режим облучения, химиомодификация, таксотер, вепезид, цисплатин, переносимость лечения, непосредственные и отдаленные результаты.

Согласно данным литературы, начиная с 1994 г. снизился прирост заболеваемости раком легкого [1], и тем не менее эта патология по-прежнему занимает лидирующее положение, составляя 14,1 % в общей структуре онкозаболеваний в развитых странах [2].

Возможность хирургического удаления опухоли является определяющим условием успешного лечения больных раком легкого. Однако из-за значительной местной распространенности процесса или серьезной сопутствующей патологии оперативному вмешательству подвергаются не более 10–20 % от общего числа первичных больных немелкоклеточным раком легкого. При этом, несмотря на совершенствование хирургической техники, улучшение предоперационной функциональной диагностики, анестезиологического обеспечения, предоперационной интенсивной терапии, при чисто оперативном лечении пятилетняя выживаемость составляет не более 5 % [3, 4].

Одним из основных методов лечения больных с местно-распространенными формами немелкоклеточного рака легкого является лучевая терапия (ЛТ).

Начиная с 20-х гг. прошлого столетия при ЛТ рака легкого применяют традиционный режим фракционирования разовой дозы облучения (1,8–2,0 Гр) до суммарной (50–70 Гр), обеспечивающей достаточное хорошее восстановление нормальной соединительной ткани. Вместе с тем данные мировой статистики показывают, что пятилетний срок после стандартной дистанционной гамма-терапии переживают в среднем лишь 5–10 % больных немелкоклеточным раком легкого [1, 5, 6].

Пути повышения эффективности ЛТ – техническое усовершенствование радиотера-

певтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, оптимизация предлучевой топометрии с использованием компьютерной техники, а также разработка методик сочетанной химиолучевой терапии рака трахеи и бронхов как наиболее доступных в плане быстрого внедрения в практику. В настоящее время показания к проведению химиолучевой лечения значительно расширены, особенно у больных, ранее считавшихся инкурабельными.

Пространственно-временная оптимизация ЛТ в настоящее время представляется наиболее перспективным направлением повышения биологической эффективности повреждающего действия ионизирующего излучения. С учетом радиобиологических позиций, морфологической структуры, стадии опухолевого процесса, соматического состояния больного и его ответа на лечение разрабатываются альтернативные классическому облучению варианты нетрадиционного фракционирования разовой дозы облучения [6].

Применение в клинике ускоренных режимов фракционирования, по мнению большинства исследователей, позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения [7]. Применение мультифракционных схем ЛТ, как известно, способствует снижению повреждающего действия ионизирующего излучения на окружающие опухоль нормальные ткани. Однако при значительном увеличении дневной дозы в сочетании с химиомодификацией частота возникновения тяжелых лучевых осложнений повышается [8].

Целью исследования явилась сравнительная оценка результатов применения различных способов сочетания химиомодифи-

кации и ускоренного режима облучения при лечении немелкоклеточного рака легкого.

Материал и методы. В исследование включено 279 пациентов (все мужчины) с неоперабельным раком легкого IIIA и IIIB стадий, средний возраст которых составлял $(65,0 \pm 2,1)$ года. Из них 58 чел. облучали в режиме ускоренного фракционирования дозы по 1,8 Гр 2 раза в день с интервалом 6 ч между фракциями до суммарной очаговой дозы (с.о.д.) 76 Гр с еженедельным введением везепада по 100 мг (суммарно 300–400 мг) – 1-я группа. Больных 2-й группы (65 чел.) облучали аналогично, но с модификацией цисплатином, вводимым по 50 мг еженедельно (суммарно 150 мг). Больных 3-й группы (61 чел.) облучали по методике ускоренного фракционирования с модификацией таксотером, вводимым по 40 мг еженедельно до суммарной дозы 120 мг. Контрольную группу составили 40 пациентов, которым проводили ЛТ ускоренным методом (1,8 Гр+1,8 Гр) без какой-либо модификации, и 55 пациентов, проходивших ЛТ традиционным фракционированием по 2 Гр x 5 раз в неделю до с.о.д. 60–70 Гр.

Результаты и их обсуждение. Больные сравниваемых групп были сопоставимы по стадии процесса и гистологическому варианту опухоли. Так, у 163 (58,4 %) пациентов опухоль была представлена плоскоклеточным раком, у 116 (41,6 %) – аденокарциномой различной степени дифференцировки. У 170 (64,1 %) пациентов опухоль в легком была отнесена к IIIA стадии ($T_{1-2}N_2 - 82$, $T_3N_1 - 88$ пациентов), у 106 пациентов – к IIIB стадии (все с T_4N_{1-2}).

Основной причиной отказа в оперативном лечении была выраженная сопутствующая патология или значительная местная распространенность опухолевого процесса.

ЛТ проводили после тщательной топометрической и дозиметрической подготовки с использованием методик многопольного облучения. Дистанционную гамма-терапию направляли на зону первичного очага с захватом регионарных зон лимфооттока в средостении.

Согласно рекомендациям ВОЗ, для оценки эффективности ЛТ использовали следующие

критерии: полную регрессию, частичную регрессию, стабилизацию процесса и прогрессирование. Непосредственные результаты оценивали спустя 1,5–2,0 мес после окончания ЛТ (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, положительный эффект (частота полной и частичной регрессии) был выше в 1, 2, 3 и 4-й группах (соответственно 77,5; 78,5; 80,3 и 75,0 %) по сравнению с 5-й (контрольной) группой (45,5 %), $p_{1,2,3,4} - p_5 < 0,05$, тогда как прогрессирование процесса чаще наблюдалось в 5-й группе.

При анализе непосредственных результатов в зависимости от гистологической структуры выявлены убедительные преимущества применения химиомодификации (1, 2, 3-я группы) перед остальными способами (4-я и 5-я группы), табл. 2.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что модификация таксотером (3-я группа), цисплатином (2-я группа) и везепидом (3-я группа) позволила достоверно улучшить эффективность лечения больных с морфологическим вариантом опухоли – аденокарциномой. Так, частота полной и частичной регрессии опухоли составила в 1-й группе 34,5 %, во 2-й – 33,8 %, в 3-й – 37,7 % по сравнению с аналогичными показателями в 4-й и 5-й группах (17,5 и 14,5 %, $p_{1,2,3} - p_{4-5} < 0,05$). Причем более убедительно это преимущество выгледело при использовании таксотера (30 %), где частота положительного эффекта при лечении аденокарциномы была в 2 раза выше, чем в 5-й группе.

Несмотря на то, что для улучшения переносимости химиопрепараты вводили еженедельно в субтерапевтических дозах, в процессе лечения наблюдались выраженные гематологические реакции (II–III степени), частота которых представлена в табл. 3.

В группе, где в качестве модификатора использовался таксотер (3-я), наиболее частым осложнением была нейтропения, причем у 8 пациентов она была III степени тяжести. При использовании цисплатина (2-я группа) наиболее частым осложнением была тромбоцитопения, в основном II степени

Таблица 1. Результаты эффективности лучевого лечения больных разных групп

Группа (n)	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация		Прогрессирование	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я (58)	10	17,2	35	60,3	7	12,0	6	10,5
2-я (65)	12	18,5	39	60,0	6	9,2	8	12,3
3-я (61)	13	21,3	36	59,0	8	13,1	4	6,6
4-я (40)	6	15,0	24	60,0	6	15,0	4	10,0
5-я (контр.) (55)	5	9,1	20	36,4	16	29,1	14	25,4

Таблица 2. Результаты лучевого лечения больных разных групп в зависимости от гистологической структуры опухоли

Группа (n)	Полная и частичная регрессия				Стабилизация				Прогрессирование			
	плоскоклеточный рак		аденокарцинома		плоскоклеточный рак		аденокарцинома		плоскоклеточный рак		аденокарцинома	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я (58)	25	43,1	20	34,5	4	6,9	3	5,2	4	6,9	2	3,4
2-я (65)	29	44,6	22	33,8	5	7,7	1	1,5	5	7,7	3	4,6
3-я (61)	26	42,6	23	37,7	6	9,8	2	3,3	2	3,3	2	3,3
4-я (40)	23	57,5	7	17,5	4	10,0	2	5,0	3	7,5	1	2,5
5-я (контр.) (55)	17	30,9	8	14,5	6	10,9	10	18,2	4	7,3	10	18,2

Таблица 3. Гематологические реакции II–III степени у больных разных групп при лучевом лечении

Группа (n)	Лейкопения		Нейтропения		Тромбоцитопения		Мукозиты	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я (58)	6	10,3	5	8,6	8	13,7	4	6,9
2-я (65)	8	12,3	6	9,2	35	54,0	3	4,6
3-я (61)	10	16,4	18	29,5	3	4,9	6	9,8
4-я (40)	4	10,0	2	5,0	5	12,5	4	10,0
5-я (контр.) (55)	3	5,5	3	5,5	4	7,3	2	3,6

тяжести – у 30 пациентов, и у 5 пациентов этой группы – III степени. В 1-й группе, где в качестве модификатора использовали вепезид, частота как лейко- так и тромбоцитопении была минимальной и, как правило, не превышала II степени. Среди других токсических реакций необходимо отметить тошноту, рвоту и аллопецию, которые встречались у всех больных 1–3-й групп. У двух больных 3-й группы наблюдали выраженный мукозит, у 5 больных 2-й группы – нефропатию. Несмотря на разнообразие токсических реакций и их выраженность, у всех больных удалось реализовать запланированный объем лечения благодаря адекватной и своевременной симптоматической терапии, за исключением трех случаев глубокой нейтропении, двух случаев мукозитов и пяти случаев нефропатии, где потребовался длительный перерыв в лечении.

Анализ отдаленных результатов показал безусловное преимущество ускоренного фракционирования с модификацией перед как традиционным, так и ускоренным облучением без модификации.

Оценены длительность безрецидивного периода, одно- и двухлетняя выживаемость.

Один год после проведения лучевого лечения в 1-й группе прожили 46 чел. (79,3%),

во 2-й – 50 (80,0%), в 3-й – 51 (83,6%), тогда как в 4-й – 31 (77,5%) и в 5-й – 27 (49,1%), $p_{1,2,3,4} - p_5 < 0,05$. Средняя продолжительность времени до очередного прогрессирования оказалась выше в 1, 2 и 3-й группах: (14,9±2,5); (16,1±3,6) и (15,7±3,5) мес соответственно, в 4-й – (17,4±3,1) мес и в 5-й (7,8±3,9) мес, $p_{1,2,3} - p_{4,5} < 0,05$.

Наметившаяся тенденция к улучшению выживаемости в 4-й группе после окончания второго года почти полностью нивелировалась и стала сопоставимой с наблюдаемой в 5-й группе. В 4-й и 5-й группах двухлетняя выживаемость составила соответственно (20,0±7,2) и (18,0±6,5)%, тогда как в 1, 2 и 3-й группах – (37,4±4,1), (40,1±5,3) и (42,4±6,2)% соответственно.

Проанализированы реакции нормальной легочной ткани, входящей в зону облучения, в сроки от трех месяцев до одного года после окончания ЛТ. Первые признаки пульмонита в виде усиления легочного рисунка определяли рентгенологически у 187 пациентов (67%), а клинически, в виде повышения температуры, одышки, непродуктивного кашля, – у 154 больных, то есть у 55,2% от количества пациентов с пульмонитами. Существенных различий между группами по частоте возникновения пульмонитов в срок

до трех месяцев не выявлено. Однако в 1, 2 и 3-й группах достоверно чаще встречались пульмониты с тяжелым течением – 17,2 % (10 чел.), 16,9 % (11 чел.), 14,8 % (14 чел.) соответственно, в 5-й группе – 7,3 % (4 чел.), $p_{1,2,3} - p_5 < 0,05$, которые требовали длительного перерыва в последующем специальном лечении. В течение года после окончания ЛТ признаки пневмофиброза 2-й ст. в проекции полей облучения и за его пределами были выявлены у 22 из 58 пациентов (37,9 %) 1-й группы, у 25 из 65 пациентов (38,4 %) 2-й группы и у 27 из 61 больного (44,3 %) 3-й группы; в 5-й группе лучевой фиброз 2-й ст. наблюдался у 10 (18,2 %) больных.

Частота постлучевых изменений в легких среди больных, наблюдающихся более одного года после облучения, была достоверно ниже в группе с традиционным лечением.

Литература

1. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). Практическая онкология: избранные лекции. СПб., 2004: 257–263.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от рака легкого в России. Новое в терапии рака легкого. М., 2002: 8–15.
3. Бойко А.В., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л. и др. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого. Практическая онкология: избранные лекции. СПб., 2004: 283–291.
4. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994.
5. Михина З.П. Лучевая терапия при раке легкого. Новое в терапии рака легкого. Терапия рака легкого начала XXI века. Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. М., 2003: 142–150.
6. Sanders M., Disches S., Barrett A. et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small lung cancer: mature data from the randomised multicentre. Trial Radiother. Oncol. 1999; 52: 137–148.
7. Sibley G.S., Maquire P.D., Anscher M.A. et al. High-dose accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer: 7360 cGy and beyond. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999; 45: 241.
8. Komaki R., Seifelderheld W., Lurran W. et al. Sequential vs Concurrent chemotherapy and radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of failures in a phase III Stagy (RTOG). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 48: 113.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА СПОСОБІВ ХІМІОМОДИФІКАЦІЇ ПРИ ПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

В.П. Старенький

Незважаючи на високу частоту виражених гематологічних, пульмонологічних реакцій, а також мукозитів, переносимість прискореного режиму фракціонування дози з хіміомодифікацією у хворих на недрібноклітинний рак легенів можна вважати в цілому прийнятною за умови своєчасної і адекватної симптоматичної терапії. За показниками безпосередніх і віддалених результатів, вибір схеми лікування недрібноклітинного раку легенів повинен вирішуватися на користь прискореного режиму опромінювання з модифікацією таксотером, цисплатином і вепезидом.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легенів, прискорений режим опромінення, хіміомодифікація, таксотер, вепезид, цисплатин, переносимість лікування, безпосередні і віддалені результати.

CLINICAL ASSESSMENT OF CHEMOMODIFICATION AT RADIAL TREATMENT OF NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

V.P. Starenkyj

In spite of the high incidence of pronounced hematological and pulmonological reactions as well as mucositis, tolerance of accelerated irradiation mode with chemomodification in patients with non-small-cell lung cancer can be considered to be acceptable under the conditions of timely and adequate symptomatic therapy. According to the immediate and long-term results, the scheme of treatment for non-small-cell lung cancer should be chosen in favor of accelerated mode of the dose fractionation with modification with Taxotere, Cysplatin and Vepeside.

Key words: non-small-cell lung cancer, accelerated irradiation mode, chemomodification, Taxotere, Vepeside, Cysplatin, treatment tolerance, immediate and long-term results.

Поступила 30.07.07

УРОЛОГІЯ

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ
ЯК МЕТОДУ ЗАМІСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ТЕРМІНАЛЬНУ СТАДІЮ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
В ДІАЛІЗНОМУ ЦЕНТРІ м. ХАРКОВА*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва**Харківський державний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Наведені результати чотирирічного досвіду застосування перитонеального діалізу у хворих на термінальну стадію хронічної хвороби нирок і перспективи розвитку даного методу корекції хронічної ниркової недостатності в умовах діалізного центру м. Харкова.
Ключові слова: перитонеальний діаліз, хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, замісна ниркова терапія.

Поширеність хронічної ниркової недостатності (ХНН) продовжує зростати в усьому світі, у різних країнах від неї страждає від 0,1 до 3,0 % населення, значну частину якого складають особи молодого віку. Незважаючи на успіхи, досягнуті в профілактиці і лікуванні, ХНН асоціюється з високими показниками інвалідності і смертності [1, 2].

Чисельність хворих із хронічними хворобами нирок у Харківській обл., за даними реєстру, за останні три роки збільшилася в 3,5 рази [3], що потребує створення ефективної системи замісної ниркової допомоги, у котрій перитонеальний діаліз має ряд переваг, головні з яких – простота, зручність та відносно низька вартість.

Перитонеальний діаліз є широко розповсюдженою у світі альтернативою гемодіалізу, коли використовується здатність очеревини як ендогенної діалізної мембрани до транспорту рідин і розчинених речовин.

Історія розвитку перитонеального діалізу почалася в 1876 р., коли G. Wegner довів можливість ультрафільтрації через очеревину. В 1895 р. R. Orlow показав можливість виведення токсинів через очеревину. Початком впровадження перитонеального діалізу в клінічну практику можна вважати 1918 р., коли G. Ganter вперше провів сеанс перитонеального діалізу хворому з уремією. В 1945 р. J. Fine et al. успішно застосували цей метод для лікування гострої ниркової недостатності. У 60-х рр. ХХ ст. було розроблено апаратуру для домашнього перитонеального діалі-

зу і метод переривчастого парацентезу, удосконалено конструкцію перитонеального катетера і техніку імплантації, розроблено автоматичну систему для перитонеального діалізу. В 1975 р. J. Moncrief і R. Popovich застосували метод постійного амбулаторного перитонеального діалізу, а в 1980 р. – J. Diaz-Vuho et al. розробили і впровадили методику апаратного перитонеального діалізу [4, 5].

R. Popovich і J. Moncrief, обґрунтовуючи фізіологію методу, ввели поняття «рівноважний перитонеальний діаліз», а в 1978 р. запропонували назву методики «постійний амбулаторний перитонеальний діаліз» [6]. Цей етап прийнято вважати початком розвитку сучасного перитонеального діалізу як методу замісної ниркової терапії (ЗНТ) при ХНН.

Наступний етап розвитку перитонеального діалізу почався в середині 90-х рр., коли було розпочато фабричне виробництво нових, більш біосумісних розчинів. До сьогодні досить широко використовуються розчини з амінокислотами, з полімером крохмалю (iso-dextrin), які дозволяють значно збільшити ультрафільтрацію і підвищити рівень рН-розчину завдяки використанню в якості буфера бікарбонату [7].

Перитонеальний діаліз може виконуватися як постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД) і автоматизований перитонеальний діаліз (АПД). Доступ у перитонеальну порожнину здійснюється шляхом хірургічної імплантації через черевну стінку

пластикових катетерів різних видів. Операція виконується на старті діалізного лікування в умовах операційної, а потім пацієнти навчаються проведенню процедури діалізу.

Перитонеальний діаліз виконується шляхом вливання необхідного об'єму перитонеальної діалізуючої рідини (звичайно від 1500 до 3000 мл) у перитонеальну порожнину. Рідина залишається в черевній порожнині на визначений час, а потім відбувається її дренажування і видалення. Під час перебування рідини в черевній порожнині розчинені речовини і ультрафільтрат з позаклітинної рідини виводяться в перитонеальний діалізат під впливом градієнта концентрації, при цьому перитонеальна мембрана функціонує як напівпроникна діалізна мембрана. Ефективність видалення малих молекул нижча, а кліренс речовин з більш високою молекулярною масою вищий, ніж при гемодіалізі.

Ультрафільтрація відбувається внаслідок осмотичного перенесення води з позаклітинного простору в гіпертонічний перитонеальний діалізат, який містить високу концентрацію декстрози. Більш низький відсоток видалення розчинених речовин, характерний для перитонеального діалізу, компенсується збільшенням часу процедури.

При АПД використовується автоматизований пристрій – циклер для регуляції і моніторингу потоків діалізату, які вводяться та виводяться з черевної порожнини. Щодночі протягом 8–10 годин виконується від чотирьох до десяти обмінів діалізату об'ємом від 1 до 3 л кожний. У черевній порожнині в денний час залишається певна кількість діалізуючої рідини для забезпечення додаткового видалення розчинених речовин і рідини. ПАПД проводиться цілодобово 7 днів на тиждень шляхом чотирьох чи п'яти обмінів перитонеального діалізату, що виконуються у ручному режимі.

Перитонеальний діаліз має певні переваги перед гемодіалізом, які включають підтримку стабільного рівня в сироватці крові азоту сечовини, креатиніну, натрію і калію. Рівні гематокриту в пацієнтів, які одержують перитонеальний діаліз, часто вищі, ніж у пацієнтів на гемодіалізі, а поступова і постійна ультрафільтрація може забезпечувати кращий контроль тиску крові [8]. Оскільки перитонеальний діаліз є однією з форм самопомогі, він сприяє підвищенню незалежності пацієнта.

Основним ускладненням перитонеального діалізу є бактеріальний перитоніт, частота розвитку якого істотно варіює, але зазвичай складає у пацієнта один епізод на рік. Якщо бактеріальний перитоніт вчасно розпізнаний і лікування розпочато відразу,

інфекційний процес не буває важким і зникає протягом декількох днів на фоні відповідної терапії антибіотиками [9]. Епізоди перитоніту, однак, створюють постійну загрозу успіху довгострокової програми перитонеального діалізу, вони можуть призводити до рубцювання черевної порожнини і втрати очеревиною властивостей ефективної діалізної мембрани. У минулому грампозитивні організми, такі як *Staphylococcus epidermidis* чи *Staphylococcus aureus*, виявлялися в більшості випадків перитоніту, але зараз майже половина епізодів перитоніту пов'язана з грамнегативною флорою [10, 11]. Грибкові перитоніти звичайно є причиною значного рубцювання і фіброзу очеревини і часто призводять до фатального падіння ефективності перитонеального діалізу.

Чотирирічний досвід застосування перитонеального діалізу в умовах діалізного центру м. Харкова свідчить про ефективність даного методу ЗНТ в корекції термінальної ХНН і дозволяє хворим знаходитися на відстані від діалізних відділень.

Матеріал і методи. Протягом вказаного періоду спеціальне обстеження і спостереження з підбором ЗНТ методом перитонеального діалізу було проведено 66 пацієнтам, серед яких 26 чоловіків (39,4 %) і 40 жінок (60,6 %). Середній вік хворих на початок лікування складав (43,5±12,8) року (від 21 до 71 року). Серед хворих переважали мешканці районів області – 48 (72,7 %), мешканців обласного центру було 18 (27,3 %).

Причинами, які зумовили розвиток термінальної ХНН, були: хронічний гломерулонефрит – у 33 хворих (50,0 %), хронічний пієлонефрит – у 18 (27,3 %), цукровий діабет – у 11 (16,7 %), гіпертонічна хвороба – у трьох (4,5 %), амілоїдоз нирок – у одного хворого (1,5 %).

Режим перитонеального діалізу і розчини з відповідним рівнем осмолярності добирали в залежності від залишкової функції нирок, площі поверхні тіла, транспортних властивостей очеревини. Залишкову функцію нирок до початку ПАПД оцінювали за кліренсом креатиніну K_{creat} , який розраховували за формулою Cockcroft–Gault [2]

$$K_{\text{creat}} = \frac{(140 - \text{вік}) \times \text{вага (кг)}}{0,81 \times \text{креатинін плазми (мкмоль/л)}}.$$

Розрахований кліренс зменшувався на 15 % для жінок.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою

$$\text{ШКФ} = \frac{U_{\text{vol}}}{2 \times t} \times \left(\frac{U_{\text{urea}}}{S_{\text{urea}}} + \frac{U_{\text{creat}}}{S_{\text{creat}}} \right) \times \frac{1,73}{SA}, \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2},$$

де U_{vol} – об'єм зібраної сечі, мл; U_{urea} , U_{creat} – концентрації сечовини і креатиніну сечі; S_{urea}

і S_{creat} – сироваткові концентрації сечовини і креатиніну; SA – площа поверхні тіла; m^2 ; t – тривалість збору сечі в хвилинах (зазвичай 1440).

Транспортні властивості очеревини визначали за результатами стандартизованого тесту перитонеальної рівноваги (PET-тест), який виконували за методикою Z.J. Twardowski: заповнення черевної порожнини 2 л 2,5%-вої декстрази із узяттям проби діалізату через 0–2–4 год і проби крові через 2 год [12].

В ході проведення ПАПД стан пацієнтів і адекватність діалізу оцінювали за допомогою клініко-лабораторного моніторингу, який включав визначення рівня сечовини та креатиніну сироватки крові, гемоглобіну, феритину, трансферину, сироваткового заліза, загального білка, альбуміну, електролітів крові, показників фосфорно-кальцієвого обміну, ліпідного комплексу, артеріального тиску, маси тіла.

Дозу (достатність) діалізу визначали за допомогою показника КТ/V, запропонованого Gotch і Sargent, де К – діалізний кліренс сечовини, мл/хв; T – час лікування в хвилинах; V – об'єм розподілення сечовини, мл. Індекс КТ розраховували як $V_d \cdot D/P$, де V_d – об'єм діалізуючого розчину, що дренується з черевної порожнини, а D/P – відношення сечовини в діалізному розчині і плазмі.

Для оцінки ефективності перитонеального діалізу як методу ЗНТ і з'ясування можливих перспектив його розвитку в умовах діалізного центру проведений аналіз клініко-лабораторних даних у хворих, що отримували перитонеальний діаліз протягом 6 місяців – 1-ша група (n=46), протягом одного року – 2-га група (n=39) і двох років – 3-тя група (n=23).

Дані наведені як середня величина \pm стандартна помилка середньої величини. Оцінювали зміни показників 1-ї групи відносно показників хворих до початку діалізу, показники 2-ї групи відносно таких 1-ї та 3-ї групи та 3-ї групи відносно 1-ї та 2-ї. Аналіз даних проводився за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Достовірність розходжень приймали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Отримані дані наведені в табл. 1–2.

Однією з найважливіших проблем, яка на сьогодні важко вирішується у хворих із ХНН, є порушення харчування, що погіршує прогноз перебігу захворювання, ускладнює його корекцію і значною мірою визначає захворюваність і смертність пацієнтів [13, 14].

В ході проведення ЗНТ методом перитонеального діалізу маса тіла пацієнтів зросла з $(65,50 \pm 1,76)$ до $(67,80 \pm 1,68)$ кг через 6 місяців від початку застосування методу,

до $(72,10 \pm 2,21)$ кг через один рік і до $(75,70 \pm 2,96)$ кг через два роки. У хворих на цукровий діабет зміни маси тіла не були статистично значущими і складалі: $(72,00 \pm 4,39)$ кг до початку діалізу, $(69,30 \pm 3,83)$ кг через 6 місяців, $(67,60 \pm 3,80)$ кг через один рік та $(67,00 \pm 9,07)$ кг через два роки.

Шість пацієнтів на перитонеальний діаліз (9,1 %) страждали на синдром білково-енергетичної недостатності, який характеризувався індексом маси тіла $IMT < 18,5$, рівнем альбуміну < 30 г/л, pPNA (стандартизований білковий еквівалент виведення азоту) $< 0,8$. Показники білкового обміну мали тенденцію до поліпшення приблизно через 10–14 тижнів від початку процедури.

Рівень загального білка до початку діалізу складав $(54,50 \pm 1,06)$ г/л, гіпопротеїнемія була у 26 хворих (39,4 %). У 1-й групі рівень загального білка підвищився до $(66,60 \pm 1,12)$ г/л, нижче за норму показник був у одного хворого (2,2 %). У 2-й та 3-й групах рівень загального білка склав $(66,80 \pm 1,10)$ і $(68,50 \pm 1,23)$ г/л відповідно. Нормальний рівень білка досягнутий у 94,9 % пацієнтів 2-ї групи та 95,7 % – 3-ї.

Гіпоальбумінемія до початку діалізу була у 50 хворих (75,8 %), рівень альбуміну сироватки крові склав $(34,80 \pm 0,73)$ г/л. У 1-й групі пацієнтів рівень альбуміну зріс до $(40,20 \pm 1,03)$ г/л, питома вага хворих з гіпоальбумінемією скоротилася до 41,3 % (19 хворих). У пацієнтів 2-ї групи рівень альбуміну складав $(39,30 \pm 1,08)$ г/л, 3-ї групи – $(38,60 \pm 1,29)$ г/л; нижчою за норму альбумінемія була в 41,0 % (16 хворих) та 47,8 % (11 хворих) пацієнтів 2-ї та 3-ї груп відповідно. Статистично значущих відмінностей у хворих 2-ї та 3-ї груп у порівнянні з хворими 1-ї та 2-ї груп відповідно за рівнем загального білка сироватки крові та альбуміну не виявлено.

Наявність залишкової функції нирок дає значні переваги пацієнту з ХНН і відіграє важливу роль в успіху перитонеального діалізу: у видаленні солі і води, в кліренсі як малих, так і середніх молекул, полегшенні підтримки водного балансу, робить більш вільною дієту і зменшує обмеження споживання рідини, знижує ризик діалізного амлоїдозу [15]. Ці переваги забезпечують кращу виживаність хворих, сприяють поліпшенню якості їх життя.

В ході проведення перитонеального діалізу протягом першого року рівень збереження залишкової функції нирок був високим. При переведенні хворих на перитонеальний діаліз залишкова функція нирок була збережена в 31 пацієнта (47,0 %). В 1-й групі – у 25 хворих (54,3 %), у 2-й – у 21 (53,8 %), у

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на хронічну ниркову недостатність, що отримують замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу, в залежності від тривалості лікування

Показник	До початку лікування (n=66)	1-ша група (n=46)	2-га група (n=39)	3-тя група (n=23)
Вік, роки	43,50±2,72	42,40±1,74	43,30±1,77	44,20±1,82
Стать, чол/жін	26/40	20/26	16/23	8/15
Причини ХНН, абс. ч. (%)				
ХГН	33 (50)	23 (50)	19 (48,8)	13 (56,5)
ХПН	18 (27,3)	13 (28,3)	10 (25,6)	7 (30,4)
ЦД	11 (16,7)	10 (21,7)	10 (25,6)	3 (13,1)
інші	4 (6,1)			
Маса тіла, кг	65,50±1,76	67,80±1,68*	72,10±2,21*#	75,70±2,96*#^
Залишкова функція нирок (діурез > 500 мл/добу), абс. ч. (%)	31 (47,0)	25 (54,3)	21 (53,8)	5 (21,7)
Транспортні властивості очеревини (РЕТ-тест), абс. ч. (%)				
ВТ	5 (7,6)	10 (21,7)	6 (15,4)	1 (4,3)
СВТ	23 (34,8)	18 (39,1)	19 (48,7)	14 (60,9)
СНТ	29 (43,9)	15 (32,6)	11 (28,2)	8 (34,8)
НТ	9 (13,6)	3 (6,5)	3 (7,7)	
КТ/V, тижн.	2,67±0,12	2,91±0,15	2,87±0,13	2,80±0,22
АТ, мм рт. ст.				
САТ	174,00±4,48	131,00±2,54*	130,00±2,85*	123,00±6,02*
ДАТ	106,00±2,58	83,00±1,47*	83,00±1,68*	81,00±1,69*
Наявність АГ, абс. ч. (%)	59 (89,4)	17 (37,0)	15 (38,5)	5 (21,7)

Примітка. Тут і в табл. 2. $p < 0,05$; * в порівнянні з даними до початку лікування; # в порівнянні з 1-ою групою; ^ в порівнянні з 2-ою групою.

3-й – у 5 (21,7 %). Як бачимо, через два роки після початку лікування перитонеальним діалізом функція нирок залишається у значної частини пацієнтів.

Результати РЕТ-тесту, який проводився в комплексі досліджень, дозволяли контролювати динамічні зміни транспортних властивостей очеревини і допомагали при виборі режиму і техніки перитонеального діалізу [16].

Так, 78,7 % хворих на початку лікування перитонеального діалізу відносилися до середньовисоких і середньонизьких транспортерів, тобто груп пацієнтів, що найкраще піддаються діалізу. Середнє значення РЕТ-тесту склало $0,59 \pm 0,02$. В 1-й групі значення РЕТ-тесту $0,70 \pm 0,02$, у 2-й – $0,69 \pm 0,02$, у 3-й – $0,67 \pm 0,02$. Отже, істотних змін в транспортних властивостях очеревини протягом перших двох років діалізу практично не відбувається. Протягом проведення діалізу зростає питома вага середньовисоких і середньонизьких транспортерів до 95,7 %.

Важливим аспектом якості діалізного лікування, що визначає його прогноз, є адекватність. Показник достатності діалізу КТ/V в нашому дослідженні коливався в межах 1,5–6,7, причому нижчим за 1,7 він був у двох пацієнтів на початкових стадіях проведення процедури. Значення КТ/V не мали статистично значущих змін в динаміці проведення процедури. Тому перитонеальний діаліз, що отримували хворі досліджуваних груп, слід розглядати як адекватний стану пацієнтів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне із серйозних ускладнень ХНН, тому що є незалежним чинником розвитку кардіоваскулярних порушень, які призводять до укорочення життя, збільшення смертності, погіршення якості медико-соціальної реабілітації. Важливу роль в існуванні АГ у хворих, що одержують лікування перитонеальним діалізом, грають порушення ними водно-сольового режиму, нерегулярний прийом гіпотензивних препаратів, фінансові обмеження.

Таблиця 2. Лабораторна характеристика хворих на хронічну ниркову недостатність, що отримують замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу, в залежності від тривалості лікування

Показник	До початку лікування (n=66)	1-ша група (n=46)	2-га група (n=39)	3-тя група (n=23)
Гемоглобін, г/л	89,00±3,17	110,30±2,80*	114,10±3,06*	110,00±3,33*
Загальний білок, г/л	54,50±1,06	66,60±1,12*	66,80±1,10*	68,50±1,23*
Альбумін, г/л	34,80±0,73	40,20±1,03*	39,30±1,08*	38,60±1,29*
Сироваткове залізо, мкмоль/л	14,25±1,52	17,40±1,49*	19,70±1,66* [#]	19,21±1,00*
Трансферин, г/л	2,02±0,07	2,22±0,07*	2,45±0,09* [#]	2,60±0,10* ^{#^}
Феритин, нг/мл	64,70±11,89	77,50±12,89*	78,90±15,23*	84,10±19,64* ^{#^}
Калій, ммоль/л	5,62±0,10	4,59±0,09*	4,38±0,12*	4,45±0,08*
Натрій, ммоль/л	136,10±1,12	135,50±0,68	130,00±1,84	131,80±0,07
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,92±0,03	2,13±0,02*	2,12±0,03*	2,10±0,04*
Фосфор неорганічний, ммоль/л	3,03±0,27	1,94±0,09*	1,81±0,08*	1,80±0,07*
ПТГ, пг/мл	552,50±46,62	474,00±41,18*	487,60±54,31*	380,70±53,34* ^{#^}
Холестерин загальний, ммоль/л	7,01±0,84	6,92±0,90	6,67±0,95	6,55±0,87
ХЛПВП, ммоль/л	1,12±0,08	1,22±0,08	1,18±0,08	1,10±0,09
ХЛПНП, ммоль/л	4,18±0,23	3,90±0,18	3,69±0,21	3,71±0,23
Сечовина, ммоль/л	36,40±1,59	15,22±0,61*	15,10±1,67*	14,90±0,66*
Креатинін, мкмоль/л	1153,50±47,45	670,70±27,56*	728,90±36,68*	787,00±36,62*

Основний етіологічний фактор у розвитку ниркової паренхіматозної гіпертензії – порушення водно-сольового обміну. Так, у пацієнтів з гіпертензією у 88 % випадків артеріальний тиск знижується до нормальних величин за умови видалення з організму солей і води в кількості, достатній для досягнення ними сухої ваги.

На початок проведення перитонеального діалізу у 59 хворих (89,4 %) була АГ. В 1-й групі підвищений артеріальний тиск залишився у 17 пацієнтів (37,0 %) (АГ коригувалася прийомом гіпотензивних препаратів і препаратів, спрямованих на корекцію компонентів метаболічного синдрому), у 2-й – у 15 (38,5 %), у 3-й – у 5 (21,7 %) хворих. Рівень САТ знизився з (174,00±4,48) мм рт. ст. до початку процедури до (131,00±2,54) мм рт. ст. у пацієнтів 1-ї групи, (130,00±2,85) мм рт. ст. – 2-ї та (123,00±6,02) мм рт. ст. – 3-ї групи. Рівень ДАТ зменшився з (106,00±2,58) до (83,00±1,47) мм рт. ст. у пацієнтів 1-ї групи, (83,00±1,68) мм рт. ст. – 2-ї та (81,00±1,69) мм рт. ст. – 3-ї групи. Отже, результати дослідження підтверджують значну і тривалу ефективність перитонеального діалізу щодо синдрому АГ у хворих з термінальною ХНН.

Одним із частих ускладнень у пацієнтів, що одержують перитонеальний діаліз, є анемія, яка зумовлена, як правило, дефіцитом заліза і пригніченням еритроцитарного листка кісткового мозку. Цільове значення гемоглобіну для хворих, які одержують терапію перитонеальним діалізом, складає 110–120 г/л.

Необхідно відзначити, що синдром хронічного запалення, який діагностується за підвищенням рівня С-реактивного білка, зниженням альбуміну крові, підвищенням феритину, зниженням заліза і трансферину, впливає на наявність і ступінь клінічних проявів анемії [17].

Анемію різного ступеня вираженості в нашому спостереженні до початку діалізу мали 59 хворих (89,4 %). Рівень гемоглобіну коливався від 55 до 128 г/л. Корекція анемії на початку процедури проводилася практично в 90 % пацієнтів еритропоетинами на фоні базисної терапії препаратами заліза, вітамінами.

Протягом перших шести місяців перитонеального діалізу рівень гемоглобіну зріс до (110,00±2,80) г/л, нижче цільових значень цей показник був у 15 хворих (32,6 %). У пацієнтів 2-ї групи рівень гемоглобіну склав

(114,10±3,06) г/л, нижчий за 110 г/л він був у 16 пацієнтів (41,0 %). У пацієнтів 3-ї групи при середньому рівні (110,00±3,33) г/л на анемію страждали 11 хворих (47,8 %).

До початку діалізу 25 хворих (37,9 %) мали знижені рівні сироваткового заліза, 52 хворих (78,8 %) – низькі рівні трансферину, 19 хворих (28,8 %) – феритину. В ході проведення перитонеального діалізу підвищився рівень усіх вказаних показників. В 1-й групі недостатній рівень сироваткового заліза мали 10 хворих (21,7 %), у 2-й – 5 (12,8 %), у 3-й групі в усіх хворих рівень сироваткового заліза був нормальним. Знижений рівень трансферину в 1-й групі мали 11 хворих (23,9 %), у 2-й – 8 (20,5 %), у 3-й – 3 хворих (13,0 %), знижений рівень феритину – відповідно 7 (15,2 %), 7 (17,9 %) і 1 (4,3 %) пацієнт.

Попередження гіперкаліємії, небезпечно-го ускладнення термінальної ХНН є одним з основних завдань перитонеального діалізу. У нашому дослідженні гіперкаліємія при переведенні на перитонеальний діаліз спостерігалася у 53 хворих (80,4 %). У динаміці спостереження зниження і нормалізація рівня калію сироватки крові у хворих 1-ї групи відбулися у 87 % випадків (40 хворих), 2-ї – у 92,3 % (36 хворих), 3-ї – у 100 % (23 хворих).

Рівень натрію сироватки крові був стабільним та нормальним протягом усього часу проведення перитонеального діалізу, що досягалося застосуванням діалізних розчинів з відповідним електролітним складом.

У хворих з ХНН відмічається порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що може викликати остеопатії, больовий синдром, кальцифікацію м'яких тканин і судин. Загальний баланс кальцію визначається в основному гастроінтестинальною абсорбцією і перитонеальним транспортом. Для досягнення балансу кальцію і фосфору недостатньо лише застосовувати дієту з обмеженим вживанням фосфатів. Необхідно призначити препарати для зв'язування фосфатів, які надходять з їжею [18, 19]. Діаліз також дає можливість очистити кров від надлишку фосфору.

На початку лікування перитонеальним діалізом низький рівень іонізованого кальцію спостерігався у 46 хворих (69,7 %), підвищений рівень неорганічного фосфору – у 56 (84,8 %). Для корекції порушень фосфорно-кальцієвого обміну використовували активні метаболіти вітаміну D₃, у якості фосфатозв'язуючих препаратів – карбонат кальцію. В динаміці проведення перитонеального діалізу в 1-й групі три хворих (6,5 %) мали за низький рівень кальцію та 19 (41,3 %) – підвищений рівень фосфору. В 2-й групі при фактично стабільному середньому рівні кальцію

хворих з гіпокальціємією було 16 (41,1 %); хворих з гіперфосфатемією – 13 (33,3 %). У 3-й групі хворих із зниженим рівнем кальцію було 8 (34,8 %), а з підвищеним рівнем фосфору – 7 (30,4 %).

Паратиреоїдний гормон як уремичний токсин впливає на багато органів і систем. Вторинний гіперпаратиреоз призводить до ниркової остеодистрофії, остеопорозу, позаклітинної кальцифікації. Вторинний гіперпаратиреоз діагностувався при рівні паратиреоїдного гормону більше 300 пг/мл, або P x Ca >4,5.

Підвищений рівень ПТГ був виявлений у 60 хворих (90,1 %) і складав у середньому (552,50±46,62) пг/мл. Вторинний гіперпаратиреоз спостерігався у 26 хворих (39,4 %) на момент початку перитонеального діалізу. В динаміці лікування перитонеальним діалізом рівень ПТГ знизився у хворих 1-ї групи до (474,0±41,18) пг/мл, 2-ї групи – до (487,6±54,31) пг/мл, 3-ї групи – до (380,7±53,34) пг/мл. У 15 хворих (57,7 %) протягом 6 місяців прояви вторинного гіперпаратиреозу цілком зникли.

В ході проведення перитонеального діалізу встановлено стабільний характер рівня загального холестерину, а також ліпопротеїдів високої та низької густини.

Моніторинг показників рівня сечовини та креатиніну свідчить про значну ефективність перитонеального діалізу в корекції гіперазотемії. В усіх групах пацієнтів мало місце зниження в крові рівня сечовини та креатиніну, причому не виявлено статистично значущої різниці в їх показниках між групами.

Однією із серйозних проблем є інфекційні ускладнення перитонеального діалізу. У нашому спостереженні протягом 3,5 року вони мали місце у 17 пацієнтів (25,8 % від усіх пацієнтів, що одержували перитонеальний діаліз). Інфекція місця виходу катетера спостерігалася у п'яти пацієнтів, канална інфекція – у одного, діалізні перитоніти – у 11 (21 епізод). Сім хворих перенесли перитоніт двічі, один – тричі. Чотири пацієнти внаслідок перенесених перитонітів були переведені на гемодіаліз. Причиною перитонітів була контамінація черевної порожнини мікроорганізмами під час проведення процедури перитонеального діалізу. Бактеріальними агентами, які викликали діалізні перитоніти, були епідермальний стафілокок – 15 епізодів (71,4 %), золотистий стафілокок – 1 епізод (4,8 %), кишкова паличка – 3 епізоди (14,2 %), клебсієла – 1 епізод (4,8 %), гриби роду *Candida* – 1 епізод (4,8 %). Слід зазначити, що жоден хворий, що переніс діалізний перитоніт, не втратив ультрафільтрацію, процедура перитонеального діалізу у всіх, як і раніше, була адекватною.

Виживаність пацієнтів була досить високою і відповідає середньостатистичним показникам серед хворих, до яких застосовували даний метод ЗНТ: за 3,5 року померли 5 хворих (7,6 %). Сімом пацієнтам (10,6 %) була пересажена нирка, 4 пацієнти (6,1 %) переведені на гемодіаліз у зв'язку з розвитком діалізного перитоніту.

Причинами смерті хворих на перитонеальному діалізі у двох випадках були діалізний перитоніт, по одному випадку – гіперосмолярна діабетична кома, амілоїдоз внутрішніх органів, синдром Вегенера.

Висока клінічна ефективність перитонеального діалізу дозволяє забезпечити високу якість життя пацієнтів, які страждають на ХНН. Отримані нами дані свідчать про збереження фізичного та психічного стану хворих. Двадцять пацієнтів (30,3 %) продовжували працювати за спеціальністю, 7 (10,6 %) – переведені на роботи з полегшеними умовами, жінки успішно виконували роботу по дому.

Таким чином, факторами, що впливають на результати лікування й адекватність перитонеального діалізу, можна вважати наявність залишкової функції нирок, транспортні властивості очеревини, синдром білково-енергетичної недостатності, корекцію синдрому АГ, корекцію анемії, компенсацію фосфорно-кальцієвого обміну, включаючи ПТГ, відсутність інфекційних ускладнень, таких як інфекція місця виходу катетера, тонельна інфекція, діалізні перитоніти.

Перитонеальний діаліз має суттєві переваги при своєчасному початку діалізу терапії [20]. Це краща схоронність залишкової функції нирок, кращий контроль сольового і водного балансу, більш вільна дієта, яка забезпечує кращий нутриційний статус, простота збільшення дози для підтримки сумарного (ниркового і діалізного) КТ/V, переваги в стилі життя пацієнтів.

Аналіз стану перитонеального діалізу в Україні свідчить про зростання числа регіонів, у яких він застосовується, а також кількості пацієнтів, які його одержують [21]. Однак застосування цього методу все ще відстає від реальної потреби, зумовленої низкою особливостей.

Література

1. Blake C., Codd M.B., Cassidy A., O'Meara Y.M. Physical function, employment and quality of life in end-stage renal disease. *J. Nephrol.* 2000; Apr. 13 (2): 142–149.
2. Rossert J.A., Wauters J.-P. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *NDT* 2002; 3 (Suppl. 1): 19–28.
3. Колесник М.О., Саїдакова Н.О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю у 2005 році в Україні. *Укр. журн. нефрології та діалізу* 2006; 4 (12): 21–40.
4. Гуревич К.Я., Константинов Ю.В., Шумилкин В.Р. и др. Перитонеальный диализ (пособие для врачей). СПб., 2003: 3.

Харківська область у даний час – найбільш забезпечений цим видом лікування регіон в Україні.

Лікування перитонеальним діалізом можливе у людей з цукровим діабетом, супутньою патологією серцево-судинної системи, хворих немолодого віку, а також дітей, коли провести гемодіаліз не дозволяють антропометричні особливості пацієнта. Метод перитонеального діалізу дозволяє довго зберігати залишкову функцію нирок, що пролонгує часткову працездатність і життя пацієнта. Крім того, наявність в арсеналі лікарів методики і витратних матеріалів для перитонеального діалізу дозволяє застосовувати цей метод терапії у хворих з гострою нирковою недостатністю.

Серед причин, що перешкоджають широкому розповсюдженню методу, слід виділити як основну недостатню обізнаність лікарів про місце цього методу в лікуванні термінальної ХНН. Більш того, частина з цих лікарів все ще зберігає ставлення до перитонеального діалізу як до лікування другого сорту.

Вартість перитонеального діалізу в умовах нашої країни, на відміну від країн Західної Європи і Північної Америки, порівнянна з вартістю витратного матеріалу для сучасного гемодіалізу. Проте і в наших умовах перитонеальний діаліз через низьку забезпеченість гемодіалізом стає «буфером», що дозволяє своєчасно розпочати діалізу терапію навіть за повної відсутності діалізних місць.

Висновки

Чотирирічний досвід застосування постійного амбулаторного й автоматизованого перитонеального діалізу в умовах Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала свідчить про високу ефективність даного методу замісної ниркової терапії. Метод дозволяє пацієнтам знаходитися на відстані від діалізного центру, уникнути інфікування гепатитами, а у світлі розвитку методу трансплантації органів у Харківській області є найбільш оптимальним шляхом підготовки до пересаження нирки.

5. *Popovich R.P., Moncrief J.W., Decherd J.F. et al.* The definition of novel portable/wearable equilibrium dialysis technique (Abstract). *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* 1976; 5: 64.
6. *Popovich R.P., Moncrief J.W., Nolph K.D. et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis technique. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 449–456.
7. *Wolfson M., Piraino B., Hamburger R.J., Morton A.R.* Icodextrin Study G. A randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety icodextrin in peritoneal dialysis. *Amer. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (5): 1055–1065.
8. *Николаев А.Ю., Лифшиц Н.Л.* Артериальная гипертензия у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Урология и нефрология* 1996; 1: 10–13.
9. *Millikin S.P., Matzke G.R., Keane W.F.* Antimicrobial treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1991; 11: 252–260.
10. *Gahrmani N.* Infection rates in end-stage renal disease patients treated with CCPD and CAPD using the UltraBag system. *Adv. Perit. Dial.* 1995; 11: 164–167.
11. *Goldie S.J.* Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Amer. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 86–91.
12. *Twardowski Z.J., Nolph K.D., Kanna R. et al.* Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bull. Inc.* 1987; 7: 138–147.
13. *Blumenkrantz M.J., Kopple J.D., Moran J.K., Coburn J.W.* Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1982; 21: 849–861.
14. *Avram M.M., Gosswasser P., Erroa M. et al.* Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: The importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Amer. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 91–98.
15. *Lo W.K., Lui S.L., Li F.K. et al.* A prospective randomized study on three different peritoneal dialysis catheters. *Perit. Dial. Int.* 2003; 23 (Suppl. 2): 126.
16. *Agrawal A., Nolph K.D.* Management of high peritoneal transporters. *Perit. Dial. Int.* 2000; 23 (Suppl. 2): 160–165.
17. *McGonigle R.J.S., Wallin J.D., Sbadduck R.C. et al.* Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int.* 1984; 25: 437–444.
18. *Новикова А.И.* Способы коррекции гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности и при лечении диализом. *Терап. архив* 1997; 12: 63–67.
19. *Rostrand S.G., Druke N.B.* Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 383–392.
20. *Аден О'Нил.* Роль перитонеального диализа в оптимизации результатов лечения больных с терминальной стадией хронической, почечной недостаточности. *Нефрол. и диализ* 2003; 5, 1: 69.
21. *Колесник М.О., Кулизький М.В.* Проблема адекватності діалізої терапії в Україні. *Укр. журн. нефрології і діалізу* 2007; 3 (15): 2–15.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА КАК МЕТОДА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ДИАЛИЗНОМ ЦЕНТРЕ Г. ХАРЬКОВА

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева

Приведены результаты четырехлетнего опыта применения перитонеального диализа у больных с терминальной стадией хронической болезни почек и перспективы развития этого метода коррекции хронической почечной недостаточности в условиях диализного центра г. Харькова.

Ключевые слова: перитонеальный диализ, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия.

PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT OF THE PERITONEAL DIALYSIS AS A METHOD OF REPLACEMENT TREATMENT AT PATIENTS WITH TERMINAL CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY IN KHARKOV CENTRE OF DIALYSIS

V.N. Lesovoy, N.M. Andonjeva

The work presents the results of four-year experience of usage of peritoneal dialysis in patients with terminal stage of chronic kidney disease. The perspectives of development this method correction of the chronic renal insufficiency in Kharkov centre of dialysis are shown.

Key words: peritoneal dialysis, chronic kidney disease, chronic renal insufficiency, replacement renal therapy.

Поступила 01.10.07

ГІГІЕНА

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БЛОКСОПОЛИМЕРА ОКИСИ ЭТИЛЕНА
И ПРОПИЛЕНА МАРКИ Л-2402 «Ц»*Н.Г. Щербань, Е.А. Шевченко**Харьковский государственный медицинский университет*

В процессе острого санитарно-токсикологического эксперимента на белых крысах, белых мышках, морских свинках изучены параметры токсичности, видовой и половая чувствительность, клиническая картина отравления, кумулятивные и аллергенные свойства блоксополимера окиси этилена и пропилена. По результатам исследований вещество отнесено к IV классу опасности.

Ключевые слова: токсичность блоксополимера, экспериментальные животные, острый опыт.

Известно, что токсикологическая оценка химических веществ и композиций является одним из важных первоначальных этапов в сложной системе мер по разработке и реализации профилактических мероприятий, направленных на предотвращение вредного воздействия химических соединений на человека и окружающую среду [1], что позволяет еще на стадии лабораторного изучения и опытного производства целенаправленно осуществлять отбор менее токсичных и опасных химических веществ.

Целью работы было изучение токсичности блоксополимера окиси этилена и пропилена марки Л-2402 «Ц» в остром санитарно-токсикологическом эксперименте на теплокровных.

Материал и методы. Программа острого санитарно-токсикологического эксперимента включала постановку исследований на белых крысах, белых мышках и морских свинках с целью установления параметров токсичности, видовой и половой чувствительности, клинической картины отравления, кумулятивных свойств, последствий воздействия на кожу и слизистые, изучение аллергенных свойств и морфогистологических изменений во внутренних органах.

В эксперименте использованы 60 половозрелых белых крыс (самцы и самки), а также 18 морских свинок, преимущественно светлой масти, с постановкой внутрикожных и накожных проб. Среднесмертельные дозы ($ДЛ_{50}$), кожно-раздражающие, кожно-резорбтивные и аллергенные свойства определяли в соответствии с методическими указаниями О.Н. Елизаровой [2], Л.А. Тиунова [3]

и Г.Н. Красовского [4]. Действие на кожу и слизистые изучали на белых крысах и морских свинках. Предмет изучения – полиоксипропилен-оксиэтиленгликоль марки Л-2402 «Ц», представляет собой прозрачную жидкость светло-желтого цвета, хорошо растворимую в воде и органических растворителях. Вещество по химической структуре относится к классу простых полиэфиров. Кумулятивные свойства блоксополимера изучали по Г.Н. Красовскому [4], для чего использовали дозы 1/5; 1/10; 1/25; 1/50; 1/100 $ДЛ_{50}$, что составляло 3,82; 1,91; 0,76; 0,38; 0,19 г/кг массы животного. Для выявления кожно-резорбтивного эффекта использован метод биохемилюминесценции [4, 5]. Предметом изучения служила кровь белых крыс, хвосты которых погружали на 2/3 в пробирку с испытуемым препаратом (опытная группа) и водопроводную воду (контрольная группа). Через 1, 2, 3, 4 часа у животных опытной и контрольной групп забирали кровь из хвостовой вены по 0,1 мл и вносили в пробирку с 2 мл физиологического раствора. Интенсивность сверхслабого свечения приготовленных образцов регистрировалась на медицинском биохемилюминометре (ХЛМЦ 1-01). Статистическая обработка результатов острого опыта проведена по методу Кербера [2].

Результаты и их обсуждение. Среднесмертельные дозы ($ДЛ_{50}$) при внутрижелудочном введении установлены на уровне 19,10 г/кг массы для белых крыс популяции Вистар и 20,37 г/кг массы для белых мышей. Графическим способом определены дозы, приводящие к 16 и 84 % гибели белых крыс и белых мышей в условиях острого воздейст-

вия: 12,6; 13,5 и 26,0; 27,0 г/кг массы животных. Таким образом, полиоксипропилен-оксиэтиленгликоль можно отнести к малотоксичным веществам (IV класс опасности).

В клинической картине острого отравления на первый план выступали симптомы нарушения гемодинамики, дыхания и функции ЦНС. Гибель животных отмечалась в 1-е и 2-е сутки наблюдения от момента перорального поступления ксенобиотика. Среднеэффективное время (ET_{50}) гибели белых крыс соответствовало 24,5 и 27,2 ч соответственно.

При вскрытии животных обнаружено полнокровие внутренних органов, вздутие желудка, петель тонкого и толстого кишечника. Патогистологически в печени установлены полнокровие, паренхиматозная дистрофия; в почках – умеренное полнокровие, местами дистрофические изменения эпителия извитых канальцев; в селезенке – полнокровие красной пульпы, гиперплазия лимфоидных фолликулов; в сердце – умеренное полнокровие сосудов, дистрофические изменения кардиомиоцитов; в головном мозге – полнокровие сосудов оболочек и вещества мозга, перицеллюлярный и периваскулярный отек, стазы в капиллярах.

По мнению Г.Н. Красовского, наиболее полное представление о кумулятивных свойствах веществ дают не только явные признаки нарушения жизнедеятельности, но и степень изменения функциональных показателей организма под влиянием сравнительно небольших доз ксенобиотиков.

Коэффициент кумуляции (K_k) для белых крыс установлен на уровне 10,20 и потому отнесен к слабокумулятивным соединениям (табл. 1). Кожно-раздражающего действия у блоксополимера при однократной четырехчасовой экспозиции ксенобиотика в чистом виде, а также в условиях двухнедельного тестирования 50%-ным водным раствором не

выявлено. Однократная инстиляция двух капель чистого вещества в конъюнктивальный мешок приводила к незначительной инъекции сосудов слизистой конъюнктивы и склер, что позволяет сделать вывод об отсутствии кожно-раздражающих свойств.

Установлено, что интенсивность сверхслабого свечения растворов крови животных опытной группы повышалась во все испытываемые сроки начиная с первого часа экспозиции (табл. 2). Это дало основание судить о возможности проникновения вещества через неповрежденную кожу и слизистые. По всей вероятности, в результате поступления вещества в организме экспериментальных животных интенсифицируются окислительно-восстановительные процессы и перекисное окисление липидов, которые обусловили повышение интенсивности сверхслабого свечения. Клинических симптомов проявления интоксикации при изучении кожно-резорбтивных свойств у животных не отмечалось, что дало возможность судить о наличии эффекта проникновения ксенобиотика через неповрежденные кожные покровы.

Известно, что аллергизация организма возможна при различных путях поступления химических веществ. Достаточно объективно установлено, что дозы, вызывающие токсическое и аллергенное действие, не совпадают [6]. Порог сенсibilизации, как правило, находится на значительно более низком уровне. В исследованиях использована этапная схема выявления аллергенного действия. На первом этапе предусматривалось выявление сенсibilизирующих свойств препарата, на последующих – определение пороговых величин по аллергенному эффекту.

По окончании опыта на 14-е сутки сенсibilизации животных проводились аллергологические тесты (in vivo) – реакция специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), ре-

Таблица 1. Параметры токсикометрии

Вид животных	Параметры токсичности			K_k	ET_{50} , ч
	DJ_{16}	DJ_{50}	DJ_{84}		
Белые крысы	12,60	19,10	26,00	10,20	24,50
Белые мыши	13,50	20,37	27,00	–	27,20
Морские свинки	–	20,00	–	–	–

Примечание. Класс опасности – IV. $DJ_0 = 10,0$; $DJ_{100} = 30,0$.

Таблица 2. Интенсивность сверхслабого свечения растворов крови белых крыс (I) при воздействии на кожу полиоксипропилен-оксиэтиленгликоля Л-2402 «Ц»

Группа животных	I, (M±m) имп/с, при экспозиции в течение, ч			
	1	2	3	4
Контрольная	961,23±27,20	989,75±35,40	1021,15±24,60	1035,66±21,50
Опытная	1187,77±36,20	1253,11±29,60	1356,24±32,30	1562,86±25,40

Примечание. $p < 0,001$.

акция специфического повреждения базофилов (РСЛБ) и реакция специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ).

Критерием оценки и наличия эффекта сенсibilизации служили кожные проявления и аллергологические тесты *in vivo* (табл. 3). Процент положительных иммунологических

веществам (IV класс опасности), не обладающим кумулятивными свойствами, видовой и половой чувствительностью. В клинической картине острого отравления преобладали симптомы нарушения дыхания, гемодинамики и функции ЦНС. Наиболее повреждаемыми органами были печень, почки, сердце, го-

Таблица 3. Оценка сенсibilизирующего и аллергенного действия блоксополимера марки Л-2402 «Ц»

Группа животных	Показатели <i>in vitro</i> , (M \pm m) %		
	РСЛЛ	РСАЛ	РСЛБ
Контрольная	1,65 \pm 0,05	9,480 \pm 0,317	14,500 \pm 0,389
Опытная	2,10 \pm 0,07	12,600 \pm 0,462	16,100 \pm 0,583

Примечания: 1. Показатели *in vivo* накожные и внутрикожные были одинаковыми: общее количество животных – 8, животных с аллергенными проявлениями не было.

2. РСЛЛ, РСАЛ и РСЛБ – см. в тексте.

тестов в опытных и контрольных группах не превышал 20, что в соответствии с методическими указаниями позволяет исключить наличие аллергических и сенсibilизирующих свойств ксенобиотика.

Выводы

1. Установлено, что блоксополимер марки Л-2402 «Ц» относится к малотоксическим

ловной мозг и селезенка, которые играют ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков.

2. Кожно-раздражающими и аллергенными свойствами блоксополимер Л-2402 «Ц» не обладает, кожно-резорбтивные свойства присутствуют в слабой степени. Клинических проявлений симптомов интоксикации при накожных аппликациях вещества не установлено.

Литература

1. Никитина И.В., Щербань Н.Г., Телегин В.А. Реакция эндокринной системы организма теплокровных животных на введение поверхностно-активных веществ: Матер. XIII Междунар. научн.-практич. конф. «Экология и здоровье человека. Охрана воздушного и водного бассейнов. Утилизация отходов», г. Щелкино, АР Крым. Харьков, 2005: 115–118.
2. Елизарова О.Н. Определение доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. 216 с.
3. Тиунов А.А. Подходы к определению чувствительности экспериментальных животных для токсикологических исследований: Общие вопросы промышленной токсикологии. М.: Медицина, 1967: 55–59.
4. Красовский Г.Н., Жуков В.И., Бондаренко Л.А. и др. Применение метода биохемилюминесценции в санитарно-токсикологических исследованиях. Гигиена и санитария 1989; 11: 35–39.
5. Щербань Н.Г., Медведев В.М., Коцарь В.Л., Мацкивский В.И. Опыт применения метода хемилюминесценции для интегральной оценки изменений в организме лабораторных животных при гигиеническом нормировании вредных веществ во внешней среде: Хемилюминесцентный метод в биологии и медицине. АН УССР. К., 1978: 61–63.
6. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. М.: Медицина, 1978. 272 с.

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКСОПОЛІМЕРУ ОКИСУ ЕТИЛЕНУ І ПРОПІЛЕНУ МАРКИ Л-2402 «Ц»

М.Г. Щербань, О.О. Шевченко

У процесі гострого санітарно-токсикологічного експерименту на білих щурах, білих мишах і морських свинках вивчені параметри токсичності, видова і статева чутливість, клінічна картина отруєння, кумулятивні й алергенні властивості блоксополімеру окису етилену і пропілену. За результатами досліджень речовина віднесена до IV класу небезпеки.

Ключові слова: токсичність блоксополімеру, експериментальні тварини, гострий дослід.

TOXICOLOGIC-HYGIENIC CHARACTERISTIC OF BLOCKSOPOLYMER OF ETHYLENE OXIDE AND PROPYLENE OF MARKING N 2402 «U»

N.G. Shcherban, E.A. Shevchenko

The parameters of toxicity, specific and sexual sensitivity, clinical picture, cumulative and allergic features of blocksopolymer of ethylene oxide and propylene were studied on white rats, white mice and guinea pigs during process of acute sanitary-toxicologic experiment. According to the results of investigations this substance has been related to the IV class of danger.

Key words: toxicity of blocksopolymer, experimental animals, acute experiment.

Поступила 03.07.07

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ

В.А. Огнєв, Н.О. Ткаченко

Харківський державний медичний університет

Наведені дані щодо системного підходу до прогнозування виникнення хронічного гастродуоденіту у дітей дошкільного та шкільного віку. Системний підхід передбачає виявлення найбільш значущих факторів ризику, кількісні визначення окремих факторів ризику, формування прогностичних груп і динамічне спостереження за дітьми цих груп.

Ключові слова: *хронічний гастродуоденіт, фактори ризику, прогнозування, діти.*

Зростання захворюваності органів травлення залишається одним із актуальних питань охорони здоров'я населення України. У структурі цієї захворюваності провідне місце займає гастродуоденальна патологія, а саме хронічні гастродуоденіти [1–4], які часто виникають у дітей дошкільного і шкільного віку. Збільшення частоти хронічних гастродуоденітів обумовлено різними факторами. Встановлення цих факторів та їх різноваріантних поєднань, які призводять до виникнення хронічних гастродуоденітів, із наступною розробкою заходів щодо усунення або обмеження їх впливу можуть бути основою профілактики. Це робить перспективною розробку математичних моделей прогнозування стану здоров'я дітей та використання таких моделей для попередження виникнення у них патологічних станів і хронізації патологічного процесу [5, 6].

Метою дослідження було використання системного підходу до прогнозування виникнення хронічного гастродуоденіту у дітей дошкільного та шкільного віку.

Матеріал і методи. Обстежено 265 дітей з хронічним гастродуоденітом, віком від 6 до 17 років, які перебували на лікуванні в міській та обласній дитячих клінічних лікарнях. Із них хлопчиків – 127 (48 %), дівчаток – 138 (52 %). До контрольної групи увійшло 215 дітей, які не мали в анамнезі захворювань органів травлення та хронічної патології, із них хлопчиків – 97 (45,1 %), дівчаток – 118 (54,9 %). Обстеження проводили за допомогою спеціально розробленого опитувальника дитини з хронічним гастродуоденітом і опитувальника здорової дитини. Ці опиту-

вальники склалися із 76 питань щодо можливих факторів ризику, які ми об'єднали в групи соціально-економічних, соціально-гігієнічних та медико-біологічних факторів.

Усі питання щодо хворих дітей з'ясувалися в першу чергу з батьками, а саме з матерями на момент виникнення захворювання, а у дітей контрольної групи – на момент обстеження. Використовували системний підхід до прогнозування виникнення хронічного гастродуоденіту. Складові системного підходу до процесу прогнозування: виявлення факторів ризику; кількісні визначення окремих факторів ризику; формування прогностичних груп; динамічне спостереження за прогностичними групами.

Провели аналіз отриманих даних, ранжування і порівняльну оцінку різних факторів ризику за ступенем їх статистичної, медико-біологічної значущості, а також встановили медичні пріоритети тих ризиків, які повинні бути попереджені або знижені до прийняттого рівня. Фактори, різниця показників яких була статистично достовірною ($p < 0,05$), віднесли до факторів ризику. Порівняння даних опитування хворих дітей та дітей контрольної групи дало можливість виявити фактори, які сприяють виникненню цих захворювань. При обробці матеріалу використовували коефіцієнти вірогідності різниці, дисперсійний аналіз. Для характеристики факторів розраховували також показники сили впливу, інформативності та прогностичні коефіцієнти.

З метою виділення із групи факторів ризику тих, що відіграють основну роль у виникненні хронічного гастродуоденіту, за ве-

личною показника сили впливу та показником інформативності було проведено їх ранжування. До основної групи факторів ризику ввійшли фактори з силою впливу 4 % та більше. Фактори ризику, сила впливу яких була менше 4 %, віднесені до групи другорядних. Також були виділені фактори, які взагалі не впливають на виникнення хронічного гастродуоденіту.

Для прогнозування виникнення хронічного гастродуоденіту у дітей дошкільного віку використали послідовний метод А. Вальда. За допомогою цього методу можна прогнозувати відсутність ризику виникнення хронічного гастродуоденіту (A_1) або наявність (A_2). При цьому визначали апіорну вірогідність вивчених факторів ризику для станів A_1 і A_2 , відповідні їм величини прогностичних коефіцієнтів (ПК) і показник інформативності (I_k), розраховані на підставі інформаційного критерію Кульбака [7]. Інформативність використовували для відбору факторів ризику при складанні оцінно-прогностичної таблиці, за якою визначився ризик виникнення хронічного гастродуоденіту у дітей.

Результати. Встановлено, що найсуттєвішими прогностичними факторами ризику розвитку хронічного гастродуоденіту у дітей, які мають силу впливу 4 % та більше, є наступні: наявність гастродуоденальної патології в сім'ї – 17 %; глистні інвазії в анамнезі – 7 %; дискінезія жовчовидільних шляхів в анамнезі – 7 %; відсутність централізованого водопостачання – 6 %; сухоїдіння – 6 %; раннє штучне вигодування – 6 %; вживання гострої та/або жирної їжі – 6 %; порушення режиму харчування – 5 %; напружені відносини між дітьми та батьками – 4 %; наявність хелікобактеріозу в сім'ї – 4 %; ускладнення протікання вагітності у матері – 4 %; низький матеріальний добробут сім'ї – 4 %; психічна травма у дитини (перехід до нової школи, розлучення батьків, втрата члена сім'ї) – 4 %.

Не виявлено суттєвого впливу (сила впливу менше 4 %) на розвиток хронічного гастродуоденіту у дітей таких факторів: освіта батьків, вік батьків на момент народження дитини; наявність в радіусі 2 км промислових підприємств; використання для приготування їжі водопровідної води; гіпоксія у дитини при народженні; вага дитини при народженні більше 0,400 кг; конституційний тип; відвідування дитячого садка до трьох років; харчова алергія в анамнезі. Ці фактори віднесені нами до групи другорядних.

Визначено фактори, які взагалі не впливають на виникнення хронічного гастродуоденіту, а саме переривання вагітності у ма-

тері в анамнезі; догляд за дитиною до року здійснювався не лише матір'ю тощо.

На основі отриманих найсуттєвіших факторів ризику побудували оцінно-прогностичну таблицю. Наведена таблиця була інформативною підставою для прогнозування хронічного гастродуоденіту у дітей. Використовуючи оцінно-прогностичну таблицю, можна за наявності або відсутності того чи іншого фактора на індивідуальному рівні прогнозувати ризик виникнення хронічного гастродуоденіту у дітей дошкільного віку. Оцінюють фактори ризику за допомогою ПК.

Якщо при сумі ПК досягається поріг $A_2 = +13$, то з вірогідністю 95 % можна стверджувати, що існує ризик виникнення хронічного гастродуоденіту; якщо сума $A_2 = -13$, то з такою ж самою вірогідністю можна стверджувати, що ризик виникнення патології відсутній. Помилка 5 % забезпечує достатній ступінь вірогідності у разі невеликої кількості факторів ризику. Отже, за допомогою оцінно-прогностичної таблиці на популяційному рівні сформовано три групи динамічного спостереження:

I – сприятливий прогноз, якщо сума прогностичних коефіцієнтів складає -13 та більше;

II – невизначений прогноз, якщо значення суми прогностичних коефіцієнтів знаходиться в межах від -12 до +12.

III – несприятливий прогноз, якщо сума прогностичних коефіцієнтів +13 та більше.

За кожною із цих трьох груп необхідно проводити динамічне спостереження. Діти I групи спостерігаються за загальною схемою здорової дитини. Дітям II групи дільничний педіатр повинен приділяти більше уваги, проводити медико-гігієнічне навчання батьків. Діти III групи направляються на консультацію до гастроентеролога, та в залежності від його рекомендацій проводиться комплекс заходів первинної профілактики. Велике значення має медико-гігієнічне виховання сім'ї. Можливе створення спеціальних груп для дітей з ризиком розвитку гастродуоденальної патології в дошкільно-шкільних закладах, орієнтованих на раннє та оптимальне усунення порушень з боку органів травлення.

Висновки

1. Провідна роль у виникненні гастродуоденальної патології належить групі медико-біологічних і соціально-гігієнічних факторів.

2. За допомогою розробленої оцінно-прогностичної таблиці можна прогнозувати виникнення хронічного гастродуоденіту у дітей дошкільного та шкільного віку на індивідуа-

Оцінно-прогностична таблиця прогнозування ризику виникнення хронічного гастродуоденіту у дітей дошкільного віку

Фактори ризику	Частота фактора, %		Градація фактора	ПК	I _к
	хворі	здорові			
Наявність гастродуоденальної патології в сім'ї	73,2±2,7	31,2±3,2	Так	+3,7	1,6
			Ні	-4,1	
Глистні інвазії в анамнезі	43,1±2,8	17,2±2,6	Так	+4,0	0,7
			Ні	-1,6	
Дискінезія жовчовидільних шляхів в анамнезі	31,2±2,7	8,8±1,9	Так	+5,5	0,7
			Ні	-1,2	
Відсутність централізованого водопостачання	19,5±2,1	2,3±1,0	Так	+1,9	0,8
			Ні	-1,0	
Сухоїдіння	32,1±2,9	10,7±2,1	Так	+4,8	0,6
			Ні	-1,9	
Раннє штучне вигодування	31,3±2,8	11,2±2,1	Так	+4,5	0,6
			Ні	-1,1	
Вживання гострої та/або жирної їжі	23,8±2,6	5,1±1,5	Так	+6,7	0,6
			Ні	-1,0	
Наявність хелікобактеріозу в сім'ї	11,6±1,8	0,9±0,2	Так	+1,9	0,6
			Ні	-1,0	
Напружені відносини між дітьми та батьками	27,4±2,5	10,2±2,1	Так	+4,3	0,5
			Ні	-1,0	
Порушення режиму харчування	37,7±3,0	17,7±2,6	Так	+4,0	0,5
			Ні	-1,2	
Ускладнення протікання вагітності у матері	24,5±2,6	8,8±1,9	Так	+4,4	0,4
			Ні	-1,0	
Низький матеріальний добробут сім'ї	40,8±3,0	59,2±3,0	Так	+2,8	0,4
			Ні	-1,2	
Психічна травма у дитини	57,0±3,0	37,2±3,3	Так	+1,9	0,3
			Ні	-1,6	

льному та популяційному рівнях, що дозволить дільничному педіатру сформувати серед цих дітей групи динамічного спостереження, а також визначити тактику диспансерного спостереження та проведення комплексу превентивних заходів.

Література

1. Матвеева Г.С., Щегольков А.В., Синяева И.Р. Распространенность заболеваний органов пищеварения в Украине в 1997 году. Вісн. проблем біол. і мед. 2001; 2: 62–65.
2. Струков В.И., Галеева Р.Т., Шурыгина Е.Б. и др. Состояние костной системы у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Педиатрия 2004; 6: 14–17.
3. Печкуров Д.В. Эпидемиология гастроэнтерологических заболеваний у детей: достоверность ретроспективного анализа. Педиатрия 2004; 2: 22–23.
4. Грищенко І.І., Щербініна М.Б., Тельнова О.І., Степанов Ю.М. Показники захворюваності населення м. Дніпропетровська на пептичну виразку, гастрити та дуоденіти за останнє десятиріччя. Мед. перспективи 2001; 4: 138–141.

3. Використання системного підходу до прогнозування хронічного гастродуоденіту дозволить знизити імовірність розвитку не тільки самих захворювань у дітей, але й несприятливого їх перебігу та уникнути ускладнень.

5. Лук'янова О.М., Квашніна Л.В. Стан здоров'я здорових дітей молодшого шкільного віку та шляхи його корекції. Перинат. та педіатр. 2004; 1: 3–5.

6. Лойко Є.Є., Ротштейн О.П., Кательніков Д.І., Лойко Л.С. Спосіб прогнозування кількості захворювань у дітей Житомирщини. Наук. вісн. Ужгородськ. ун-ту 1999; 8: 232–237.

7. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина, 1990: 176.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

В.А. Огнев, Н.А. Ткаченко

Приведены данные относительно системного подхода к прогнозированию возникновения хронического гастродуоденита у детей дошкольного и школьного возраста. Системный подход предусматривает выявление наиболее значимых факторов риска, количественное определение отдельных факторов риска, формирование прогностических групп и динамическое наблюдение за детьми, входящими в эти группы.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, факторы риска, прогнозирование, дети.

SYSTEM APPROACH TO PROGNOSTICATION OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

V.A. Ognev, N.O. Tkachenko

We are given dates about system approach to prognostication of developing of chronic gastroduodenitis in children of pre-school and school age. The system approach provides discovery the most significant risk factors, quantitative of determination of separate the risk factors, shaping of prognostic groups and dynamic observation for these groups.

Key words: chronic gastroduodenitis, factors of risk, prognostication, children.

Поступила 07.09.07

ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС ГРИПУ І ГРВІ У ПРАЦІВНИКІВ РІЗНИХ ВИРОБНИЦТВ

І.А. Пловецька

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Вивчали захворюваність на грип і ГРВІ у робітників заводів з виробництва газорозрядних ламп, фарфору, медичного скла в залежності від стажу. Кількість випадків і днів непрацездатності на заводі газорозрядних ламп була найменшою у робітників, які працювали на виробництві 6–10 років і найбільшою – до 5 та понад 20 років. У робітників фарфорового заводу вірогідні відмінності були у показниках «кількість днів непрацездатності» та «середня тривалість одного випадку непрацездатності». Найменше число днів непрацездатності з грипу і ГРВІ разом і окремо у робітників зі стажем 6–10 років і найбільше – зі стажем понад 20 років. Те саме стосується і «середньої тривалості одного випадку». У робітників виробництва медичного скла залежності захворюваності від стажу не спостерігали.

Ключові слова: профзахворюваність, тривалість непрацездатності, стаж роботи.

Кількість факторів, що впливають на перебіг епідемічного процесу, досить значна. Проте значущість їх у цьому не однакова – поруч із провідними, головними, існують і другорядні, значення яких для перебігу епідемічного процесу може бути невисоким або опосередкованим [1–3].

У машинобудуванні вірогідно частіше ($p > 0,99$) хворіли робітники зі стажем роботи більше трьох років у порівнянні з робітниками, що мають малий стаж; в електронній промисловості, навпаки, частіше хворіли робітники з малим стажем. В інших галузях розходжень не було. Спостереження майже не виявило робітників зі стажем роботи понад шість років. При відносно невеликому терміні роботи зниження опірності організму до респіраторних інфекцій (якщо судити по показниках захворюваності), паралельно із збільшенням виробничого стажу, відзначено тільки в машинобудуванні. Такий висновок може бути і правомочним, але не можна виключити можливість статистичних помилок через те, що молоді робітники рідше беруть листи непрацездатності, розмір виплат по яких залежить від виробничого стажу [4].

Статистично доведено, що у працівників хімічної промисловості, особливо при значному стажі роботи, виявляється зниження відносного та абсолютного числа Т-лімфоцитів, фагоцитарної активності нейтрофілів і Е-, ЕА-, ЕМ- і ЕАС-розеткоутворювання [1, 5].

Характер патології людини значною мірою обумовлюється постійними змінами середовища. За цих умов процеси адаптації організму здебільшого запізнюються порівняно зі змінами зовнішнього середовища, що знижує природну резистентність людини та сприяє проявам різних форм патології. Ви-

явлення конкретних чинників, що діють у цьому напрямку, усунення чи ослаблення їхнього впливу залишається актуальною проблемою сучасності, значення якої зростає із прискоренням урбанізації суспільства [6].

Враховуючи, що робітники, які працюють на досліджуваних нами виробництвах газорозрядних ламп (ГРЛ), фарфору, медичного скла, терплять подібні професійні шкідливості (мікроклімат, пил, шум, загазованість продуктами неповного згорання палива (оксид вуглецю), було доцільно дослідити захворюваність на грип і ГРВІ в залежності від стажу. Стаж ми розглядали як фактор тривалості контакту з професійними шкідливостями.

Матеріал і методи. Захворюваність вивчали за допомогою звіту з тимчасової непрацездатності ф.23ТН (16ТН) за показниками: кількість випадків тимчасової непрацездатності на 100 робітників, кількість днів тимчасової непрацездатності на 100 робітників, середня тривалість одного випадку.

Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. У робітників виробництва ГРЛ зі збільшенням стажу зменшувалась захворюваність на грип і ГРВІ окремо та разом. Так, у робітників зі стажем 11–20 років зменшилась кількість випадків грипу в 2,5 раза у порівнянні з групою робітників зі стажем до 5 років ($p_{U1} < 0,05$). Захворюваність на ГРВІ визначалась зменшенням кількості випадків у робітників зі стажем 11–20 років і більше 20 років у 2,5 раза в порівнянні із такою ж захворюваністю робітників зі стажем до 5 років ($p_{U1} < 0,001$) та зросла в 2,7 раза у порівнянні із захворюваністю групи робітників зі стажем 6–10 років ($p_{U2} < 0,005$ – для робітників зі стажем 11–

20 років і $p_{U2} < 0,002$ для робітників зі стажем більше 20 років). Відповідно зменшувалась кількість випадків захворювання на грип і ГРВІ разом у робітників зі стажем 11–20 років і понад 20 років у порівнянні із таким показником у робітників зі стажем до 5 років у 2,5 раза ($p_{U1} < 0,001$ – для робітників зі стажем 11–20 років) та у 2,45 раза ($p_{U1} < 0,002$) у робітників зі стажем більше 20 років, тоді як у порівнянні із захворюваністю групи робітників 6–10 років відмічали зріст цього показника у 2,5 раза ($p_{U2} < 0,002$) для робітників зі стажем 11–20 років та у 2,5 раза ($p_{U2} < 0,01$) для робітників зі стажем більше 20 років. Та ж закономірність була властивою і для такого показника захворюваності, як кількість днів, тобто найбільшою кількістю днів була у робітників зі стажем до 5 років і найменшою – зі стажем 6–10 років. Кількість днів захворювання на грип зменшилась у 4,5 раза у робітників зі стажем до 20 років у порівнянні з таким же показником у групі робітників зі стажем до 5 років ($p_{U1} < 0,05$). Кількість днів захворювання на ГРВІ зменшилась у 2,9 раза у робітників зі стажем 11–20 років

($p_{U1} < 0,001$) та у 2,7 раза у робітників зі стажем понад 20 років ($p_{U1} < 0,005$) у порівнянні з таким же показником групи робітників зі стажем до 5 років, кількість днів захворювання на ГРВІ у робітників зі стажем 6–10 років була вірогідно меншою у 3,05 раза у порівнянні з таким же показником робітників зі стажем 11–20 років ($p_{U2} < 0,01$) та у 3,23 раза меншою, ніж у робітників зі стажем більше 20 років ($p_{U1} < 0,01$). Аналогічна картина спостерігалась і при вивченні кількості днів разом по грипу та ГРВІ: найбільша кількість днів спостерігалась у робітників зі стажем до 5 років і була у 2,75 раза більшою, ніж у робітників зі стажем 11–20 років ($p_{U1} < 0,001$) та у 2,9 раза більшою, ніж у робітників зі стажем більше 20 років ($p_{U1} < 0,001$). Найменша кількість днів спостерігалась у робітників зі стажем 6–10 років – у 2,7 раза у порівнянні з групою робітників зі стажем 11–20 років ($p_{U2} < 0,005$) та у 2,4 раза у порівнянні з групою робітників зі стажем понад 20 років ($p_{U2} < 0,01$). Вірогідних змін середньої тривалості одного випадку захворюваності на грип і ГРВІ не спостерігали (табл. 1).

Таблиця 1. Захворюваність на грип і ГРВІ робітників виробництва газорозрядних ламп в залежності від стажу

Показник	Групи (n) за стажем, років			
	до 5	6–10	11–20	20 і більше
Кількість випадків на 100 робітників				
грип	14,26±5,20 (12)	2,78±2,78 (9)	5,56±1,64 (34) $p_{U1} < 0,05$	4,86±2,34 (32) $p_{U1} < 0,05$
ГРВІ	48,82±7,99 (12)	7,14±4,26 (9)	19,61±2,44 (34) $p_{U1} < 0,001; p_{U2} < 0,05$	20,83±2,81 (32) $p_{U1} < 0,001; p_{U2} < 0,02$
грип і ГРВІ	63,08±10,20 (12)	9,92±6,85 (9)	25,16±2,98 (34) $p_{U1} < 0,001; p_{U2} < 0,02$	25,69±3,94 (32) $p_{U1} < 0,002; p_{U2} < 0,01$
Кількість днів на 100 робітників				
грип	97,04±35,59 (12)	22,22±22,22 (9)	43,14±12,15 (34)	21,18±8,60 (32) $p_{U1} < 0,05$
ГРВІ	393,87±102,50 (12)	44,25±27,92 (9)	135,29±20,87 (34) $p_{U1} < 0,001; p_{U2} < 0,01$	143,06±20,22 (32) $p_{U1} < 0,005; p_{U2} < 0,01$
грип і ГРВІ	490,90±109,02 (12)	66,47±49,16 (9)	178,43±23,46 (34) $p_{U1} < 0,001; p_{U2} < 0,005$	164,24±21,57 (32) $p_{U1} < 0,001; p_{U2} < 0,01$
Середня тривалість одного випадку, днів				
грип	6,83±0,17 (6)	– (1)	8,50±1,10 (10)	6,00±0,87 (7)
ГРВІ	7,58±0,83 (11)	5,89±0,48 (3)	6,92±0,76 (30)	6,93±0,52 (29)
грип і ГРВІ	7,44±0,76 (11)	6,07±0,64 (3)	7,47±0,76 (32)	6,72±0,50 (29)

Примітка. p_{U1} – показник вірогідності різниці порівняно з групою зі стажем до 5 років; p_{U2} – порівняно з групою зі стажем 6–10 років; p_{U3} – порівняно з групою зі стажем 11–20 років.

Кореляційний зворотний зв'язок спостерігали між середньорічною захворюваністю на грип і ГРВІ та стажем ($r=-0,25$; $p<0,02$) у робітників виробництва ГРЛ.

Аналіз захворюваності робітників фарфорового заводу показав, що кількість днів по ГРВІ була найменшою у робітників зі стажем 6–10 років: у 2,74 раза порівняно з робітниками зі стажем 11–20 років ($p_{U_2}<0,05$) та у 3,04 раза порівняно з робітниками зі стажем більше 20 років ($p_{U_2}<0,05$). Кількість днів на грип і ГРВІ була також найменшою у робітників зі стажем 6–10 років та вірогідно відрізнялася від такої групи робітників зі стажем понад 20 років у 2,56 раза ($p_{U_2}<0,02$). Середня тривалість одного випадку окремо по ГРВІ була більшою у робітників зі стажем 11–20 років у 1,5 раза ($p_{U_2}<0,05$) та у 1,9 раза у робітників зі стажем більше 20 років ($p_{U_2}<0,05$) у порівнянні з групою зі стажем 6–10 років (табл. 2).

Зі збільшенням стажу зменшувалась кількість випадків захворюваності на грип і ГРВІ у робітників виробництва ГРЛ. Кількість випадків і днів непрацездатності була найбільшою у робітників зі стажем до 5 і понад 20 років. Найменші показники були в групі робітників зі стажем 6–10 років. У робітників фарфорового заводу вірогідні відмінності були між показниками «кількість днів непрацездатності» і «середня тривалість одного випадку непрацездатності». Найменше число днів непрацездатності з грипу і ГРВІ разом і окремо було у робітників зі стажем 6–10 років і найбільше – зі стажем понад 20 років. Те саме стосується і середньої тривалості одного випадку – найбільша у робітників зі стажем понад 20 років і найменша – зі стажем до 5 років.

Отже, захворюваність на грип і ГРВІ була найбільшою у робітників виробництва газорозрядних ламп і фарфору зі стажем до 5 і по-

Таблиця 2. Захворюваність на грип і ГРВІ робітників виробництва фарфору в залежності від стажу

Показник	Групи (n) за стажем, років			
	до 5	6–10	11–20	20 і більше
Кількість випадків на 100 робітників				
грип	1,54±1,54 (13)	0,79±0,79 (14)	0,72±0,50 (31)	2,65±1,31 (21)
ГРВІ	9,56±4,17 (13)	7,44±3,15 (14)	13,62±2,61 (31)	12,70±2,69 (21)
грип і ГРВІ	11,10±4,74 (13)	8,23±3,51 (14)	14,34±2,69 (31)	15,34±3,11 (21)
Кількість днів на 100 робітників				
грип	9,23±9,23 (13)	12,70±12,70 (14)	6,45±4,74 (31)	19,05±9,64 (21)
ГРВІ	37,75±15,74 (13)	27,78±11,99 (14)	76,34±15,50 (31) $p_{U_2}<0,05$	84,66±20,67 (21) $p_{U_2}<0,05$
грип і ГРВІ	46,98±22,14 (13)	40,48±19,52 (14)	82,80±17,73 (31)	103,70±22,00 (21) $p_{U_2}<0,02$
Середня тривалість одного випадку, днів				
грип	– (1)	– (1)	– (2)	7,13±0,72 (4)
ГРВІ	5,10±1,21 (5)	3,80±0,37 (5)	5,56±0,42 (20) $p_{U_2}<0,05$	7,04±1,36 (14) $p_{U_2}<0,05$
грип і ГРВІ	5,00±1,17 (5)	4,67±0,74 (5)	5,54±0,42 (20)	7,35±1,19 (15)

Примітка. p_{U_2} – показник вірогідності різниці, визначений за методом Манна–Уїтні, при порівнянні з даними групи зі стажем 6–10 років (в інших випадках вірогідність не спостерігалася).

Виявлений кореляційний зв'язок між середньорічною захворюваністю на грип, ГРВІ та стажем ($r=0,26$; $p<0,01$) у робітників виробництва фарфору.

Як показав аналіз, у робітників виробництва медичного скла змін захворюваності на грип і ГРВІ в залежності від стажу не спостерігали.

над 20 років, найменшою – зі стажем 6–10 років, що могло свідчити про включення адаптаційних механізмів саме у людей, які вже мають певний досвід, і разом з тим нервова система ще не має порушень, які накопичуються з віком. Середня тривалість одного випадку не залежала від стажу у робітників виробництва газорозрядних ламп, тоді як у робіт-

ників фарфору зі стажем більше 20 років вона була найбільшою, зокрема з ГРВІ. У робіт-

ників виробництва медичного скла залежності захворюваності від стажу не спостерігали.

Література

1. Богова А.В., Дуева Л.А., Пчелинцев С.Ю. и др. Показатели иммунного статуса как индикатора биологических и химических загрязнителей атмосферного воздуха. I Белорус. съезд иммунологов: Тез. докл. Минск, 1990: 51–52.

2. Винарская Е.И. Модификация иммунного ответа при комбинировании убиквитарных ксенобиотиков: Актуальные вопросы гигиены окружающей среды: Сб. тр. НИИ общ. и ком. гигиены им. Марзеева. Вып. 1. К., 1995: 39–41.

3. Скрипченко Г.С. Концепція боротьби з грипом в Україні. Інфекц. хвороби 1995; 2: 5–10.

4. Смородиццев А.А. Грипп и его профилактика: Руководство для врачей. АМН СССР. Л.: Медицина, 1984. 384 с.

5. Яненко В.М., Воробель О.В., Рыхтовский В.О. Иммунный статус организма: математические подходы к его оценке и оптимизации нормализации иммунного статуса при применении иммунокорректоров. Структурно-функциональные исследования в медицинских и биологических системах. К., 1995: 101–107.

6. Лапшин Н.Д., Сартабаев С.А., Никонова П.Т. и др. Опыт организации противогриппозных мероприятий. Здравоохранение Казахстана 1983; 10: 13–15.

ВЛИЯНИЕ СТАЖА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГРИППОМ И ОРВИ В УСЛОВИЯХ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДСТВ И.А. Пловецкая

Изучали заболеваемость гриппом и ОРВИ у рабочих заводов по производству газоразрядных ламп, фарфора, медицинского стекла в зависимости от стажа. Количество случаев и дней нетрудоспособности на заводе газоразрядных ламп было наименьшим у рабочих со стажем 6–10 лет и наибольшим – со стажем до 5 и свыше 20 лет. У рабочих фарфорового завода достоверные отличия были в показателях «количество дней нетрудоспособности» и «средняя продолжительность одного случая нетрудоспособности». Наименьшее количество дней нетрудоспособности по гриппу и ОРВИ вместе и отдельно было у рабочих со стажем 6–10 лет, а наибольшее – в группе со стажем свыше 20 лет. То же касается и «средней продолжительности одного случая». У рабочих производства медицинского стекла зависимости заболеваемости от стажа не наблюдали.

Ключевые слова: профзаболеваемость, продолжительность нетрудоспособности, стаж работы.

INFLUENCE OF LENGTH OF SERVICE ON MORBIDITY BY A FLU AND ACUTE RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS IN CONDITIONS OF THE DIFFERENT PRODUCTIONS

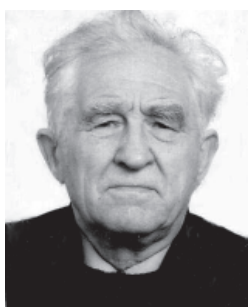
I.A. Plovetskaya

It was studied morbidity on flu and acute respiratory virus infections depending on length of service of the workers at works of gas-unloading lamps, porcelain and medical glass. An amount of cases and days of disability at the works of gas-unloading lamps was the least at workers with experience 6–10 years and most – below 5 and over 20 years. At workers of porcelain works reliable differences were on indexes «amount of disability days» and «mean duration of disability one case». The amount of disability days on flu and acute respiratory virus infections together and separately it was least at workers with length of service 6–10 years and most in a group with length of service over 20 years. Mean to duration of one case was most at workers with experience over 20 years and the least at persons with length of service below 5 years. Dependence of morbidity from length of service was not looked at the workers of medical glass works.

Key words: professional morbidity, duration of disability, length of service.

Поступила 17.09.07

ГУБИН НИКОЛАЙ МАТВЕЕВИЧ К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



16 декабря 2007 года исполнилось 75 лет со дня рождения и 50 лет практической и научно-педагогической деятельности кандидата медицинских наук, доцента кафедры судебной медицины и основ права Губина Николая Матвеевича.

По окончании средней школы в 1950 г. Николай Матвеевич поступил на лечебный факультет Харьковского медицинского института (ХМИ), а в 1954 г. был зачислен на военно-медицинский факультет института, который окончил с отличием в 1956 г. Медицинскую службу начал в Вооруженных силах Советской Армии, но через три года был демобилизован по состоянию здоровья. Короткое время работал участковым терапевтом Лебединской ЦРБ Сумской области.

С января 1960 г. стал аспирантом проф. Николая Николаевича Бокариуса – заведующего кафедрой судебной медицины ХМИ. В 1964 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию по судебно-медицинской диагностике следов спермы как одного из видов вещественных доказательств. С марта 1963 г. он – судебно-медицинский эксперт Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (ХОБСМЭ), с сентября 1964 г. – ассистент кафедры судебной медицины ХМИ, с сентября 1976 г. и по настоящее время – доцент этой же кафедры. С сентября 1970 г. по июнь 1982 г. был заместителем декана лечебного факультета ХМИ, на протяжении 5 лет – ответственным секретарем приемной комиссии института, долгое время отвечал за научную работу на кафедре, за подготовку интернов в Харьковской и Сумской областях, за работу студенческого научного кружка.

В 1982 г. окончил заочный факультет правоведения Харьковского юридического института.

Он – опытный эксперт, имеет высшую квалификационную категорию судмедэксперта, проводит особо сложные экспертизы в ХОБСМЭ, чем оказывает значительную помощь как бюро, так и судебно-следственным органам.

Н.М. Губин – прекрасный преподаватель и лектор. Он читает отдельные лекции по судебной медицине и основам права, проводит практические занятия по судебной медицине. Принимает участие в руководстве научными работами аспирантов кафедры. Является почетным членом Харьковского научного общества судебных медиков и криминалистов, где выступает с научными докладами.

Николай Матвеевич подготовил и опубликовал 90 научных работ, 5 медицинских пособий по судебной медицине, одно учебно-методическое пособие по основам права. Он – соавтор одного авторского свидетельства и пяти рационализаторских предложений.

Награжден медалью Советской Армии и Флота, двумя значками «Отличнику здравоохранения», неоднократно отмечался в приказах института за добросовестную работу.

Николай Матвеевич Губин – основатель врачебной судебно-медицинской династии. Его сын В.Н. Губин – доцент кафедры судебно-медицинской диагностики травм носа ХМАПО, кандидат медицинских наук, внук Н.В. Губин – магистр медицины по специальности «судебно-медицинская экспертиза», аспирант кафедры судебной медицины и основ права ХГМУ.

Коллеги Николая Матвеевича желают ему доброго здоровья, благополучия, успехов в научно-педагогической деятельности, в воплощении новых творческих планов и идей.

*Коллектив кафедры судебной медицины и основ права ХГМУ
Харьковское областное бюро судебно-медицинской экспертизы
Харьковское научное медицинское общество судебных медиков
и криминалистов*

КАЛЕНДАРЬ ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫХ ДАТ ХГМУ НА 2008 ГОД

Альперн Даниил Евсеевич (1894–1968). 40 лет со дня смерти выдающегося ученого-патоморфолога, члена-корреспондента АН УССР, заслуженного деятеля науки УССР, в течение 40 лет возглавлявшего кафедру патологической физиологии. Широкую известность приобрели его исследования по патологии вегетативной нервной системы, патохимии воспаления, аллергии и ревматизму, им обосновано новое нейрогуморальное направление в понимании реактивности и патогенеза ряда патологических процессов.

Белоусов Алексей Константинович (1848–1908). 160 лет со дня рождения и 100 лет со дня смерти известного профессора-анатома, заведующего кафедрой анатомии с 1888 по 1908 г. Провозвестник современной методики макромикроскопического препарирования. Одним из учеников профессора был академик В.П. Воробьев.

Брауде Илья Рафаилович (1890–1958). 50 лет со дня смерти известного профессора-инфекциониста, доктора медицинских наук, с именем которого связано развитие инфекционной службы Харьковщины. Он создал научную школу инфекционистов, которая высоко ценилась не только в Украине, но и за ее пределами.

Браунштейн Николай Евсеевич (1898–1967). 110 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой офтальмологии с 1939 по 1967 г. Широкую известность ему принесли монография «Патогенез и хирургическое лечение отслойки сетчатки» и учебник по глазным болезням, изданный на русском и украинском языках.

Данилевский Александр Яковлевич (1838–1923). 170 лет со дня рождения отца украинской биохимии, профессора Казанского и Харьковского университетов, члена-корреспондента Российской академии наук (1898). А.Я. Данилевский впервые выявил возможность синтеза белковоподобных веществ (пластеинов) при участии ферментов.

Делицын Сергей Николаевич (1858–1918). 150 лет со дня рождения и 90 лет со дня смерти доктора медицины, заведующего кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии. Основатель хирургического тренинга как системы хирургических упражнений, направленных на приобретение практических навыков в оперативной технике.

Дерман Григорий Львович (1890–1993). 25 лет со дня смерти выдающегося представителя харьковской научной школы патологоанатомов, заведующего кафедрой патологической анатомии ХМИ с 1945 по 1971 г.

Дудукалов Алексей Иванович (1838–1910). 170 лет со дня рождения доктора медицины, заслуженного профессора, первого заведующего кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Харьковского университета. Его по праву считают одним из первых челюстно-лицевых хирургов в Украине.

Жаботинский Василий Михайлович (1895–1983). 25 лет со дня смерти известного ученого-гигиениста, талантливого педагога, заведующего кафедрой коммунальной гигиены ХМИ с 1943 по 1973 г. Соратник А.Н. Марзеева, один из главных авторов учебника «Коммунальная гигиена».

Задорожный Борис Акимович (1923–1993). 85 лет со дня рождения и 15 лет со дня смерти ректора ХМИ, заведующего кафедрой дерматологии и венерологии, почетного доктора Познаньской (Польша) медицинской академии. Его монография «Криотерапия в дерматологии» до сих пор практически единственная на эту тему.

Каменский Иван Петрович (1773–1819). 235 лет со дня рождения профессора кафедры повивального искусства Харьковского университета. Он вошел в историю медицины как основатель научной педиатрии и акушерства.

Книгин Иван Дмитриевич (1773–1830). 235 лет со дня рождения доктора медицины, первого анатома и одного из первых неиностранных профессоров Харьковского университета. Считается родоначальником физиологической науки в Украине.

Костюрин Степан Дмитриевич (1853–1898). 155 лет со дня рождения и 110 лет со дня смерти профессора, заведующего кафедрой общей патологии (патологической физиологии) Харьковского университета.

Кузнецов Александр Харитонович (1838–1910). 170 лет со дня рождения заслуженного профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии, декана медицинского факультета Харьковского университета. С 1891 по 1905 г. избирался председателем Харьковского медицинского общества.

Лашкевич Валериан Григорьевич (1835–1888). 120 лет со дня смерти доктора медицины, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии Харьковского университета. По его проекту и при его участии в 1896 г. построено новое здание факультетской терапевтической клиники.

Марзеев Александр Никитич (1883–1956). 125 лет со дня рождения выдающегося гигиениста, действительного члена АМН СССР, основателя и первого заведующего кафедрой коммунальной гигиены ХМИ. Основатель Украинского института коммунальной гигиены, он по праву считается основателем и всей санитарной организации в стране.

Мельников Александр Васильевич (1889–1958). 50 лет со дня смерти действительного члена АМН СССР, выдающегося представителя отечественной хирургии, основателя онкологии в Украине, заведующего ряда хирургических кафедр ХМИ.

Наранович Петр Андреевич (1804–1858). 150 лет со дня смерти доктора медицины анатома, хирурга, впервые в Харькове использовавшего эфирный наркоз, изобретателя ряда новых хирургических инструментов.

Опенховский Федор Мечиславович (1853–1914). 155 лет со дня рождения доктора медицины, профессора кафедр факультетской и госпитальной терапии Харьковского университета, учителя П.И. Шатилова. Он доказал связь между локализацией язвы желудка и локализацией болевых точек около позвоночника, известную как «симптом Опенховского».

Попов Митрофан Алексеевич (1843–1907). 165 лет со дня рождения анатома, заслуженного профессора Харьковского университета, ученика проф. Д.Ф. Лямбля, составителя книги «Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования. 1805–1905 гг.»

Репрев Александр Васильевич (1853–1930). 155 лет со дня рождения выдающегося патолога-физиолога, заслуженного профессора, основателя харьковской научной школы патофизиологов, одного из основоположников эндокринологии в Украине.

Тец Григорий Израилевич (1898–1967). 110 лет со дня рождения доктора медицинских наук, заведующего кафедрой детских болезней ХМИ с 1944 по 1967 г.

Толочинов Николай Филиппович (1840–1908). 100 лет со дня смерти известного акушера-гинеколога, заведующего кафедрой акушерства и женских болезней Харьковского университета.

Утевский Арон Михайлович (1904–1988). 20 лет со дня смерти одного из выдающихся представителей харьковской научной школы биохимиков, члена-корреспондента АН УССР, заслуженного деятеля науки УССР, заведующего кафедрой биохимии 1-го и 2-го Харьковских медицинских институтов. Выдвинул и экспериментально обосновал концепцию функционального обмена адренергических гормонов-медиаторов.

Шарлай Роман Иванович (1898–1960). 110 лет со дня рождения ректора ХМИ, заведующего кафедрой госпитальной терапии. Разработал классификацию типов нервной деятельности, предложил ряд комбинаций разных терапевтических способов – как медикаментозных, так и немедикаментозных.

Щелков Иван Петрович (1833–1909). 175 лет со дня рождения первого профессора самостоятельной кафедры физиологии Харьковского университета, которого Нобелевский лауреат И.И. Мечников называл своим учителем в лабораторной работе. С 1884 по 1890 г. был ректором Харьковского университета.

Юбилейные даты в истории университета

Стоматологический факультет	30 лет
Кафедра основ экономической теории и культурологии	70 лет
Кафедра украинского языка, основ психологии и педагогики	15 лет
Кафедра физической реабилитации и спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья	80 лет
Кафедра биохимии	145 лет
Кафедра общей гигиены и экологии	135 лет
Кафедра социальной медицины, организации и экономики охраны здоровья	85 лет
Кафедра инфекционных болезней	115 лет
Кафедра радиологии и радиационной медицины	85 лет
Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 2	70 лет
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии	85 лет
Кафедра кожных и венерических болезней и СПИДа	125 лет
Кафедра урологии и андрологии	70 лет
Кафедра хирургических болезней	25 лет
Газета «Медичний університет»	80 лет
Музей истории ХГМУ	40 лет

Составитель Ж.Н. Перцева